

(11) Número de Publicação: **PT 1828177 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 417/04 (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)
C07D 277/82 (2007.10) **C07D 263/58** (2007.10)
C07D 413/04 (2007.10) **C07D 277/68** (2007.10)
C07D 413/12 (2007.10) **A61K 31/435** (2007.10)
A61K 31/495 (2007.10) **A61K 31/41** (2007.10)
A61P 3/04 (2007.10) **A61P 3/06** (2007.10)
A61P 3/10 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.12.16**

(30) Prioridade(s): **2004.12.17 US 637116 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.09.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.08.13**
211/2008

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 US

(72) Inventor(es):

KENNETH ALLEN SAVIN US
JAMES PETER BECK US
BRIAN DAVID WAKEFIELD US
FREDERIC LAURENT CORDIER ES
ESTEBAN DOMINGUEZ-MANZANARES ES

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA MCH**

(57) Resumo:

RESUMO**"NOVOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA MCH"**

A presente invenção refere-se a um composto antagonista da hormona concentradora de melanina da fórmula (I); em que Ar^1 , L_1 , R^1 , q , X , R^2 , R^3 , R^4 , e R^5 são como definidos, ou um seu sal, solvato ou enantiómero farmacologicamente aceitável útil no tratamento, prevenção ou melhoria dos sintomas associados com a obesidade e doenças afins.

DESCRIÇÃO

"NOVOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA MCH"

Área da Invenção

A presente invenção é na área da medicina, particularmente no tratamento da obesidade e doenças causadas ou exacerbadas pela obesidade. Mais especialmente, a presente invenção refere-se a antagonistas da hormona concentradora de melanina útil na prevenção e tratamento da obesidade e doenças afins.

Antecedentes da Invenção

A afluência dos anos 90 juntamente com o aumento exponencial na produção de comida particularmente nas economias Ocidental e Asiática resultou em modelos de alimentação que conduziram à obesidade. A obesidade é definida como tendo demasiado excesso de peso. O peso excessivo é geralmente caracterizado por gordura corporal excessiva, porque a energia não usada é armazenada nos tecidos adiposos como gordura.

A obesidade tem associada a ela, custos económicos e sociais. As pessoas obesas, uma proporção a aumentar nas sociedades desenvolvidas e a desenvolverem-se,

são consideradas como tendo hábitos alimentares fora de controlo muitas vezes associados com baixa auto-estima. Além disso, as pessoas obesas são mais prováveis de ter problemas médicos associados com ou exacerbados pelo excesso de peso corporal. Exemplos de condições médicas causadas, exacerbadas ou provocadas por peso excessivo incluem fracturas ósseas, dores nas articulações do joelho, artrite, risco aumentado de hipertensão, aterosclerose, acidente vascular cerebral, diabetes, etc.

Antecedentes da Invenção

A hormona concentradora de melanina (MCH) é um neuropeptídeo de 19 aminoácidos produzido na área hipotállica lateral e em zona incerta, embora neurónios que exprimem MCH projectam-se em numerosas regiões do cérebro. MCH é processada a partir de uma pré-pró-hormona que também inclui um segundo péptido, NEI, e possivelmente um terceiro, NGE (Nahon, Crit Rev in Neurobiology, 8:221-262, 1994). MCH medeia o seu efeito através de pelo menos dois receptores acoplados à proteína G, MCHR1 e MCHR2 (Saito et al. Nature 400: 265-269, 1999; Hill et al., J.Biol. Chem. 276:20125-20129, 2001). Ambos os receptores são expressos em regiões do cérebro consistentes com a projecção neural da MCH e função fisiológica da MCH conhecida (Hervieu et al., Eur J Neuroscience 12: 1194-1216, 2000; Hill et al., J Biol Chem 276: 20125-20129, 2001; Sailer et al., Proc Nat Acad Sci 98: 7564-7569, 2001).

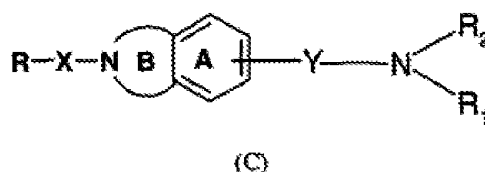
Existe evidência extensa para apoiar a actividade orexigénica de MCH. MCH mRNA é elevada em modelos de roedores com obesidade e no estado de jejum (Qu et al., Nature 380: 243-247, 1996). MCH administrada por via intracerebroventricular aumenta a alimentação e bloqueia o efeito anoréxico da hormona α -melanócito estimulante (Ludwig et al., Am J Physiol 274: E627-E633, 1998). Os ratos do knockout da MCH (ratos da MCH^{-/-}) são magros, hipofágicos e hipometabólicos (Shimada et al., Nature 396: 670-674, 1998), enquanto os ratos transgénicos que sobre-expressam a MCH são obesos e resistentes à insulina (Ludwig et al., J Clin Invest 107: 379-386, 2001). Ratos da MCH^{R1} foram recentemente descritos serem magros e hipermetabólicos, indicando que a isoforma R1 medeia pelo menos alguns dos efeitos metabólicos da MCH (Marsh et al., Proc Nat Acad Sci 99: 3240-3245, 2002).

Além dos seus efeitos na alimentação, MCH tem sido implicada na regulação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal através da modulação de CRF e libertação de ACTH (Bluet-Pajot et al., J Neuroendocrinol 7: 297-303, 1995). A MCH pode também ter um papel na modulação da função reprodutora (Murray et al., J Neuroendocrinol 12: 217-223, 2000) e memória (Monzon et al., Peptides 20: 1517-1519, 1999).

O tratamento corrente preferido para a obesidade assim como diabetes Tipo II não insulino-dependente é dieta e exercício com vista à redução de peso e sensibilidade

melhorada à insulina para diabéticos. A cooperação do doente é usualmente pobre. O problema é agravado pelo facto de haver correntemente só dois medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade (sibutramina, ou Meridia™ e orlistat, ou Xenical™).

O número do pedido PCT WO 01/87834, arquivado em 15 de Maio, 2001, também expõe compostos descritos úteis como antagonistas para o receptor da MCH. Em particular o pedido WO 01/87834 reivindica um composto da fórmula C.



em que;

R representa hidrogénio, halogénio, ou um grupo cíclico opcionalmente substituído; X representa uma ligação ou um espaçador em que a cadeia principal possui um até dez átomos; Y representa um espaçador em que a cadeia principal possui um até seis átomos; o anel A representa um anel de benzeno que pode possuir outros substituintes; o anel B representa um heterociclo de cinco até nove membros nitrogenoso não aromático que pode possuir outros substituintes; e R^1 e R^2 são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogénio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, ou R^1 e R^2 podem formar um heterociclo nitrogenoso opcionalmente substituído em cooperação com o átomo de azoto adjacente e R^2 pode formar um heterociclo

nitrogenoso opcionalmente substituído em cooperação com o átomo de azoto adjacente e Y.

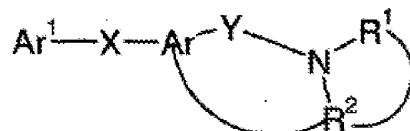
O pedido PCT WO 01/82925A1 refere-se a compostos aromáticos da fórmula



Em que Ar^1 é um grupo cíclico opcionalmente substituído, X é um espaçador que possui uma cadeia principal de 1 até 6 átomos de carbono, Y é uma ligação ou espaçador que possui uma cadeia principal de 1 até 6 átomos de carbono, Ar é um anel monocíclico aromático que pode ser condensado com um anel de 4 até 8 membros não aromático, e pode possuir substituintes adicionais; R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio ou um grupo hidrocarboneto que pode possuir substituintes; R^1 e R^2 juntamente com o átomo de azoto adjacente podem formar um anel que contém azoto que pode possuir substituintes; R^2 pode formar um espiro anel juntamente com Ar; ou R^2 juntamente com o átomo de azoto adjacente pode formar um heteroanel que contém azoto e que pode possuir substituintes; ou um seu sal, esses compostos são antagonistas de uma hormona concentradora de melanina sugeriu como sendo úteis para prevenir ou tratar a obesidade.

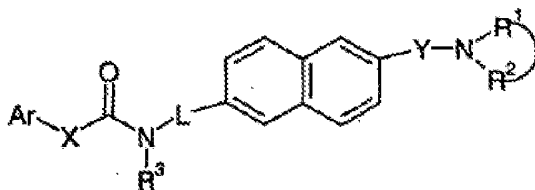
O pedido PCT WO 01/21577A2 (Takeda) refere-se a

compostos aromáticos da fórmula



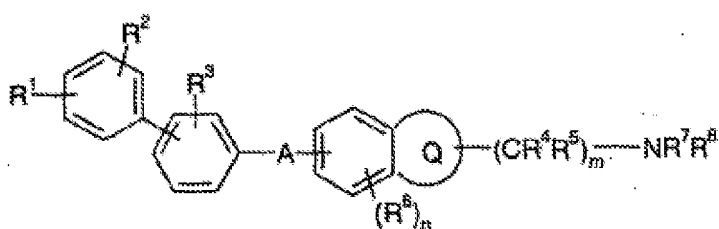
ou um seu sal, que é útil como um agente para prevenir ou tratar a obesidade; em que as variáveis são como expostas nele.

O pedido PCT WO 03/035624 expõe um composto da fórmula (I)



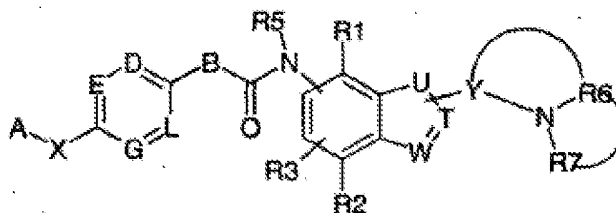
em que A representa um grupo cíclico opcionalmente substituído; X representa uma ligação ou um espaçador que possui uma cadeia principal C₁₋₆, R¹ e R² são os mesmos ou diferentes e cada um representa hidrogénio ou um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído (excluindo CO); R³ representa hidrogénio ou um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído; e o anel A e o anel B cada um pode possuir outros substituinte(s), e quando o anel B possui outro substituinte, então este substituinte pode ser ligado a R¹ para formar um anel; um sal do composto; ou um pró-fármaco de qualquer destes que possui actividade antagonista contra a hormona concentradora de malanina e assim útil como um remédio preventivo da obesidade, etc.

O pedido PCT WO 95/32967 descreve compostos da fórmula



em que A é CONR, em que R é hidrogénio ou C₁₋₆alquilo; Q é um anel de 5 até 7 membros heterocíclico opcionalmente substituído que contem 1 até 3 heteroátomos seleccionados do oxigénio, azoto, ou enxofre; R⁴ é hidrogénio, halogénio, etc; R² e R³ são independentemente hidrogénio, halogénio, etc; R⁴ e R⁵ são independentemente hidrogénio ou C₁₋₆alquilo; R⁶ é halogénio, hidroxilo, etc; R⁷ e R⁸ são independentemente hidrogénio; C₁₋₆alquilos, etc; m é 0 até 4, n é 0,1 ou 2; ou o seu sal que possui actividade antagonista de 5HT1D e pode esperar-se melhorar a anorexia.

O pedido PCT 03/015769A1 refere-se a compostos aromáticos aminoalquilo-substituídos da fórmula



úteis como fármacos para a anorexia em que as variáveis da fórmula atrás são como descritas nela.

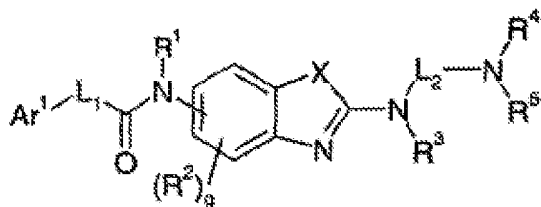
Tratamentos correntes dirigidos à obesidade possuem efeitos secundários. Exemplos desses tratamentos incluem supressores do apetite eficazes não sujeitos a receita médica. Estes agentes não foram provados eficazes para todos os doentes e para períodos de tempo sustentáveis. Semelhantemente, os tratamentos aprovados, sibutramina (Meridia™) e orlistat (Xenical™) têm sido associados com efeitos secundários que podem comprometer a adesão e podem impedir o uso a longo prazo para constante perda de peso para certas populações de doentes.

O pedido PCT Wo 2004/011440 descreve vários derivados do benzimidazole usados como antagonistas da MCH.

Por esse motivo, existe uma necessidade para novos e/ou melhorados agentes terapeuticamente eficazes úteis como antagonistas da hormona libertadora de melanocortina para melhor controlar os hábitos dietéticos, minimizar a preponderância para obesidade e tratar, prevenir e/ou melhor os efeitos da obesidade que incluem por exemplo diabetes.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula I



em que:

X é O, ou S;

q é 0 ou 1 para R² excepto hidrogénio;

Ar¹ é um grupo cíclico opcionalmente substituído por um até quatro grupos independentemente seleccionados do C₁-C₈ alquilo, C₂-C₄alcenilo, C₂-C₄alcinilo, hidroxilo, C₁-C₈alcoxi, fenilo, arilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico, heteroarilo, cicloalquilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquil-heteroalquilo, C₁-C₄alquil-O-arilo, C₁-C₄alquil-O-heteroarilo, C₁-C₄alquil-O-heterocíclico, C₁-C₄alquilcicloalquilo, ciano, -(CH₂)_nNR⁶R^{6'}, C₁-C₄halogenoalquilo, C₁-C₄halogenoalcoxi, halogénio, (CH₂)_nCOR⁶, (CH₂)_nNR⁶SO₂R^{6'}, -(CH₂)_nC(O)NR⁶R^{6'}, heterocíclico, e C₁-C₄alquil-heterocíclico; em que os substituintes cicloalquilo, fenilo, heteroarilo e heterocíclico são cada um opcionalmente substituídos por um até três grupos independentemente seleccionados do hidroxilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₄alcoxialquilo, C₁-C₄ halogenoalcoxi, C₁-C₄alquilo, halogénio, C₁-C₄ halogenoalquilo, nitro, ciano, amino, carboxamido, fenilo, arilo, alquil-heterocíclico, heterocíclico, e oxo;

L₁ é uma ligação, ou um ligante bivalente seleccionado do C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alcenilo, e -OC₁-C₆alquilo;

R¹ é seleccionado do hidrogénio, C₁-C₄alquilo e C₁-C₄alquilcicloalquilo;

R² é independentemente seleccionado do hidrogénio,

halogénio, C₁-C₄halogenoalquilo, C₁-C₄alquilo e C₁-C₄alcoxi; R³ é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alcenilo, C₃-C₈cicloalquilo, arilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquilcicloalquilo, heterocíclico e C₁-C₄alquil-heterocíclico; e em que R³ e L₂ podem combinar-se juntos e com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados para formar um heterociclo de 5 até 7 membros não aromático que contem azoto que opcionalmente contem um até três substituintes independentemente seleccionados do oxo, hidroxilo, ciano, C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alcenilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquilcicloalquilo, C₁-C₄alquil-heterocíclico, halogeno, C₀-C₄alquilNR⁶R^{6'}, (CH₂)_nNSO₂C₁-C₄alquilo, (CH₂)_nNSO₂fenilo, (CH₂)_nNSO₂arilo, -C(O)C₁-C₄alquilo, e -C(O)OC₁-C₄alquilo;

L₂ é um ligante bivalente seleccionado do grupo que consiste em C₂-C₄alquilo, fenilo, arilo, C₂-C₃alquilarilo, heterocíclico, heteroarilo, C₂-C₃alquil-heteroarilo e C₂-C₃alquil-heterocíclico; cada R⁴ e R⁵ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alcenilo, C₃-C₈cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquil-heteroarilo, C₁-C₄alquilcicloalquilo, (CH₂)_nC(O)C₁-C₄alquilo, CONR⁶R^{6'}, SO₂R⁶, heterocíclico, e C₁-C₄alquil-heterocíclico; em que cada um dos grupos ou subgrupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo, ou heterocíclico é opcionalmente substituído por um até três grupos independentemente seleccionados do C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alcenilo, fenilo, C₁-C₈ halogenoalquilo, halogénio, hidroxilo, -OC₁-C₈halogenoalquilo, e alquilarilo; e em que R⁴ e R⁵ opcionalmente combinam-se juntos e

com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados para formar um heterociclo de 5 até 7 membros opcionalmente substituído que contem azoto; ou um ou ambos R^4 e R^5 opcionalmente combinam-se com L_2 em uma posição α , β , γ , ou δ ao átomo de azoto de NR^4R^5 para formar um heterociclo de 5 até 7 membros que contem azoto, cada heterociclo que contem azoto que opcionalmente possui um até três substituintes independentemente seleccionados do oxo, hidroxilo, ciano, C_1 - C_4 alquilo, C_2 - C_4 alcenilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_1 - C_4 alquilcicloalquilo, halogénio, $(CH_2)_nNSO_2C_1$ - C_4 alquilo, $(CH_2)_nN-SO_2$ fenilo, $-C(O)C_1$ - C_4 alquilo, ou $-C(O)OC_1$ - C_4 alquilo e C_0 - C_4 alquil $NR^6R^{6'}$;

R^6 e $R^{6'}$ são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_4 alquilo, fenilo, arilo, C_1 - C_4 alquilarilo, ou C_1 - C_4 alquilcicloalquilo; ou R^6 e $R^{6'}$ combinam-se para formar um heterociclo de 5 até 7 membros opcionalmente substituído que contem azoto;

m é um número inteiro desde 1 até 4; e n é um número inteiro desde 0 até 4; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, solvato, enantiómero, diastereómero ou mistura de ou diastereómeros.

A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem um composto da fórmula I.

Em uma outra forma de realização, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser adaptada para uso no tratamento da obesidade e doenças afins.

A presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I para o fabrico de um medicamento para tratamento da obesidade e doenças afins.

Descrição Pormenorizada

Para os fins da presente invenção, como expostos e/ou reivindicados aqui, os termos que se seguem são definidos adiante.

Geralmente, uma pessoa com experiência na técnica está ciente que a valência deve ser conservada (completa) para todas as moléculas estáveis. Por esse motivo, a implicação necessária que os átomos de hidrogénio são necessários e disponíveis para completar a valência em todas as estruturas incluindo a fórmula I, a não ser que expressamente indicado do contrário, é imputada ao conhecimento geral de uma pessoa com experiência na técnica.

Os termos químicos gerais usados na descrição de compostos aqui descritos mantêm os seus significados usuais. Por exemplo, o termo " C_{1-8} alquilo", ou " (C_1-C_8) alquilo" ou " C_1-C_8 alquilo" ou como indicado refere-se a uma cadeia alifática linear ou ramificada de 1 até 8 átomos de carbono que incluem mas não limitados ao metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, pentilo, e outros semelhantes como indicado. A não ser que afirmado do contrário, o termo "alquilo" significa C_1-C_8 alquilo. Semelhantemente,

o termo "C₀-C₈alquilo" implica um grupo alquilo como indicado onde e quando o termo C₀ se aplica, o grupo alquilo não está presente, e os grupos restantes ligam-se directamente ao substrato. Por exemplo, o grupo -C₀-C₈alquilCONR¹⁰R¹¹ implica que quando C₀ se aplica, o grupo -C₀-C₈alquilCONR¹⁰R¹¹ torna-se -CONR¹⁰R¹¹.

A invenção também contempla que o termo C₁-C₆alquilo ou C₂-C₆alcenilo ou termos similares abrangem o especificado grupo alquilo ou alcenilo ou similar, que pode ser quiral, regio ou estereoisomérico. Esses grupos quirais ou regio ou estereoisoméricos são também objectos da presente invenção.

Os termos "cicloalquilo" ou "C₃-C₈cicloalquilo" como usados aqui referem-se a radicais ou grupos de hidrocarbonetos cíclicos que possuem desde 3 té 8 átomos de carbono e que não possuem ligações duplas. Exemplos de grupos C₃-C₈cicloalquilo incluem mas não são limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hxilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo.

O termo "C₃-C₈cicloalcenilo" como usado aqui refere-se a um radical ou grupo hidrocarboneto cíclico que possui desde 3 até 8 átomos de carbono e que possui desde 1 até 3 ligações duplas. Exemplos específicos de C₃-C₈cicloalcenilo incluem ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo, e ciclooctenilo.

O termo "halogeno" significa halogénios que incluem iodo, cloro, bromo e flúor.

O termo "C₁-C₄halogenoalquilo" ou outros semelhantes refere-se a um grupo C₁-C₄alquilo substituído por um, dois ou três átomos de halogénio quando possível e apropriado. Exemplos de C₁-C₄halogenoalquilo incluem mas não são limitados a trifluorometilo, cloroetilo, e 2-cloropropilo. Semelhantemente, um grupo "C₁-C₈halogenoalquilo" é uma unidade C₁-C₈alquilo substituída com até 6 átomos de halogénio, e mais preferencialmente um até três átomos de halogénio.

Um grupo "C₁-C₈alcoxi" é uma unidade C₁-C₈alquilo ligada através de uma ligação em cadeia oxi. Exemplos concretos de grupos alcoxi incluem mas não são limitados a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, e hexiloxi.

Os termos "C₁-C₈halogenoalcoxi", "C₁-C₈halogenoalquiloxi", "C₁-C₈alcoxi halogenado" e outros semelhantes significam um grupo alcoxi que possui substituinte halogénio em um ou mais átomos de carbono do grupo. O termo abrange grupos que incluem por exemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-halogenoetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, até e incluindo grupos que possuem os átomos de carbono indicados.

O termo "cíclico" como usado aqui refere-se a estrutura de anel substituído ou não substituído aromático ou não aromático, carbocíclico ou heterocíclico. Os grupos cíclicos podem também ser monicíclicos ou bicíclicos a não ser que especificado do contrário. Os grupos aromáticos incluem por exemplo, fenilo, tiofeno, furano, pirrole, imidazole, pirazole, tiazole, isotiazole, oxazole, piridina, pirimidina, pirazina, pirimidina, piridazina, naftilo, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-tiadiazole, 1,3,4-tiadiazole, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, tetra-hidrotiazole, tetra-hidroisotiazole, tetra-hidrooxazole, tetra-hidroisoxazole, piperidina, tetra-hidropiridina, di-hidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetra-hidropirimidina, tetra-hidropiridazina, e hexametilenoimina. Exemplos de grupos bicíclicos dentro do âmbito de grupos cíclicos como usados aqui incluem benzofurano, benzimidazole, benzoxazole, benzisoxazole, benzotiofeno, benzotiazole, benzisotiazole, naftilo, isoquinolina, quinolina, e indolilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído. Substituintes opcionais nos grupos cíclicos incluem um até três grupos independentemente seleccionados do hidroxilo, C₁-C₈alcoxialquilo, C₁-C₈halogenoalcoxi, C₁-C₈alquilo, halogénio, C₁-C₈halogenoalquilo, nitro, ciano, amino, mono ou dialquilamina, carboxamido, fenilo, arilo, alquil-heterocíclico, heterocíclico, e oxo.

O termo "heterociclo não aromático" é conhecido de uma pessoa com experiência na técnica e/ou pode ser

averiguado com mínima inquirição por consulta de textos de referências normais ou referências da literatura relativas à experiência em química e síntese orgânica. Exemplos de textos de referências normais são expostos aqui.

O termo "alquilcicloalquilo" como usado aqui refere-se a um grupo alquilo em que um grupo cicloalquilo é substituído. Exemplos de grupos alquilcicloalquilo são metilciclopropilo, metilciclo-hexilo, metilciclo-heptilo, etilciclopropilo, etc. O grupo alquilcicloalquilo pode opcionalmente ser substituído por um até cinco grupos independentemente seleccionados do C₁-C₈alquilo, fenilo, arilo, halogénio, amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonamida, halogenoalquilo, carboxialquilo, carboxamida, alcoxi, e perfluoroalcoxi.

O termo "opcionalmente substituído" como usado aqui e a não ser que especificado do contrário, significa uma substituição opcional de um até cinco, preferencialmente um até dois grupos independentemente seleccionados de halogénio, hidroxilo, oxo, ciano, amino, alquil-amino, nitro, fenilo, benzilo, arilo, -Oaril, triazolilo, tetrazolilo, 4,5-di-hidrotiazolilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₄halogenoalquilo, $-(CH_2)_nNR^6R^{6'}$, C₁-C₈halogenoalquilo, C₁-C₈halogenoalcoxi, halogénio, $(CH_2)_nCOR^6$, $(CH_2)_nNR^6SO_2R^{6'}$, $-(CH_2)_nC(O)NR^6R^{6'}$, heterocíclico, e C₁-C₄alquil-heterocíclico no grupo, subgrupo, ou substituinte em causa.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" representa um anel de 4,5,6 ou 7 membros (ou como indicado) estável, saturado, parcialmente não saturado, completamente não saturado, ou aromático, o referido anel que possui desde um até três heteroátomos que são independentemente seleccionados do grupo que consiste em enxofre, oxigénio, e azoto. O heterociclo pode estar ligado a qualquer ponto que fornece uma estrutura estável. Heterociclos representativos incluem 1,3-dioxolana, 4,5-di-hidro-1H-imidazole, 4,5-di-hidrooxazole, furano, imidazole, imidazolidina, isotiazole, isoxazole, morfolina, oxadiazole, oxazole, oxazolidinodona, oxazolidona, piperazina, piperidina, pirazina, pirazole, pirazolina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrole, pirrolidina, tetrazole, tiadiazole, tiazole, tiofeno e triazole.

O termo "oxo" como usado aqui implica um átomo de oxigénio ligado a um átomo de carbono que é parte de um anel ou de uma cadeia para formar um grupo carbonilo.

O termo "alquil-heterocíclico" como usado aqui refere-se a um grupo alquilo substituído adicionalmente por um grupo heterocíclico. Exemplos de alquil-heterocíclicos incluem mas não são limitados a 2-metilimidazolina, N-metilmorfolinilo, N-metilpirrolilo e 2-metilindolilo.

O termo "heterocíclico que contem azoto" significa um anel heterocíclico que possui pelo menos um azoto e inclui grupos heterocíclicos que possuem opcionalmente além

de um átomo de azoto um ou mais átomos de oxigénio e enxofre.

O termo "grupo básico" refere-se a um radical orgânico que é um aceitador de protões. O termo "grupo básico" também se refere a um grupo orgânico que contém um ou mais radicais básicos. Radicais básicos ilustrativos são amidino, guanidino, amino, piperidilo, etc, e exclui amidas.

O termo "solvente apropriado" refere-se a qualquer solvente, ou mistura de solventes, inerte à reacção em curso, que solubiliza suficientemente os reagentes para fornecer um meio dentro do qual efectuar a reacção desejada.

Como usado aqui, o termo "doente" inclui animais humanos e não humanos por exemplo animais de companhia (cães e gatos e outros semelhantes) e animais de criação. Animais de criação são animais criados para produção alimentar. Ruminantes ou animais "que mastigam a matéria regurgitada da pança para ruminação" por exemplo vacas, bois, bezerras, bezerros, ovelhas, búfalo, bisão, cabras e antílopes são exemplos de animais de criação. Outros exemplos de animais de criação incluem porcos e aviários (aves domésticas) por exemplo galinhas, patos, perus e gansos. Ainda outros exemplos de animais de criação incluem peixes, moluscos de concha e crustáceos criados em aquacultura. Também estão incluídos animais exóticos usados

na produção alimentar por exemplo aligátor, búfalo-da-índia e ratites (e.g., emas, nandus ou avestruzes). O doente preferido para tratamento é um ser humano.

Os termos "tratando" e "tratar", como usados aqui, incluem os seus significados geralmente aceites, e.g., prevenindo, impedindo, controlando, aliviando, melhorando, retardando, parando ou invertendo a progressão ou gravidade de uma condição patológica, ou a sua sequela.

Os termos "prevenindo", "prevenção de", "profilaxia", "profiláctico" e "prevenir" são usados aqui permutavelmente e referem-se à redução da probabilidade do beneficiário de um composto da fórmula I incorrer ou desenvolver qualquer das condições patológicas, ou as suas sequelas, descritas aqui.

Como usado aqui, o termo "quantidade eficaz" significa uma quantidade de um composto da fórmula I que é suficiente para tratar ou prevenir uma condição, ou os seus efeitos nocivos aqui descritos, ou uma quantidade de um composto da fórmula I que é suficiente para antagonizar o receptor MCHR1 para alcançar os objectivos da invenção.

O termo "farmaceuticamente aceitável" é usado aqui como um adjectivo e significa substancialmente não deletério ao doente beneficiário.

O termo "formulação", como em formulação farma-

cêutica, pretende abranger um produto que compreende o(s) componente(s) activo(s), (composto(s) da fórmula I), e o(s) componente(s) inerte(s) que formam o veículo, assim como qualquer produto que resulta, directamente ou indirectamente, da combinação, complexação ou agregação de quaisquer dois ou mais dos componentes, ou da dissociação de um ou mais dos componentes, ou de outros tipos de reacções ou interacções de um ou mais dos componentes. Consequentemente, as formulações farmacêuticas da presente invenção abrangem qualquer composição feita por mistura adicionada de um composto da presente invenção e um veículo farmacêutico, ou um composto da fórmula I e um co-antagonista de MCHR1 farmacêuticamente aceitável útil para o tratamento e/ou prevenção da obesidade ou uma doença afim onde o antagonismo de um receptor da MCH pode ser benéfico.

O termo "doenças relacionadas com a obesidade" ou "doenças afins" como usado aqui referem-se a esses sintomas, doenças ou condições causados por, exacerbados por, induzidos por, ou associados à condição de ser obeso. Essas doenças, condições e/ou sintomas incluem mas não são limitados a distúrbios alimentares (bulimia, anorexia nervosa, etc.), diabetes, complicações diabéticas, retinopatia diabética, distúrbios sexuais/reprodutivos, depressão, ansiedade e outros distúrbios relacionados com o stress, por exemplo, transtorno de stress pós-traumático, abuso de substâncias que inclui o abuso de álcool, e vícios não farmacológicos por exemplo o jogo, sexo, internet, etc. As doenças relacionadas com a obesidade também incluem

ataque epiléptico, hipertensão, hemorragia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios do sono, aterosclerose, artrite reumatóide, acidente vascular cerebral, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglicemia, e hiperlipoproteinemia.

O termo "forma farmacêutica unitária" refere-se unidades fisicamente distintas apropriadas como dosagens unitárias para doentes humanos e outros animais não humanos (como descrito atrás), cada unidade contém uma quantidade pré-determinada de material activo calculada para produzir o desejado efeito terapêutico, em associação com um veículo farmaceuticamente apropriado.

Certos compostos da invenção contêm uma unidade acídica (e.g., carboxi). Por esse motivo, certos compostos da fórmula I podem existir como um sal farmacêutico de adição de base. Esses sais incluem aqueles derivados de bases inorgânicas por exemplo hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amónio e de metais alcali e de metais alcalino-terrosos, e outros semelhantes, assim como sais derivados de amins básicas orgânicas por exemplo amins alifáticas e aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxi alcaminas, e outras semelhantes.

Certos compostos da invenção contêm uma unidade básica (e.g., amino). Por esse motivo, certos compostos da fórmula I podem também existir como um sal ácido de adição farmacêutico.

Sais farmaceuticamente aceitáveis e metodologia normal para os preparar são bem conhecidos de uma pessoa com experiência na técnica. Ver, e.g. P. Stahl, et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use (VCHA/Wiley-VCH, 200); S.M. Berger, et al., "Pharmaceutical Salts" Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977.

Compostos Preferidos da Invenção

Certos compostos da invenção são particularmente interessantes e preferidos. A lista que se segue descreve vários grupos de compostos preferidos. Compreender-se-á que cada uma das listas pode combinar-se com outras listas para criar grupos adicionais de compostos preferidos.

Grupos Ar¹ preferidos

Grupos Ar¹ preferidos são seleccionados do fenilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidilo, indolilo, naftilo, benzotiazolilo, bentriazolilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, cada um opcionalmente substituído por C₁-C₆alquilo, C₁-C₆cicloalquilo, C₁-C₆halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxialquilo, ciano, halogénio, fenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, carboxamida, e C₁-C₆carboxialquilo. Grupos Ar¹ mais preferidos incluem opcionalmente fenilo, naftilo, tiofenilo, pirazinilo, piridinilo,

benztriazolilo, benzimidazolilo, e indolilo substituído. Grupos Ar^1 particulrmente preferidos são fenilo, tiofenilo, ou pirazinilo substituído por 1-3 grupos independentemente seleccionados do fenilo, arilo, heteroarilo, e heterociclo substituído.

Grupos L^1 preferidos

Preferido como L^1 é uma ligação ou ligante bivalente seleccionado de $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alcenilo, ou $\text{-OC}_1\text{-C}_4$ alquilo. Particularmente preferido é L^1 como uma ligação ou $\text{-OC}_1\text{-C}_2$ alquilo.

Grupos L^2 preferidos

Preferidos são grupos L^2 seleccionados do grupo que consiste em $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, opcionalmente arilo, ou heterocíclico substituídos que incluem isooxazolilo, oxazolilo, fenilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, e piperidinilo. Mais preferido ainda é um grupo L^2 seleccionado de $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, e $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$.

R^1 preferido

R^1 é preferencialmente e independentemente seccionado do grupo que consiste em hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenoalquilo, e $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilcicloalquilo. Mais preferencialmente ainda, R^1 é hidrogénio.

R^2 preferido

R^2 é preferencialmente e independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, halogénio, hidroxilo, C_1 - C_4 halogenoalquilo, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_4 alcenilo, C_1 - C_4 alcoxi, e C_1 - C_4 alquilcicloalquilo. Mais preferencialmente ainda, cada R^2 é independentemente, hidrogénio, C_1 - C_3 alquilo, ou C_1 - C_4 alcoxi. Também mais preferencialmente ainda, q é 0, ou 1.

Grupos R^3 preferidos

R^3 é preferencialmente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alcenilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_8 alquilcicloalquilo, fenilo, benzilo, heterocíclico, e C_1 - C_4 alquil-heterocíclico. Mais preferencialmente, R^3 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, e C_1 - C_3 alquilcicloalquilo.

Também preferidos são os grupos R^3 e L^2 que combinam-se um com o outro, e com o átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um heterociclo opcionalmente substituído não aromático que contém azoto seleccionado da 2-pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, piperazinilo, piperidinilo, e pirimidinilo. Mais preferido ainda é um composto em que R^3 e L^2 combinam-se para formar um pirrolidinilo opcionalmente substituído.

Grupos R^4 e R^5 preferidos:

R^4 e R^5 preferidos são independentemente seleccionados do hidrogénio, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alcenilo, C_2 - C_8 alcinilo, fenilo, arilo, C_1 - C_8 alquilarilo, $(CH_2)_nNR^6SO_2R^{6'}$, $(CH_2)_nC(O)R^6$, $(CH_2)_nCONR^6R^{6'}$ e $(CH_2)_nC(O)OR^6$; em que os grupos alquilo, alcenilo, fenilo, e arilo são opcionalmente substituídos por um até três substituintes independentemente seleccionados do oxo, nitro, ciano, C_1 - C_8 alquilo, arilo, halogénio, hidroxilo, C_1 - C_8 alcoxi, C_1 - C_8 halogenoalquilo, $(CH_2)_nC(O)R^6$, $(CH_2)_nCONR^6R^{6'}$ e $(CH_2)_nC(O)OR^6$; e em que n é 0 ou 1.

Também substituintes R^4 e R^5 preferidos são independentemente seleccionados do hidrogénio, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alcenilo, fenilo, aacetilo, e isoquinolililnilo.

Também preferido é um composto em que um ou ambos os R^4 e R^5 combinam-se com L em uma posição α , β , γ ou δ , ao átomo de azoto para formar um grupo heterocíclico de 5 até 7 membros que contem azoto.

Grupos R^6 e $R^{6'}$ preferidos

Um R^6 ou $R^{6'}$ preferido é independentemente seleccionado do hidrogénio, C -Calquilo, fenilo, arilo, alquilarilo, e C_3 - C_8 cicloalquilo.

Também preferido é um composto da fórmula I em

que Ar¹ é fenilo, pirazinilo, piridinilo ou tiofenilo; L¹ é uma ligação, ou CH=CH; R¹ e R² são ambos hidrogénio; R³ é hidrogénio ou metilo; L² é uma ligação, etilo, propilo; ou L² combina-se com R³ para formar um heterociclo de anel de 5-7 membros opcionalmente substituído não aromático; ou com um ou ambos os R⁴ ou R⁵ para formar um heterociclo de anel de 5-7 membros opcionalmente substituído ou R⁴ e R⁵ são independentemente seleccionados do metilo, etilo, isopropilo, acetilo, ou R⁴ e R⁵ combinam-se para formar um heterociclo opcionalmente substituído que contém azoto seleccionado do isoquinolinilo, quinolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, pirazinilo, piperazinilo, e piperidinilo.

Mais preferido ainda é um composto da invenção seleccionado do grupo que consiste em:

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzotiazol-6-
il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-
il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-metil-bifenil-4-carboxílico,

{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metil)-amino]-
benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-
carboxílico,

{2-[(3-Dietilamino-propil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

4-Ciclo-hexil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',3'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
[2-(Metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(1-Isopropil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(1-Etil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

4-Ciclo-hexil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
N-{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-4-fenoxi-benzamida,
{2-[(3-Dietilamino-propil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
6-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-nicotinamida,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
N-{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida,
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexiloxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
4-Ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
4-Butil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
4-Ciclo-hexiloxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-6-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,
6-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-nicotinamida,

4-Ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico,
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-4-fenoxi-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metilo-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
{2-[Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-4-isobutoxi-benzamida,
{2-[Metil-(4-metil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-fenil-tiofeno-2-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

4-Butil-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico,

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'cloro-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico,
3-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzotiazol-6-il}-acrilamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,

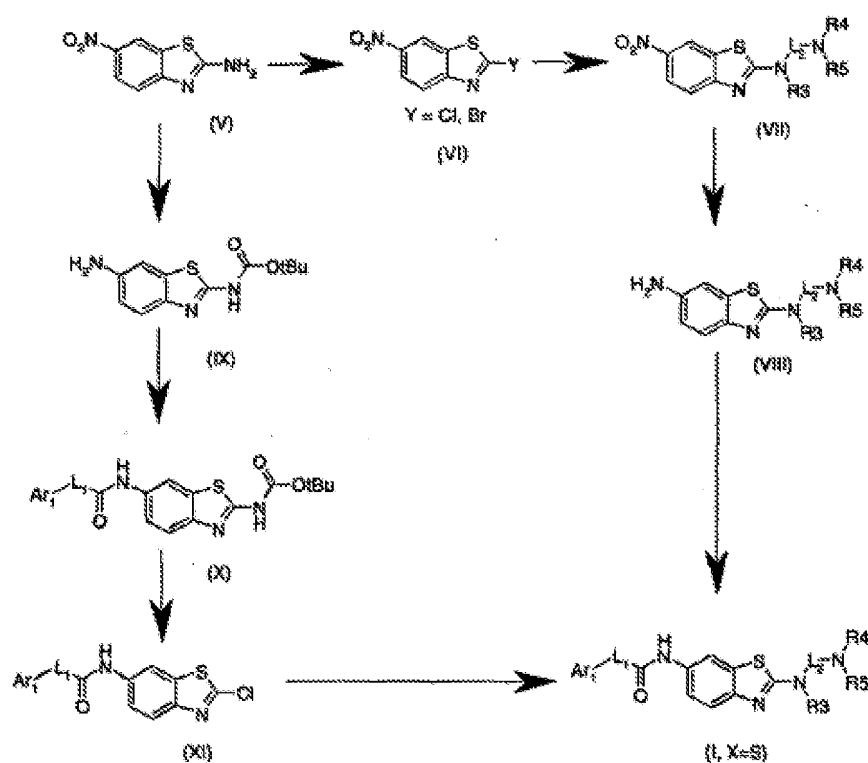
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-p-tolil-tiofeno-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido [2,3']bitiofenil-5-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofeno-2-carboxílico, e
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5'-cloro-[2,2']bitiofenil-5-carboxílico,
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato, enantiômero, diastereômero e mistura de diastereômeros.

Preparar Compostos da Invenção

Os benzotiazóis anti-obesidade da fórmula (I, X=S) são preparados por métodos bem conhecidos desses experientes na técnica de síntese orgânica a partir de compostos de partida também conhecidos desses experientes na técnica. A explicação adiante é considerada de grande auxílio por esses experientes na técnica que desejam preparar os compostos da presente invenção. Métodos preferidos incluem, mas não estão limitados a esses métodos descritos adiante.

O ESQUEMA 1 apresenta um método geral usado na presente invenção para preparar benzotiazóis da fórmula (I, X=S).

ESQUEMA 1



2-Amino-6-nitrobenzotiazole (V) comercialmente disponível é facilmente convertido em 2-cloro- ou 2-bromo-6-nitrobenzotiazole (VI) pela reacção de Sandmeyer bem conhecida. Diazotização pode ser realizada com nitrito de terc-butilo em acetonitrilo seguida de tratamento com cloreto de cobre(II) ou brometo de cobre(II). A reacção pode ser conduzida desde a temperatura ambiente até ao ponto de ebulição do acetonitrilo. Preferencialmente, a

mistura de reacção é aquecida até cerca de 65°C durante 1 até 16 horas de acordo com a necessidade para assegurar a conclusão da reacção. Enquanto a reacção e as suas derivações são bem conhecidas desses experientes na técnica, referências adicionais e orientação podem ser obtidas de "March's Advance Organic Chemistry", Wiley-Interscience Publishers, 2001, p. 935.

O tratamento do 2-halogeno-6-nitrobenztiozole (VI) com uma amina comercialmente disponível ou facilmente preparada da fórmula $H-N(R^3)-L_2-N(R^4)(R^5)$ fornece benzo-tiazóis substituídos (VII). Condições óptimas incluem realizar a reacção em um solvente inerte, por exemplo tetra-hidrofurano, a temperaturas que oscilam desde a temperatura ambiente até ao ponto de ebulição do solvente. Mais preferido ainda é conduzir a reacção de substituição à temperatura ambiente durante um período de tempo que oscila desde 1 até 16 horas de acordo com a necessidade para assegurar a conclusão da reacção.

A formação de 6-aminobenzotiazóis (VIII) é realizada por redução dos nitrocompostos correspondentes (VII). Uma vasta série de métodos é bem conhecida desses experientes na técnica ou o leitor pode consultar o texto de R.C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 411. Preferida é a redução por hidrogenação (H_2) com o catalisador paládio (Pd, 5% sobre carvão) em etanol à pressão atmosférica ou pressão elevada

de acordo com a necessidade para assegurar redução completa. Em algumas instâncias, foi preferível adicionar K_2CO_3 e realizar a reacção em tetra-hidrofurano e água a uma temperatura até 40°C.

A amina (VIII) é feita reagir com um agente de formação de amidas apropriadamente substituídas da forma $Ar^1-L_1-C(=O)-X^2$ para produzir os agentes alvo anti-obesidade da fórmula I ($X=S$) em condições de acilação no azoto. X^2 do agente de formação da amida compreende $-OH$ (ácido carboxílico) ou haleto (haleto de acilo), preferencialmente cloro, ou um grupo apropriado para fornecer um anidrido misto. A acilação no azoto de aminas primárias para produzir amidas secundárias é uma das mais velhas reacções conhecidas, e as condições de acilação no azoto são abundantemente conhecidas desses experientes na técnica e podem ser encontradas em R.C. Larock em *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, p. 972, 979, e 981.

Uma preparação alternativa de compostos alvo (I, $X=S$) pode prosseguir pelo intermediário da amina protegida (IX). É preferido que o grupo N-protector seja t-butoxicarbonilo (BOC) ou benziloxicarbonilo (CBZ). É mais preferido que o grupo protector seja t-butoxicarbonilo. Uma pessoa experiente na técnica compreenderá os métodos preferidos de introdução de um grupo protector t-butoxicarbonilo ou benziloxicarbonilo e pode adicionalmente

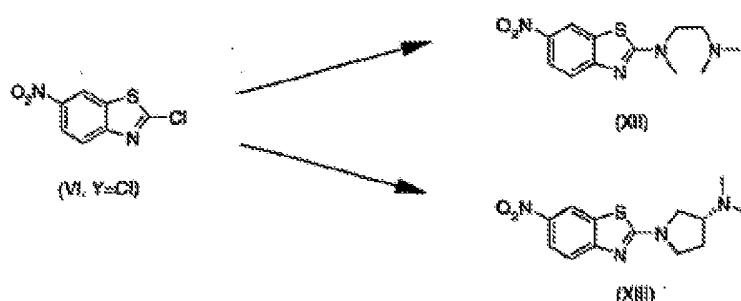
consultar T.W. Green e P.G.M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry", Wiley-Interscience Publishers, 1991 para guia.

Formação de amida para fornecer (X) prossegue como descrito atrás. O intermediário protegido (X) é desprotegido no azoto para dar a amina correspondente por meios conhecidos desses experientes na técnica para remoção do grupo protector da amina. Meios apropriados para remoção do grupo protector da amina dependem na natureza do grupo protector. Esses experientes na técnica, que sabem a natureza de um grupo protector específico, sabem que reagente é preferível para a sua remoção. Por exemplo, é preferido remover o grupo protector, BOC, por dissolução da amina protegida (X) em uma mistura de ácido trifluoroacético/diclorometano (1/1). Quando completa, os solventes são removidos sob pressão reduzida para fornecer a amina correspondente (como o sal correspondente, i.e. sal do ácido trifluoroacético) que é preferencialmente usada sem purificação adicional. Contudo, se desejado, a amina pode ser purificada adicionalmente por meios bem conhecidos desses experientes na técnica, tal como por exemplo, recristalização. Além disso, a forma não sal pode ser obtida, por exemplo, por preparação da base livre amina por tratamento do sal com condições básicas moderadas. Condições adicionais de desprotecção de BOC e condições de desprotecção de outros grupos de protecção podem ser

encontradas em T.W. Green and P.G.M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry", Wiley-Interscience Publishers, 1991, p. 309. Uma reacção de Sandmeyer (ver atrás) fornece o 2-clorobenzotiazole (XI) e substituição de mina (ver atrás) fornece os compostos alvo desejados (I, X=S).

O ESQUEMA 2 e o ESQUEMA 3 demonstram a flexibilidade desta química.

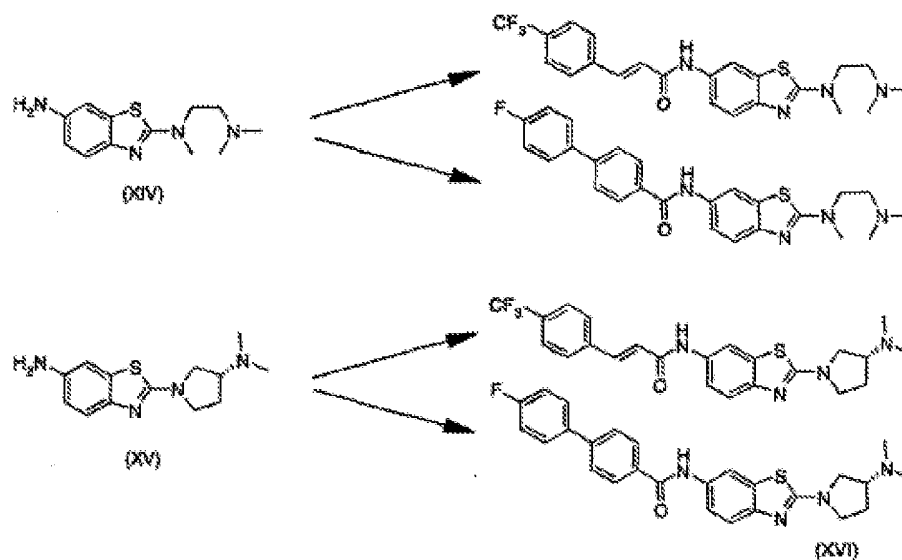
ESQUEMA 2



As referências atrás, tratamento de 2-cloro-6-nitrobenzotiazole (VI, Y=Cl) com uma amina comercialmente disponível ou facilmente preparada da fórmula $H-N(R^3)-L_2-N(R^4)(R^5)$ tais como, por exemplo, N,N,N'-trimetiletil-diamina (Aldrich Chemical Co.) ou (3R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (TCI America Inc.), fornece, respectivamente, os benzotiazóis substituídos (XII) e (XIII). As aminas (XIV) e (XV) respectivamente reduzidas podem ser aciladas pelas condições bem compreendidas desta invenção

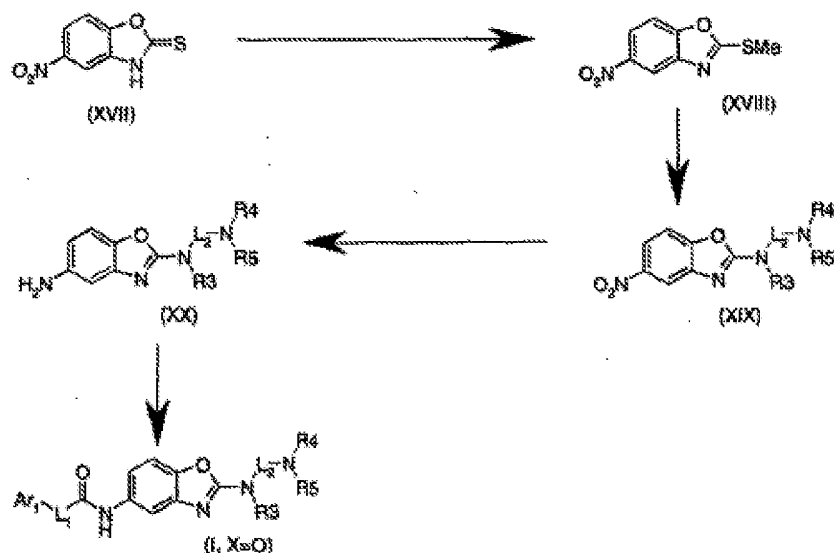
com um agente de formação de amidas comercialmente disponível da fórmula $\text{Ar}^1\text{-L}_1\text{-C(=O)-X}^2$ tal como, por exemplo, ácido trans-4-(trifluorometil)cinâmico (Aldrich Chemical Co.) ou ácido 4-(4-fluorofenil)benzóico (Array Biopharm Inc.), em que $\text{X}^2=\text{OH}$, para gerar os benzotiazóis alvo tal como por exemplo, os compostos alvo ilustrados que incluem o composto (XVI).

ESQUEMA 3



Os compostos benzoxazole (I, $\text{X}=\text{O}$) da presente invenção podem ser preparados seguindo os procedimentos do ESQUEMA 4 adiante ou pelo uso de variações do ESQUEMA 4 ou outros métodos bem conhecidos desses experientes na técnica da síntese orgânica.

ESQUEMA 4



O ESQUEMA 4 apresenta um método geral usado para preparar benzoxazóis substituídos da fórmula (I, X=O). 2-Amino-4-nitrofenol comercialmente disponível é ciclizado à tiona (XVII) pelo precedente nomeado por R. Lok, et al. (Journal of Organic Chemistry, 1996, 61(10), 3289-3297). A activação da posição 2 a um grupo de saída apropriado pode ser alcançada pela formação do éter tiometílico por tratamento da tiona (XVII) com uma base aceitável (a preferida é hidreto de sódio) e desactivação com iodeto de metilo.

Tratamento subsequente com uma amina comercialmente disponível da fórmula H-N(R²)-L₂-N(R³)(R⁴) fornece benzoxazóis substituídos (XIX). Condições óptimas incluem realização da reacção em um solvente inerte, por exemplo tolueno, a temperaturas que oscilam desde a temperatura ambiente até ao ponto de ebulição do solvente. Mais

preferido é conduzir a reacção de substituição a cerca de 70°C durante cerca de 10-20 horas ou até a reacção estar completa.

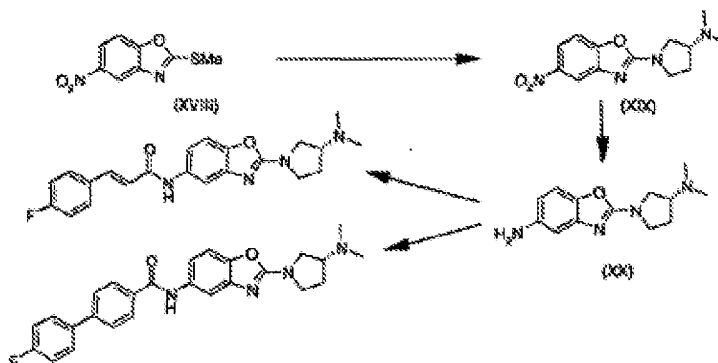
A formação de 5-aminobenzoxazóis (XX) é realizada pela redução dos nitrocompostos correspondentes. Uma vasta série de métodos são bem conhecidos desses experientes na técnica ou o leitor pode consultar o texto de R.C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 411. Preferida é a redução por hidrogenação (H_2) com o catalisador paládio (Pd, 5% sobre carvão) em etanol à pressão atmosférica ou pressão elevada de acordo com a necessidade para assegurar redução completa. Alternativamente a redução pode ser realizada com o uso de $Pd(OH)_2$ na presença de ciclo-hexano em etanol a refluir, um procedimento ou as suas conhecidas variações que podem facilmente ser determinadas e/ou realizadas por uma pessoa experiente na técnica.

A amina (XX) é feita reagir com um agente de formação de amidas apropriadamente substituídas da fórmula $Ar^1-L_1-C(=O)-X^2$ para fornecer os agentes alvo anti-obesidade da fórmula (I, $X=O$) em condições de acilação no azoto. X^2 do agente de formação de amidas compreende -OH (ácido carboxílico) ou haleto (haleto de acilo), preferencialmente cloro, ou um grupo apropriado para fornecer um anidrido misto. A acilação no azoto de aminas primárias para produzir amidas secundárias é uma das mais velhas reacções conhecidas, e as condições para acilação no azoto são abundantemente conhecidas desses experientes na técnica e

podem ser encontradas em R.C. Larock em *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, p. 972, 979, e 981. Por exemplo, reagentes de acoplamento de amidas, por exemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) e tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) podem ser usados para formar amidas a partir de aminas primárias e ácidos carboxílicos por uma experiente normal na técnica. Alternativamente a amina (XX) é feita reagir com um éster da fórmula $\text{Ar}^1\text{-L}_1\text{-C(=O)-X}^2$ em que X^2 compreende -OMe ou -OEt. A acilação com o éster pode ser realizada com $\text{Al}(\text{Me})_3$ (cerca de 3 equivalentes) em um solvente inerte, por exemplo diclorometano.

O ESQUEMA 5 demonstra ademais a flexibilidade desta química.

ESQUEMA 5

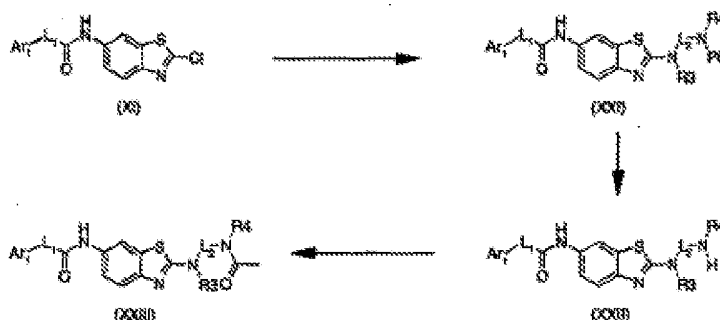


Como referenciado atrás, tratamento de 5-nitro-2-tiometilbenzoxazole com uma amina comercialmente disponível da fórmula $\text{H-N(R}^3\text{)-L}_2\text{-N(R}^4\text{)(R}^5\text{)}$ tal como, por exemplo, (3R)-

(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (TCI America), fornece os benzotiazóis substituídos (XIX). A amina subsequentemente reduzida (XX) pode ser acilada pelas condições bem compreendidas desta invenção com um reagente de formação de amidas comercialmente disponível da fórmula $\text{Ar}^1\text{-L}_1\text{-C(=O)-X}^2$ tal como, por exemplo, ácido trans-4-(trifluorometil)-cinâmico (Aldrich Chemical) ou ácido 4-(4-fluorofenil)-benzóico (Array Biopharma), em que $\text{X}^2=\text{OH}$, para gerar os benzotiazóis alvo tais como por exemplo, os compostos alvo ilustrados.

O ESQUEMA 6 demonstra a capacidade para introduzir o substituinte R^5 como o último passo na sequência das reacções. O composto XI (ESQUEMA 1) pode ser tratado com uma amina comercialmente disponível da fórmula $\text{H-N(R}^3\text{)-L}_2\text{-N(R}^4\text{)(PG)}$, em que R^5 é um grupo protector, para fornecer benzotiazóis substituídos (XXI). Desprotecção para fornecer (XXII) e acilação produz os compostos desejados (XXIII). As condições óptimas para as reacções apresentadas no ESQUEMA 6 são descritas como atrás para os ESQUEMAS 1-5.

ESQUEMA 6



Demonstração da Função

A fim de demonstrar que os compostos da presente invenção possuem a capacidade para se ligar a e inibir a função da MCHR1, ensaios de ligações e funcionais foram estabelecidos. Todos os ligandos, radioligandos, solventes e reagentes empregues nestes ensaios são facilmente disponíveis de fontes comerciais ou podem ser facilmente preparados por esses experientes na técnica.

O cDNA de tamanho natural para MCHR1 humana foi clonado de uma biblioteca de cDNA do cérebro humano adulto (Edge Biosystems, Cat. 38356) pela metodologia normal de reacção em cadeia da polimerase (PCR) com o emprego dos iniciadores que se seguem: mensageiro, 5'-GCCACCATGGAC-CTGGAAGCCTGGCTGC-3'; antimensageiro, 5'-TGGTGCCCTGACTT-GGAGGTGTGC-3'. A reacção da PCR foi realizada em um volume final de 50 μ L que contem 5 μ L de uma solução de 10x lotes de tampão de PCR, 1 μ L de mistura de dNTP a 10 mM (200 μ M final), 2 μ L de Mg(SO₄) a 50mM (2mM final), 0,5 μ L de soluções a 20 μ M de cada iniciador (0,2 μ M final), 5 μ L de cDNA molde que contem 0,5 ng de DNA, 0,5 μ L de Platina Taq High Fidelity DNA polimerase (Gibco Life Technologies) e 36 μ L de H₂O. Amplificação de PCR foi realizada em um termociclador Perkin Elmer 9600. Depois de desnaturação durante 90 seg a 94°C, a sequência de amplificação que consiste de 94°C durante 25 seg, 55°C durante 25 seg e 72°C durante 2 min foi repetida 30 vezes, seguida de um passo final de alongamento a 72°C durante 10 min. O produto PCR

desejado (1:1 Kb) foi confirmado por electroforese em gel de agarose e a banda foi extraída do gel por Geneclean (Bio 101) seguindo as instruções do fabricante. A seguir à extracção, o fragmento de cDNA foi clonado no plasmídeo pCR2,1-TOPO (Invitrogen Corp) para confirmar a identidade e sequência.

A fim de gerar linhas celulares que expressam estavelmente MCHR1, a inserção foi depois subclonada nos sítios Xba I e Not I da pcDNA(+)-3,1-neomicina (Invitrogen). Depois de purificação por Qiagen Maxi-prep kit (QIAGEN, Inc.), o plasmídeo foi transfectado por Eugene 6 (Roche Applied Science) para células AV12 que tinham sido previamente transfectadas com a proteína G indiscriminada $G_{\alpha 15}$. As células transfectadas foram seleccionadas por G418 (800 $\mu\text{g/mL}$) durante 10-14 dias e colónias individuais foram isoladas das placas de cultura. As colónias resistentes a G418 foram adicionalmente seleccionadas para expressão de MCHR1 por medição de transientes de Ca^{2+} estimulados por MCH com um leitor de placa gráfica fluorimétrica (FLIPR, Molecular Devices).

Tipicamente, clones individuais são postos em placas de 96 poços com 60.000 células por poço em 100 μL de meio de crescimento (Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM), soro fetal de bovino a 5%, L-glutamina a 2mM, HEPES a 10nmM, piruvato de sódio a 1mM, 0,5 mg/mL de Zeocina, e 0,5 mg/mL de Geneticina). Depois de 24 horas a 37°C, o meio é removido e substituído por 50 μL de tampão de carrega-

mento de corante (solução de sal equilibrada de Hank(HBSS) que contem HEPES a 25mM, Plurionate 127 a 0,04% e Fluo3 a 8µM ambos de Molecular Probes). Depois de um período de carregamento de 60 min à temperatura ambiente, o tampão de carregamento de corante é aspirado e substituído por 100 µL de HEPES/HBBS. A placa é colocada no FLIPR e leituras basais são tiradas durante 10 seg, altura em que 100 µL de tampão que contem MCH a 2µM (1µM final) é adicionado e medições são tiradas ao longo de 105 seg. Para corrigir para variações entre colones em números de células por poço, a resposta da MCH é normalizada à resposta induzida pela epineferina.

Ambos os ensaios de ligações ^{125}I -MCH e de ligações $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ funcionais empregam membranas isoladas de um clone designado como clone 43. Tipicamente, células de 20 balões confluentes T225 foram processadas por lavagem das monocamadas em soro fisiológico frio tamponado com fosfato (PBS), raspar as células para os mesmos balões e suspender de novo o sedimento de células em 35 mL de Sacarose a 250mM, HEPES a 50mM, pH 7,5, MgCl_2 a 1mM, 24 µg/mL de DNase I, e inibidores da protease (1 comprimido Complete®, por 50 mL de tampão preparado, Roche Diagnostics). Alternativamente, maiores níveis de células podiam ser gerados por adaptação do crescimento celular a culturas em suspensão em biorreactores de vasos de 20 L agitados. Depois de incubação em gelo durante 5 min, as células foram desagregadas com 20-25 cursos de um homogeneizador de Teflon/Vidro ligado a um agitador mecânico, e o homogenato

foi centrifugado a 40.000 rpm em um rotor de Beckman do tipo 70,1 Ti. Os sedimentos foram ressuspensos em Sacarose a 250mM, HEPES a 50mM, pH 7,5, CaCl_2 a 1,5mM, MgSO_4 a 1mM e inibidores da protease por homogenização em Teflon/Vidro para alcançar uma concentração de proteína de ~3-5 mg/mL (ensaio de Pierce BCA com albumina sérica Bovina como padrão). As alíquotas foram armazenadas a -70°C .

A ligação de compostos a MCHR1 foi avaliada em um ensaio de ligação competitivo que emprega ^{125}I -MCH, composto e membranas do clone 43. Brevemente, os ensaios são levados a cabo em placas Costar 3632 brancas opacas de 96 poços em um volume total de 200 μL que contém HEPES a 25mM, pH 7,0, CaCl_2 a 10mM, 2 mg/mL de albumina sérica bovina, sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 0,5%, 5 μg de membras do clone 43, ^{125}I -MCH (NEN) a 200pM, 0,625 mg/mL de esferas de ensaio de proximidade de cintilações de aglutinina de gérmen de trigo (esferas de WGA-SPA, Amersham Inc., agora GE Healthcare Inc.) e uma dose calibrada de composto de teste. Ligação não específica é avaliada na presença de MCH não marcada a 0,1 μM . ^{125}I -MCH ligada é determinada colocando placas seladas em um Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences Inc) e contagem depois de uma demora de 12 horas.

Valores de IC_{50} (definido como a concentração do composto de ensaio requerida para reduzir a ligação específica de ^{125}I -MCH a 50%) são determinados por ajustamento dos dados da concentração-resposta a um modelo de 4

parâmetros (resposta máxima, resposta mínima, coeficiente de Hill, IC_{50}) usando Excel® (Microsoft Corp.). Os valores de K_i são calculados dos valores de IC_{50} usando a aproximação de Cheng-Prusoff como descrito por Cheng et al. (Relação entre a constante de inibição (K_i) e a concentração do inibidor que causa 50% de inibição (IC_{50}) de uma reacção enzimática, *Biochem. Pharmacol.*, 22: 3099-3108 (1973)). O K_d para ^{125}I -MCH é determinado independentemente de uma isotérmica de ligação de saturação. Os compostos exemplificados mostram uma K_i de $<1\mu M$ sob as condições de ensaio de ligações. Especialmente, uma amostra de valores observados de K_i é fornecida na Tabela 1 (adiante) só para fins de demonstração.

Tabela 1

Exemplo #	K_i média de MCHR1 (nM)
106	16,7
107	15,3
34	8,79
157	7,50

Antagonismo funcional da actividade da MCH é avaliado pela medição da capacidade do composto de teste para inibir a ligação estimulada por MCH de $GTP\gamma^{35}S$ às membranas do clone 43. Brevemente, os ensaios são levados a cabo em placas Costar 3632 brancas opacas em um volume total de 200 μL que contem Hepes a 50mM, pH 7,4, $MgCl_2$ a 4,5mM, 10 $\mu g/mL$ de saponina, 1,0 mg/mL de albumina sérica

bovina, NaCl a 100mM, GDP a 3 μ M, GTP γ ³⁵S a 0,3nM, MCH a 10nM (aproximadamente igual a EC₉₀), 20 μ g de membranas de clone 43, 5,0 mg/mL de esferas de ensaio de proximidade de cintilações de aglutinina de gérmen de trigo (esferas de WGA-SPA, Amersham Inc., agora GE Healthcare Inc.) e uma dose calibrada de composto de teste. As placas são seladas e deixadas durante 16-18 horas a 4°C. Depois de 1 hora de demora para permitir às placas equilibrarem-se até à temperatura ambiente, GTP γ ³⁵S ligado é determinado por contagem em um Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences Inc).

Valores de IC₅₀ (definido como a concentração do composto de teste requerida para reduzir a ligação de GTP γ ³⁵S estimulada por MCH a 50%) são determinados por ajustamento dos dados concentração-resposta a um modelo de 4 parâmetros (resposta máxima, resposta mínima, coeficiente de Hill, IC₅₀) usando Excel (Microsoft). Depois de verificar antagonismo competitivo por análise de Schild, os valores de K_b são calculados dos valores de IC₅₀ para cada antagonista e o EC₅₀ para MCH (determinado independentemente) usando uma modificação da aproximação de Cheng-Prusoff como descrito por Leff e Dougal (Trends Pharmacol. Sci. (1993) 14: 110-112).

Compostos exemplificados mostraram valores de IC₅₀ de <1 μ M sob as condições de ensaio funcional expostas aqui.

A fim de demonstrar *in vivo* eficácia, os compostos da invenção foram administrados por gavagem oral a ratos Long-Evans machos obesos por alimentação induzida (Harlan, IN) que pesam 500-550 g. O veículo consistiu em CMC a 1% e PS-80 a 0,25% em água.

Os animais foram individualmente alojados em um aposento de temperatura regulada (24°C) com um ciclo inverso de 12 horas luz/escuro (escuro: 10:00/22:00). Água e comida (Teklad 95217, Harlan, WI) estavam disponíveis *ad libitum*. Os compostos foram dosados oralmente uma vez ao dia antes do início do escuro durante 3 dias. Consumo alimentar e mudança de peso corporal diários foram medidos durante o período de 3 dias. Compostos exemplificados testados a 10 mg/kg mostraram redução do ganho de peso corporal acumulativo de 3 dias quando comparado com controlos tratados com veículos. Especialmente, uma amostra de redução observada de peso corporal acumulativo de 3 dias, relativa ao controlo, é fornecida na Tabela 2 (adiante) só para fins de demonstração.

Tabela 2

Exemplo #	Redução de peso corporal @ 10 mg/kg versus controlo com veículo. Dados expressos em gramas
106	8,4
107	7,1
34	5,8
157	18

Utilidade

Como antagonistas da ligação de MCHR1, um composto da presente invenção é útil no tratamento de condições em animais humanos e não humanos (especialmente animais de companhia) em que o receptor de MCHR1 foi demonstrado desempenhar um papel. As doenças, distúrbios ou condições para as quais os compostos da presente invenção são úteis no tratamento ou prevenção incluem, mas não são limitados a, diabetes mellitus, hiperglicemia, obesidade, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aterosclerose de artérias coronária, cerebrovascular e periférica, perturbações gastrointestinais que inclui úlcera péptica, esofagite, gastrite e duodenite, (que inclui essa induzida por H. piloros), ulcerações intestinais (que incluem doença inflamatória intestinal, colite ulcerosa, doença de Crohn e proctite) e ulcerações gastrointestinais, inflamação neurogénica das vias aéreas, que inclui tosse, asma, depressão, doenças da próstata por exemplo hiperplasia benigna da próstata, síndrome do intestino irritável e outros distúrbios que necessitam de mobilidade diminuída do intestino, retinopatia diabética, disfunção de bexiga neuropática, pressão intraocular elevada e glaucoma e síndrome de dumping com diarreia não específica. Ao inibirem a actividade da MCH os compostos da presente invenção fornecem efeitos anoréxicos. Que é, os compostos da invenção são úteis como agentes supressores do apetite e/ou da perda de peso. Os compostos da invenção

podem também ser usados para tratar e/ou prevenir a ansiedade e outros distúrbios relacionados com o stress, por exemplo transtorno de stress pós-traumático, abuso de substâncias que inclui o abuso de álcool, e vícios não farmacológicos por exemplo o jogo, sexo, internet, etc. Os compostos da invenção podem também ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos aprovados para o tratamento, prevenção e/ou melhoria da obesidade e doenças afins. Neste formato, os compostos da presente invenção realçam os efeitos positivos dessa combinação de tratamentos aprovados enquanto minimizam os efeitos secundários devido ao potencial requisito de doses baixas dessa combinação de compostos. Essa combinação de terapêuticas pode ser distribuída individualmente ou em uma formulação combinada. Exemplos de compostos úteis em combinação com um composto da fórmula I incluem agentes de perda de peso (MeridiaTM, XenicalTM), agentes redutores do colesterol (tal como por exemplo lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, e atorvastatina), agentes de controlo dos níveis da glicose ou moduladores, agonistas do factor de crescimento dos nervos (por exemplo, axoquina), compostos antagonistas de canabinóide CB-1 (do tipo de por exemplo rimonabant) e outros semelhantes.

Ao tratar de animais não humanos, não companheiros, os compostos da presente invenção são úteis para redução de ganho de peso e/ou melhoria da eficácia da utilização de ração e/ou aumento de massa corporal magra.

Formulação

Um composto da fórmula I é preferencialmente formulado em uma forma farmacêutica unitária antes de administração. Por esse motivo, ainda uma outra forma de realização da presente invenção é uma formulação farmacêutica que compreende um composto da fórmula I e um veículo farmacêutico preferencialmente em embalagens farmacêuticas unitárias, saquetas, frascos-ampola e outros dispositivos de apresentação/distribuição conhecidos de uma pessoa experiente na técnica.

As presentes formulações farmacêuticas são preparadas por procedimentos conhecidos que usam componentes bem conhecidos e facilmente disponíveis adicionados a ou adicionados e misturados com o composto novo da formula I. Ao fazer as formulações da presente invenção, o componente activo (composto da fórmula I) será geralmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou contido dentro de um veículo que pode estar na forma de um líquido, comprimido, cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o veículo serve como diluente, pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como um veículo, excipiente ou meio para o componente activo. Deste modo, as composições podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, cápsulas tipo hóstia, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossol (como um sólido ou em um meio líquido), cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injectáveis esterilizadas e

pós embalados esterelizados. Exemplos de veículos e procedimentos apropriados para preparação de formulações regulares e comuns são conhecidos de uma pessoa experiente na técnica sob mínima inquirição científica.

Dose

A dose específica administrada é determinada pelas circunstâncias particulares que envolvem cada situação. Estas circunstâncias incluem, a via de administração, a história médica anterior do beneficiário, a condição patológica ou sintoma a ser tratado, a gravidade da condição/sintoma a ser tratado, e a idade e sexo do beneficiário. Contudo, será compreendido que a dosagem terapêutica administrada será determinada pelo médico levando em consideração as circunstâncias relevantes, ou pelo veterinário para beneficiários não humanos.

Geralmente, uma dose diária mínima eficaz de um composto da fórmula I é cerca de 20 até 200 mg. Tipicamente, uma dose máxima eficaz é cerca de 200 até 2.000 mg. A dose exacta pode ser determinada, de acordo com a prática normal nas artes médicas de "titulação de dose" do beneficiário; que é, inicialmente administração de uma dose baixa do composto, e gradual aumento da dose até que o desejado efeito terapêutico seja observado.

Via de Administração

Os compostos podem ser administrados por uma

variedade de vias que incluem as vias oral, rectal, trans-dérmica, subcutânea, tópica, intravenosa, intramuscular ou intranasal. Uma via preferida de administração é a oral.

Terapêutica de Combinação

Um composto da fórmula I pode ser usado em combinação com outros fármacos ou terapêuticas que são usados no tratamento/prevenção/supressão ou melhoria das doenças ou condições para as quais os compostos da fórmula I são úteis. Esses outros fármaco(s) podem ser administrados, por uma via e em uma quantidade comumente usada para esse fim, contemporaneamente ou sequencialmente com um composto da fórmula I. Quando um composto da fórmula I é usado contemporaneamente com um ou mais outros fármacos, uma forma de dosagem farmacêutica unitária que contém esses outros fármacos além do composto da fórmula I é preferida. Desta maneira, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem essas que também contêm um ou mais outros componentes activos, além de um composto da fórmula I. Exemplos de outros componentes activos que (se aprovados) podem ser combinados com um composto da fórmula I, ou administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas não são limitadas a:

sensibilizadores da insulina que incluem (i) agonistas de PPAR γ por exemplo as glitazonas (e.g. troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 e outras semelhantes), e compostos expostos em WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 e 97/27847; (ii) biguanidas por exemplo metformina e fenformina;

- (a) insulina ou miméticos da insulina;
- (b) sulfonilureias por exemplo tolbutamida e glipizida;
- (c) inibidores da alfa-glicosidase (por exemplo acarbose);
- (d) agentes redutores do colesterol por exemplo
 - i. inibidores da HMG-CoA redutase (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, e outras estatinas),
 - ii. sequestrantes (colestiramina, colestipol e derivados dialquilaminoalquilo de um dextrano em ligação cruzada
 - iii. álcool nicotínico, ácido nicotínico ou um seu sal;
 - iv. agonistas dos receptores proliferadores-ativadores por exemplo derivados do ácido fenofíbrico (gemfibrozila, clofibrato, fenofibrato e benza-fibrato)
 - v. inibidores da absorção do colesterol por exemplo β -sitosterol e (acil CoA: colesterol aciltransferase) inibidores por exemplo melinamida,
 - vi. probucol,
 - vii. vitamina E, e
 - viii tiromiméticos;
- (f) agonistas de PPAR δ por exemplo esses expostos em WO 97/28149;
- (g) compostos anti-obesidade por exemplo fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistato, axoquina, rimonabant, etc;

- (h) agentes modificadores do comportamento alimentar por exemplo antagonistas do neuropéptido Y (e.g. neuropéptido Y5) por exemplo esses expostos em WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 e WO 97/20823;
- (i) agonistas de PPAR α por exemplo descritos em WO 97/36579 pela Glaxo;
- (j) antagonistas de PPAR γ como descritos em WO 97/10813; e
- (k) inibidores da recaptação da serotonina por exemplo fluoxetina e sertralina
- (l) agentes antipsicóticos tal como por exemplo olanzapina.

Exemplos

Os exemplos que se seguem são só ilustrativos dos protocolos das preparações e capacidade dos requerentes para preparar compostos da presente invenção baseados nos esquemas apresentados ou conhecidos ou as suas simples modificações. Os exemplos não tencionam ser exclusivos ou exaustivos dos compostos produzidos ou obtidos.

Materiais e Métodos

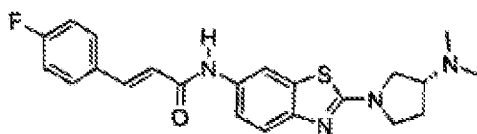
Os solventes e reagentes foram usados como adquiridos dos fornecedores de químicos e as reacções foram conduzidas à temperatura ambiente a não ser que afirmado do contrário. As reacções foram agitadas em um bloco agitador

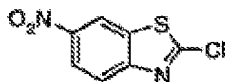
orbital em frascos-ampola de 40 mL. Os dados do espectrómetro de massa foram obtidos em um espectrómetro Micro-mass Platform LCZ que usa ionização por electopulverização (ES) com as condições que se seguem: coluna LC: Águas Xterra C₁₈ 2,1x50 mm 3,5µm; gradiente: ACN/MEOH a 5-100% (50/50) p/0,2% NH₄Formate em 3,5 até 7,0 min depois mantido a 100% durante 1,0 min.; temp da coluna: 50°C +/- 10°C; temp de AS: ambiente; caudal: 1,0 mL/min.

Os dados de RMN foram obtidos em um espectrómetro Varian de 400 MHz e são descritos em ppm. As abreviaturas comuns usadas ao longo da parte experimental são: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio (HATU), metanol (MeOH), etanol (EtOH), diclorometano (CH₂Cl₂), diisopropiletilamina (DIEA). Outras abreviaturas são conhecidas de uma pessoa experiente na técnica ou são facilmente decifradas por uma pessoa experiente na técnica sob inquirição mínima.

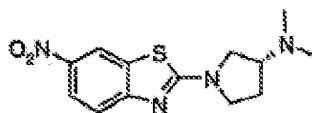
Exemplo 1

3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-N-[2(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-acrilamida



Passo 1. 2-Cloro-6-nitro-benzotiazole

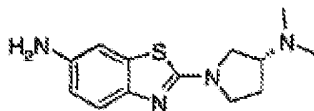
Combinar nitrito de terc-butilo (35 mL, 292 mmol, técnico a 90%) e cloreto de cobre (II) (31,7 g, 236 mmol) em acetonitrilo (400 mL) e aquecer a 65°C sob azoto durante 1 hora. Lentamente adicionar 2-amino-6-nitrobenzotiazole (41,7 g, 214 mmol) ao longo de 15 min. Continuar a agitar a 65°C durante 30 min. Arrefecer à temperatura ambiente, diluir com CH₂Cl₂ e adicionar HCl a 0,1N para precipitar o produto. Filtrar e secar em uma estufa de vácuo durante a noite para fornecer 2-cloro-6-nitrobenzotiazole (35,1 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (d, 1H, J=2,2 Hz), 8,37 (dd, 1H, J=9,0, 2,4 Hz), 8,18 (d, J=8,8 Hz).

Passo 2. 2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina

Suspender 2-cloro-6-nitrobenzotiazole (8,49 g, 38,6 mmol) em THF (100 mL). Lentamente adicionar (3R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (5,24 g, 45,9 mmol). Agitar a reacção durante a noite à temperatura ambiente. Diluir a reacção com acetato de etilo e depois lavar com água e água salgada. Concentrar a porção orgânica *in vacuo*, e triturar o resíduo resultante com MeOH para fornecer o composto do

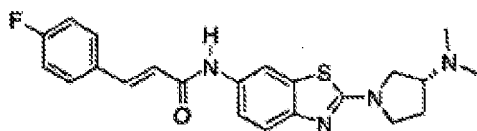
título (4,94 g, 43%), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,81 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $J=9,0, 2,4$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 4,00-3,43 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 7H), 1,93 (m, 1H).

Passo 3. 2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina



Combinar 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (12,11 g, 41,4 mmol) e 5% de paládio sobre carvão (12,1 g) em EtOH (500 mL). Agitar em um agitador de Parr a 60 psi para hidrogénio à temperatura ambiente durante 18 h. Filtrar a mistura de reacção através de papel de filtro e concentrar o filtrado *in vacuo* para fornecer o composto do título bruto (8,50 g, 78%). O produto bruto prosseguiu como é. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39, (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 6,69 (dd, 1H, $J=8,6, 2,4$ Hz), 3,83 (dd, 1H, $J=9,7, 7,0$ Hz), 3,70 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,27 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Passo 4. 3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-N-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-acrilamida



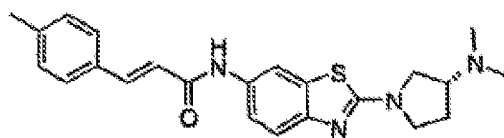
Método A: Combinar ácido 4-fluorocinâmico (304 mg, 1,83 mmol), HATU (701 mg, 1,84 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (400 mg, 1,52 mmol) in CH_2Cl_2 (8,0 mL). Adicionar DIEA (900 μL , 5,17 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Absorver a mistura de reacção em sílica gel, e purificar usando cromatografia em sílica gel, eluição com um gradiente de MeOH em CH_2Cl_2 (10-20%) para fornecer o composto do título (278 mg, 45%). Espectro de massa (m/e): 411,0 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,28 (t, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J=15,9$ Hz), 3,73 (dd, 1H, $J=9,7, 7,2$ Hz), 3,62 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,28-2,22 (m, 7H), 1,94 (m, 1H).

Método B: Pesar entre 1,8 até 2,3 g de diisopropilamina, ligada a polímero (100-200 malha, 1% reticulada, Aldrich), em um frasco-ampola de 40 mL. Adicionar 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (3,0 mL, 0,618 mmol, de uma solução mãe 0,206M), HATU (4,0 mL, 0,804 mmol, de uma solução mãe a 0,201M), e ácido 4-fluorocinâmico (0,107 g, 0,644 mmol) e agitar durante a noite. Filtrar para dentro de um frasco-ampola de 40 mL, enxaguar com DMF (25 mL). Adicionar resina PS- SO_3H ao filtrado e agitar durante 1 hora. Filtrar para remover os solventes, lavar a resina com THF/MeOH/THF/MeOH (5 mL cada), e transferir a resina para dentro de um frasco-

ampola de 40 mL. Adicionar amônia a 2N em etanol (15 mL) e agitar durante 1 hora. Filtrar para remover a resina e concentrar *in vacuo*. Absorver a mistura bruta em sílica gel, e purificar usando cromatografia em sílica gel, eluirção com um gradiente de MeOH a 10-20% em CH₂Cl₂ para fornecer o composto do título (29 mg, 11%). Espectro de massa (m/e): 411,2 [M+H], 409,2 [M-H].

Exemplo 2

N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-3-p-tolil-acrilamida

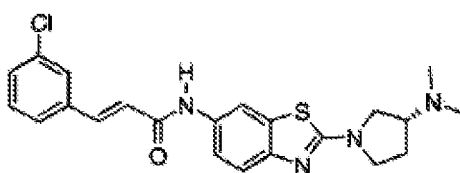


Combinar ácido 4-metilcinâmico (0,093 g, 0,572 mmol), CH₂Cl₂ (5,0 mL), e DMF (3 gotas) com agitação. Adicionar cloreto de oxalilo (0,17 mL, 1,91 mmol) e agitar a mistura durante 2,5 h à temperatura ambiente. Concentrar a mistura *em vácuo*, adicionar hexano (aproximadamente 10 mL), reconcentrar *in vacuo*, e adicionar CH₂Cl₂ (4,0 mL). Transferir a mistura para um frasco-ampola de reacção de 40 mL e adicionar uma solução de 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (0,100 g, 0,381 mmol) (Exemplo 1, passo 3) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). Agitar o frasco-ampola de reacção durante 1 h à temperatura ambiente. Diluir a mistura de reacção com CH₂Cl₂ (25 mL), lavar com NaOH a

1,0M aquoso (50 mL), concentrar *in vacuo*, e purificar usando cromatografia em sílica gel (coluna de 12 g, MeOH/CH₂Cl₂ a 10-20% durante 16 min.) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (96 mg, 62%). Espectro de massa (m/e): 407,3 [M+1], 405,2 [M-1]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J=15,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,39 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,13-7,19 (m, 3H), 6,51 (d, 1H, J=15,6 Hz), 3,82 (t, 1H, J=8,0 Hz), 3,71 (t, 1H, J=9,2 Hz), 3,53 (m, 1H), 3,39 (t, 1H, J=8,0 Hz), 2,89 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Exemplo 3

3-(3-cloro-fenil-N[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-acrilamida

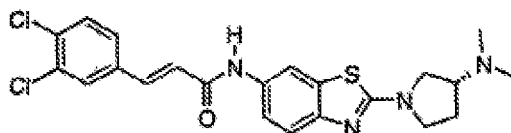


Combinar ácido 3-clorocinâmico (0,104 g, 0,572 mmol), CH₂Cl₂ (13 mL), e DMF (3 gotas) com agitação. Adicionar cloreto de oxalilo (0,17 mL, 1,91 mmol) e agitar a mistura durante 2,5 h à temperatura ambiente. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar hexano (aproximadamente 10 mL), reconcentrar *in vacuo*, e adicionar CH₂Cl₂ (4,0 mL). Transferir a mistura para um frasco-ampola de reação de 40 mL e adicionar uma solução de 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-

1-il)-benzotiazol-6-ilamina (0,100 g, 0,381 mmol) (Exemplo 1, passo 3) em CH_2Cl_2 (5,0 mL). Agitar o frasco-ampola de reacção durante 1 h à temperatura ambiente. Diluir a mistura de reacção com CH_2Cl_2 (25 mL), lavar com NaOH a 1,0M (aquoso) (4 x 25 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar, e concentrar *in vacuo*. Purificar o resíduo usando cromatografia em sílica gel (coluna de 12 g, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 10-20%) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (80 mg, 49%). Espectro de massa (m/e): 427,2 [M+1], 425,2 [M-1]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 (com CD_3OD adicionado)): δ 8,28 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J=15,6$ Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, $J=8,8, 2,0$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J=15,6$ Hz), 3,78 (t, 1H, $J=8,8$ Hz), 3,68 (t, 1H, $J=10,0$ Hz), 3,50 (m, 1H), 3,36 (t, 1H, $J=9,2$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

Exemplo 4

3-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-acrilamida

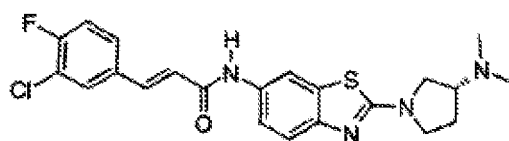


Combinar ácido 3,4-diclorocinâmico (0,083 g, 0,381 mmol), CH_2Cl_2 (5,0 mL), e DMF (3 gotas) com agitação. Adicionar cloreto de oxalilo (0,10 mL, 1,14 mmol) e agitar

a mistura durante 3 h à temperatura ambiente. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar hexano (aproximadamente 10 mL), reconcentrar *in vacuo*, e adicionar CH₂Cl₂ (5,0 mL). Transferir a mistura para um frasco-ampola de reação de 40 mL e adicionar uma mistura de 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (0,100 g, 0,381 mmol) (Exemplo 1, passo 3) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). Agitar o frasco-ampola de reação durante a noite à temperatura ambiente. Diluir a mistura de reação com CH₂Cl₂ (30 mL), lavar com NaHCO₃ saturado (aquoso) (2 x 25 mL), secar sobre sulfato de sódio, e concentrar *in vacuo*. Purificar o resíduo usando cromatografia em sílica gel (coluna de 12 g, MeOH/CH₂Cl₂ a 5-15% durante 45 min) para produzir um resíduo amarelo. Diluir o resíduo com CH₂Cl₂ (25 mL) e lavar com NaOH a 1M (25 mL). Filtrar um sólido amarelo que precipita no funil de separação. Concentrar a água-mãe *in vacuo* e filtrar, lavando com CH₂Cl₂ frio para obter uma segunda colheita. Combinar o precipitado do funil de separação, e a segunda colheita, para fornecer o composto do título (57 mg, 32%). Espectro de massa (m/e): 461,2 [M+1], 459,2 [M-1]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J=15,6 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H, J=8,8, 2,4 Hz), 6,53 (d, 1H, J=15,6 Hz), 3,86 (t, 1H, J=9,2 Hz), 3,74 (t, 1H, J=9,2 Hz), 3,56 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,29 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

Exemplo 5

3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]acrilamida

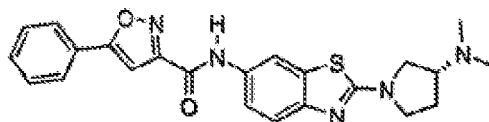


Combinar ácido 3-cloro-4-fluorociâmico (0,0765g, 0,381 mmol), CH_2Cl_2 (5,0 mL), e DMF (3 gotas) com agitação. Adicionar cloreto de oxalilo (0,10 mL, 1,14 mmol) e agitar a mistura durante 3 h à temperatura ambiente. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar hexano (aproximadamente 10 mL), reconcentrar *in vacuo*, e adicionar CH_2Cl_2 (5,0 mL). Transferir a mistura para um frasco-ampola de reacção de 40 mL e adicionar uma mistura de 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (0,100 g, 0,381 mmol) (Exemplo 1, passo 3) em CH_2Cl_2 (5,0 mL). Agitar o frasco-ampola de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Diluir a mistura de reacção com CH_2Cl_2 (25 mL), lavar com NaHCO_3 saturado (aquoso) (2 x 25 mL), secar sobre sulfato de sódio, e concentrar *in vacuo*. Purificar o resíduo usando cromatografia em sílica gel (coluna de 12 g, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 0-10% durante 45 min) para produzir um resíduo amarelo. Dissolver o resíduo em CH_2Cl_2 e o produto desejado precipita. Filtrar e lavar com CH_2Cl_2 frio para fornecer o composto do título como um pó pálido, amarelo (103 mg, 61%). Espectro de massa (m/e): 445,3 [M+1]. ^1H RMN (400

MHz, CDCl_3 (com CD_3OD adicionado)): δ 8,29 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J=15,6$ Hz), 7,57 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,38 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H, $J=8,8, 2,0$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J=15,6$ Hz), 3,82 (t, 1H, $J=9,2$ Hz), 3,72 (t, 1H, $J=9,2$ Hz), 3,53 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,29 (m, 1H), 2,08 (m, H).

Exemplo 6

[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]amida do ácido 5-fenil-isoxazole-3-carboxílico

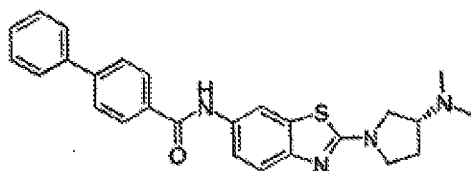


Combinar 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (0,100 g, 0,381 mmol) (Exemplo 1, passo 3), dissolvida em CH_2Cl_2 (5,0 mL), com ácido 5-fenil-isoxazole-3-carboxílico (0,079 g, 0,419 mmol), HATU (0,145 g, 0,381 mmol), e DIEA (0,20 mL, 1,14 mmol) em um frasco-ampola de reacção de 40 mL e agitar a mistura durante a noite a 40°C . Diluir a mistura com CH_2Cl_2 (25 mL), e lavar com NaOH a 1,0M (25 mL) o que resulta na formação de emulsões. Esperar 3 h para que as emulsões desapareçam, separar as camadas e secar a porção orgânica sobre sulfato de sódio. Filtrar e concentrar *in vacuo* para produzir o composto como um sólido amarelo. Purificar usando cromatografia em sílica gel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 5%) para fornecer o

composto do título como um sólido branco amarelado (117 mg, 71%). Espectro de massa (m/e): 434,2 [M+1], 432,2 [M-1]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=2 Hz), 7,98 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J=8,8 Hz), 3,73 (t, 1H, J=9,2 Hz), 3,64 (t, 1H, J=9,2 Hz), 3,49 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,19 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

Exemplo 7

[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido bifenil-4-carboxílico

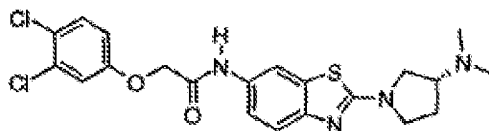


Combinar ácido 4-bifenilcarboxílico (0,124 g, 0,623 mmol), diclorometano (5,0 mL), e DMF (3 gotas) com agitação. Adicionar cloreto de oxalilo (0,11 mL, 1,25 mmol) e agitar a mistura durante 2 h à temperatura ambiente. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar hexano (aproximadamente 10 mL), reconcentrar *in vacuo*, e dissolver novamente em CH₂Cl₂ (4,0 mL). Transferir a mistura para um frasco-ampola de reação de 40 mL e adicionar uma mistura de 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (0,109 g, 0,415 mmol) (Exemplo 1, passo 3) em CH₂Cl₂ (2,0 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura

ambiente. Diluir a mistura de reacção com CH_2Cl_2 (25 mL), lavar com NaHCO_3 saturado (aquoso) (25 mL), e extrair a fase aquosa com CH_2Cl_2 (25 mL). Lavar as fases orgânicas combinadas com NaHCO_3 saturado (aquoso) (2 x 25 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar, e concentrar *in vacuo* para produzir o composto como um sólido amarelo. Purificar o produto bruto usando cromatografia em sílica gel (coluna de 40 g, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 5%) para fornecer o composto do título (53 mg, 29%). Espectro de massa (m/e): 443,4 [M+1], 441,3 [M-1]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69-8,58 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,67 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,59 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,50-7,26 (m, 5H), 3,81 (t, 1H, J=10,4 Hz), 3,72 (t, 1H, J=8,8 Hz), 3,52 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,29 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

Exemplo 8

2-(3,4-Dicloro-fenoxi)-N-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-acetamida

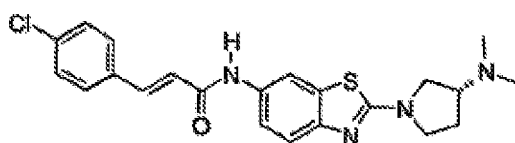


Preparar de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, passo 4, Método B, usando ácido 3,4-dicloroacético (135 mg, 0,611 mmol) e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (162 mg, 0,618 mmol) para

fornecer o composto do título. Espectro de massa (m/e): 465 [M+H], 463 [M-H].

Exemplo 9

3-(4-Cloro-fenil)-N-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-acrilamida

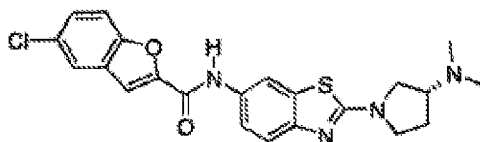


Método C: Suspender ácido 4-clorocinâmico (105 mg, 0,575 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL) e adicionar DMF (2 gotas). Adicionar cloreto de oxalilo (250 µL, 2,87 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 4 h. Adicionar hexano (aproximadamente 10 mL), concentrar *in vacuo*, e dissolver novamente em CH₂Cl₂ (8 mL). Adicionar a uma solução de 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (100 mg, 0,382 mmol) (Exemplo 1, passo 3) em CH₂Cl₂ (5,0 mL) e piridina (100 µL), e agitar à temperatura ambiente durante 3 h. Diluir a mistura de reação com acetato de etilo, e lavar com NaOH a 1N e água salgada. Adsorver o produto bruto em sílica gel, e purificar usando cromatografia em sílica gel, eluição com um gradiente de MeOH em CH₂Cl₂ (10-20 %) para fornecer o composto do título (107 mg, 66%). Espectro de massa (m/e): 427,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,23 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J=8,4

Hz), 7,56 (d, 1H, J=15,6 Hz), 7,51 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,43-7,41 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J=15,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,43-7,41 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J=15,4 Hz), 3,71 (dd, 1H, J=9,9, 6,8 Hz), 3,62 (dt, 1H, J=9,3, 2,3 Hz), 3,62 (td, 1H, J=13,0, 5,0 Hz), 3,31 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 7H), 1,90 (m, 1H).

Exemplo 10

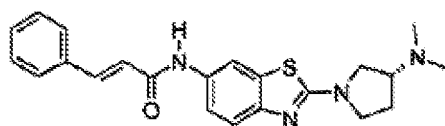
[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 5-cloro-benzofurano-2-carboxílico



Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido 5-clorobenzofurano-2-carboxílico (109 mg, 0,554 mmol), cloreto de oxalilo (300 µL, 3,43 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (100 mg, 0,381 mmol) para fornecer o composto do título (73 mg, 43%). Espectro de massa (m/e): 441,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,59 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,93 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J=0,9 Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8,8, 2,2 Hz), 7,52 (dd, 1H, J=8,8, 2,2 Hz), 7,45 (d, 1H, J=8,4 Hz), 3,72 (dd, 1H, J=9,5, 7,3 Hz), 3,63 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 7H), 1,91 (m, 1H).

Exemplo 11

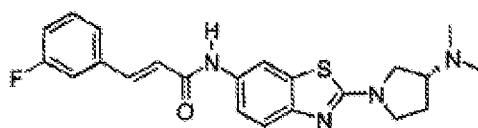
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-3-fenil-acrilamida



Preparar de acordo com o Método B, usando ácido trans-cinâmico (96 mg, 0,648 mmol) e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (162 mg, 0,618 mmol) para fornecer o composto do título (31 mg, 13%). Espectro de massa (m/e): 393,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,63 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,57 (d, 1H, J=15,7 Hz), 7,48-7,37 (m, 5H), 6,84 (d, 1H, J=15,8 Hz), 3,70 (dd, 1H, J=9,5, 7,0 Hz), 3,61 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 7H), 1,91 (m, 1H).

Exemplo 12

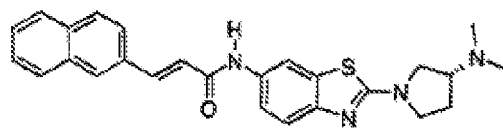
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-3-(3-fluoro-fenil)-acrilamida



Preparar de acordo com o Método B, usando ácido trans-3-fluorocinâmico (98 mg, 0,590 mmol) e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (162 mg, 0,618 mmol) para fornecer o composto do título (41 mg, 16%). Espectro de massa (m/e): 411,2 [M+H], 409,2 [M-H].

Exemplo 13

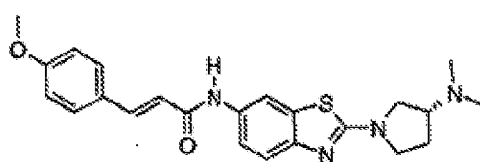
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-3-naftalen-2-il-acrilamida



Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido 3-(2-naftil)acrílico (69 mg, 0,348 mmol), cloreto de oxalilo (150 μ L, 1,72 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (60 mg, 0,229 mmol) para fornecer o composto do título (97 mg, 96%). Espectro de massa (m/e): 442,0 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,27 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J=1,3 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H, J=8,5, 1,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J=15,6 Hz), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J=15,4 Hz), 3,71 (t, 1H, J=8,1 Hz), 3,62 (t, 1H, J=7,9 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 7H), 1,94-1,86 (m, 1H).

Exemplo 14

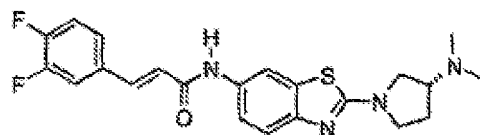
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida



Preparar de acordo com o Método B, usando ácido trans-4-metoxicinâmico (112 mg, 0,629 mmol) e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (162 mg, 0,618 mmol) para fornecer o composto do título (15 mg, 6%). Espectro de massa (m/e): 423,3 [M+H], 421,3 [M-H].

Exemplo 15

3-(3,4-Difluoro-fenil)-N-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]]-acrilamida

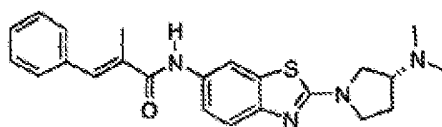


Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido 3,4-difluorocinâmico (107 mg, 0,581 mmol), cloreto de oxalilo (250 µL, 2,87 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (100 mg, 0,382 mmol) para fornecer o composto do título (126 mg, 77%). Espectro de massa (m/e): 429,0 [M+H]. ¹H RMN (400

MHz, DMSO- d_6): δ 10,23 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,72 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, $J=15,3$ Hz), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, $J=15,8$ Hz), 3,70 (dd, 1H, $J=9,7, 7,0$ Hz), 3,61 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,26 (dd, 1H, $J=9,9, 8,1$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 7H), 1,90 (m, 1H).

Exemplo 16

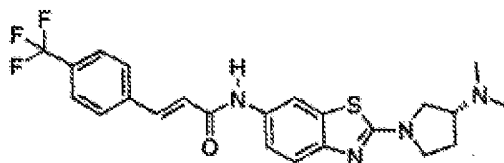
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-2-metil-3-fenil-acrilamida



Preparar de acordo com o Método B, usando ácido α -metilcinâmico (99 mg, 0,610 mmol) e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (162 mg, 0,618 mmol) para produzir o composto do título (31 mg, 12%). Espectro de massa (m/e): 407,3 [M+H], 405,2 [M-H].

Exemplo 17

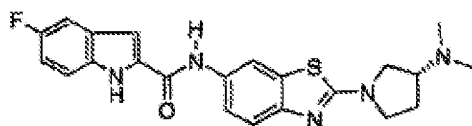
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida



Método D: Suspender ácido 4-trifluorometilcinâmico (2,18 g, 10,1 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) e adicionar DMF (3 gotas). Adicionar cloreto de oxalilo (5,0 mL, 287 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 2,5 h. Adicionar hexano (aproximadamente 10 mL), para precipitar o cloreto do ácido, concentrar *in vacuo*, e dissolver novamente em diclorometano (50 mL). Adicionar uma alíquota do ácido clorídrico (5,0 mL, 1,02 mmol) a uma solução de 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (200 mg, 0,684 mmol) em THF (15 mL), que contem aproximadamente 2,5 g de diisopropilamina, ligada a polímero (100-200 malha, 1% reticulada, Aldrich) e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Filtrar e lavar com DMF (5 mL). Adicionar aproximadamente 2 g de resina PS-SO₃H e agitar à temperatura ambiente durante 30 min. Filtrar e lavar com quantidades copiosas de MeOH/ CH_2Cl_2 /MeOH. Transferir a resina para um frasco-ampola de 40 mL e adicionar amônia a 2N em EtOH (15 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 1 h. Filtrar e lavar com THF (10 mL), e concentrar o filtrado *in vacuo* para fornecer o composto do título (46 mg, 15%). Espectro de massa (m/e): 461,2 [M+H], 459,2 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,31 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,64 (d, 1H, J=15,8 Hz), 7,44-7,42 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J=16,3 Hz), 3,71 (dd, 1H, J=9,4, 7,2 Hz), 3,47 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 7H), 1,90 (m, 1H).

Exemplo 18

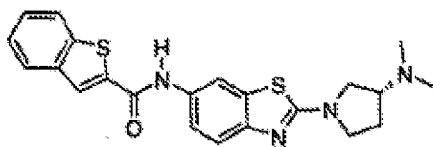
[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 5-fluoro-1H-indole-2-carboxílico



Preparar de acordo com o Método B, usando ácido 5-fluoroindole-2-carboxílico (110 mg, 0,614 mmol) e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (162 mg, 0,618 mmol) para produzir o composto do título (45 mg, 28%). Espectro de massa (m/e): 424 [M+H], 422 [M-H].

Exemplo 19

[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

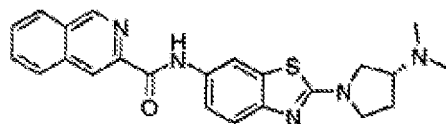


Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido benztiofeno-2-carboxílico (123 mg, 0,685 mmol), cloreto de oxalilo (300 μ L, 3,44 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (100 mg, 0,381 mmol) para fornecer o composto do título (50 mg,

31%). Espectro de massa (m/e): 423,0 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,53 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 8,06 (dd, 1H, $J=6,5, 1,9$ Hz), 8,01 (dd, 1H, $J=6,2, 2,7$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J=8,8, 2,2$ Hz), 7,50-7,43 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 7H), 1,92 (m, 1H).

Exemplo 20

[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido isoquinolina-3-carboxílico



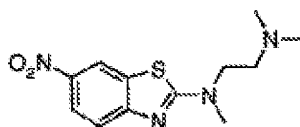
Preparar de acordo com o Método B, usando ácido isoquinolina-3-carboxílico mono-hidrato (74 mg, 0,427 mmol) e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzotiazol-6-ilamina (100 mg, 0,381 mmol) para fornecer o composto do título (85 mg, 53%). Espectro de massa (m/e): 418,0 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 8,30 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,91 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=8,8, 2,3$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 3,73 (dd, 1H, $J=9,6, 7,1$ Hz), 3,63 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 7H), 1,92 (m, 1H).

Exemplo 21

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

Passo 1. 2-Bromo-6-nitrobenzotiazole

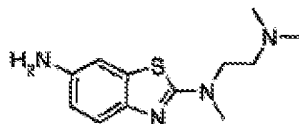
Suspender 2-amino-6-nitrobenzotiazole (20,0 g, 102 mmol) e brometo de cobre (I) (1,75 g, 12,2 mmol) em HBr a 18% (aquoso) (200 mL) e água (180 mL). Lentamente adicionar nitrito de sódio (61,0 g, 884 mmol). Continuar a agitar à temperatura ambiente durante 30 min. Filtrar e secar no balão de filtração durante a noite, para fornecer o composto do título (24,6 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,19 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 8,36 (dd, 1H, $J=9,0, 2,4$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J=9,2$ Hz).

Passo 2. N,N,N'-Trimetil-N'-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-etano-1,2-diamina

Suspender 2-bromo-6-nitrobenzotiazole (5,00 g, 19,3 mmol) em THF (150 mL). Adicionar N,N,N-trimetiletilenodiamina (5,2 g, 40,0 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 6 h. Diluir com CH_2Cl_2 , lavar com bicarbonato

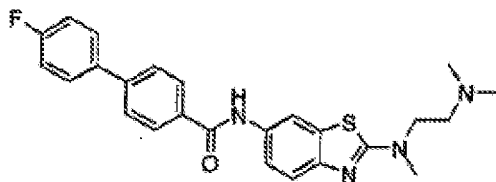
de sódio saturado (2x) e água salgada, e concentrar *in vacuo* para fornecer o composto do título bruto (5,79 mg, 100%). Prosseguir com o produto bruto como é. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 8,19 (dd, 1H, $J=8,8, 2,2$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 3,73 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, $J=6,8$ Hz), 2,33 (s, 6H).

Passo 3. N^2 -(2-Dimetilamino-etil)- N^2 -metil-benzotiazole-2,6-diamina



Combinar $\text{N,N,N}'$ -trimetil- N' -(6-nito-benzotiazol-2-il)-etano-1,2-diamina (5,79 g, 20,6 mmol) e 5% de paládio sobre carvão (5,02 g), em EtOH (200 mL) e THF (25 mL). Agitar em um agitador de Parr a 60 psi para hidrogénio à temperatura ambiente durante 18 h. Filtrar a mistura de reacção através de papel de filtro, lavar com EtOH (50 mL), e concentrar *in vacuo* para fornecer o composto do título bruto (4,1 g, 80%). O produto bruto prosseguiu como é. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,10 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 6,52 (dd, 1H, $J=8,4, 2,2$ Hz), 4,80 (br s, 2H), 3,51 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 3,04 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).

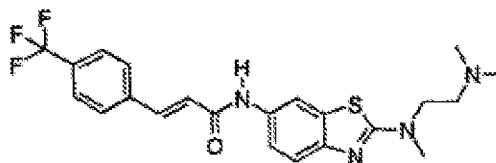
Passo 4. {2-[2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Preparar de acordo com o Método A, usando ácido 4-(4-fluorofenil)benzóico (572 mg, 2,65 mmol), HATU (1,06 g, 2,79 mmol), N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (500 mg, 2,00 mmol), DIEA (1,15 mL, 6,60 mmol), e um gradiente de cromatografia de MeOH em CH₂Cl₂ (7-17%) para fornecer o composto do título (535 mg, 60%). Espectro de massa (m/e): 449,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,29 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=2,2 Hz), 8,06 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,84-7,78 (m, 4H), 7,57 (dd, 1H, J=8,8, 2,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,34 (t, 2H, J=8,8 Hz), 3,61 (t, 2H, J=6,8 Hz), 3,14 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,20 (s, 6H).

Exemplo 22

N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

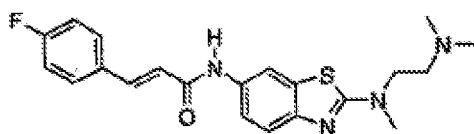


Preparar de acordo com o Método A, usando ácido trans-4-trifluorometilcinâmico (130 mg, 0,601 mmol), HATU

(229 mg, 0,602 mmol), N^2 -(2-dimetilamino-etil)- N^2 -metil-benzotiazole-2,6-diamina (100 mg, 0,400 mmol), DIEA (260 μ L, 1,49 mmol), e um gradiente de cromatografia de MeOH em CH_2Cl_2 (8-20%) para fornecer o composto do título (38 mg, 21%). Espectro de massa (m/e): 449,0 [M+H], 447,0 [M-H]. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,50 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,87-7,78 (m, 4H), 7,64 (d, 1H, $J=15,8$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J=8,8, 2,2$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=15,8$ Hz), 3,97 (dd, 2H, $J=6,4, 6,4$ Hz), 3,39 (dd, 2H, $J=6,2 6,2$ Hz), 3,13 (s, 3H), 2,85 (s, 6H).

Exemplo 23

N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-3-(4-fluoro-fenil)-acrilamida



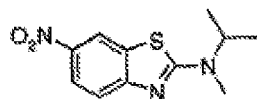
Preparar de acordo com o Método A, usando ácido 4-fluorocinâmico (100 mg, 0,602 mmol), HATU (228 mg, 0,600 mmol), N^2 -(2-dimetilamino-etil)- N^2 -metil-benzotiazole-2,6-diamina (100 mg, 0,400 mmol), DIEA (260 μ L, 1,49 mmol), e um gradiente de cromatografia de MeOH em CH_2Cl_2 (8-20%) para produzir o composto do título (18 mg, 11%). Espectro de massa (m/e): 399,0 [M+H]. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,38 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 7,72-7,66 (m, 2H),

7,57 (d, 1H, J=15,8 Hz), 7,50 (dd, 1H, J=8,8, 2,2 Hz), 7,43 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J=15,8 Hz), 3,95 (dd, 2H, J=6,4 6,4 Hz), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,83 (s, 6H).

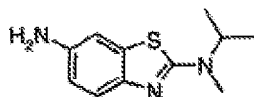
Exemplo 24

[2-(Isopropil-metil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

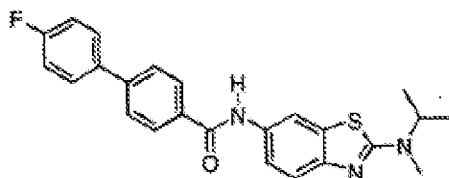
Passo 1. Isopropil-metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina



Suspender 2-cloro-6-nitrobenzotiazole (1,46 g, 6,80 mmol) em THF (20 mL). Lentamente adicionar N,N-isopropilmetilamina (1,50 mL, 14,4 mmol). Agitar a reacção à temperatura ambiente durante a noite. Diluir a reacção com NaHCO₃ saturado (aquoso) e água salgada, e concentrar *in vacuo*. Absorver o produto bruto em sílica gel, e purificar usando cromatografia em sílica gel, eluição com um gradiente de MeOH em CH₂Cl₂ (0-3%) para fornecer o composto do título (1,3 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,79 (d, 1H, J=2,2 Hz), 8,13 (dd, 1H, J=8,8, 2,6 Hz), 7,49 (d, 1H, J=8,8 Hz), 4,45 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,26 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Passo 2. N²-Isopropil-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina

Combinar isopropil-metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina (1,32 g, 5,25 mmol) e 5% paládio sobre carvão (3,00 g) em EtOH (50 mL) e THF (25 mL). Agitar em um agitador de Parr a 60 psi para hidrogênio à temperatura ambiente durante 7 h. Filtrar com papel de filtro, lavar com EtOH (20 mL), e concentrar *in vacuo* para fornecer o composto do título (1,04 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,93 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J=8,6, 2,4 Hz), 4,31 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,25 (d, 6H, J=6,6 Hz).

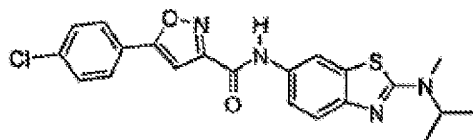
Passo 3. [2-(Isopropil-metil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

Preparar de acordo com o Método A, usando ácido 4-(4-fluorofenil)benzóico (253 mg, 1,17 mmol), HATU (451 mg, 1,19 mmol), N²-Isopropil-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (200 mg, 0,904 mmol), DIEA (520 µL, 2,99 mmol), e

um gradiente de cromatografia de MeOH em CH₂Cl₂ (0-5%) para fornecer o composto do título (196 mg, 52%). Espectro de massa (m/e): 420,0 [M+H], 418,0 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=2,2 Hz), 8,06 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,85-7,78 (m, 4H), 7,56 (dd, 1H, J=8,8, 2,2 Hz), 7,40 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,37-7,31 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Exemplo 25

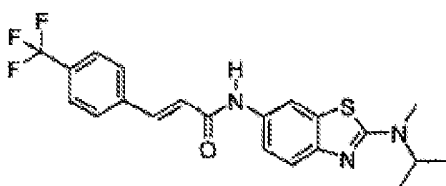
[2-(Isopropil-metil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazole-3-carboxílico



Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazole-3-carboxílico (39 mg, 0,174 mmol), cloreto de oxalilo (300 µL, 3,44 mmol), e N²-isopropil-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (33 mg, 0,149 mmol) para fornecer o composto do título (23 mg, 36%). Espectro de massa (m/e): 427,0 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=2,2 Hz), 8,01 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8,8, 2,2 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,34 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Exemplo 26

N-[2-(Isopropil-metil-amino)-benzotiazol-6-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

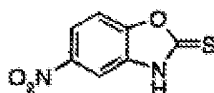


Preparar de acordo com o Método D (Exemplo 17), usando cloreto de 4-trifluorometilcinamoílo (526 mg, 2,24 mmol) (Exemplo 17) e N²-isopropil-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (332 mg, 1,50 mmol) para fornecer o composto do título (163 mg, 26%). Espectro de massa: (m/e) 420,2 [M+H], 418,2 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,87-7,78 (m, 4H), 7,64 (d, 1H, J=15,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J=8,6, 1,9 Hz), 7,39 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J=15,4 Hz), 4,32 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,22 (d, 6H, J=7,0 Hz).

Exemplo 27

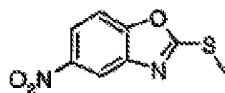
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

Passo 1. 5-Nitro-3H-benzooxazole-2-tiona



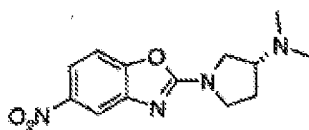
Combinar 2-amino-4-nitrofenol (15,8 g, 102 mmol) e xantato de potássio (18,2 g, 114 mmol) em piridina (200 mL). Refluir durante 1 hora e depois arrefecer à temperatura ambiente. Despejar a reacção dentro de HCl concentrado (100 mL) e gelo. Filtrar e lavar o produto com HCl a 1N para remover o excesso de piridina. Secar em uma estufa de vácuo a 50°C durante 48 h para fornecer o composto do título (15,9 g, 79%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (dd, 1H, $J=8,8, 2,2$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J=8,8$ Hz).

Passo 2. 2-Metilsulfanil-5-nitro-benzooxazole



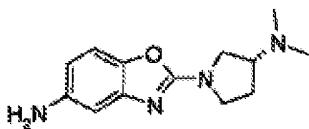
Suspender 5-nitro-3H-benzooxazole-2-tiona (5,15 g, 26,3 mmol) em THF (150 mL). Arrefecer em um banho de gelo a 5°C e adicionar hidreto de sódio (60% dispersão em óleo mineral) (1,7 g, 42,5 mmol). Agitar durante 15 minutos a 5°C. Adicionar gota a gota iodometano (5,0 mL, 80,1 mmol) dissolvido em THF (30 mL) ao longo de 1 h. Continuar a agitar à temperatura ambiente durante 4 h. Absorver a mistura de reacção em sílica gel, e purificar usando cromatografia em sílica gel, eluição com um gradiente de EtOAc em hexano (0-60%) para fornecer o composto do título (4,75 g, 86%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (d, 1H, $J=3,1$ Hz), 8,24 (dd, 1H, $J=9,0, 2,4$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 2,81 (s, 3H).

Passo 3. Dimetil-[1-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-il]-amina



Suspender 2-metilsulfanil-5-nitro-benzooxazole (1,68 g, 7,99 mmol) em tolueno (8 mL). Adicionar (3R)-(+)-3-(dimetilamino)porrolidina (1,8 mL) e aquecer a 70°C durante a noite. Arrefecer a reacção à temperatura ambiente, diluir com tolueno (10 mL) e filtrar. Lavar o produto com tolueno (5 mL) e hexano (10 mL). Secar no balão de filtração durante 30 min para fornecer o composto do título (1,00 g, 45%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,94 (dd, 1H, $J=8,6, 2,4$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 3,81 (dd, 1H, $J=10,1, 7,0$ Hz), 3,75 (m, 1H), 3,57 (dt, 1H, $J=10,0, 7,2$ Hz), 3,34 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 7H), 1,87 (m, 1H).

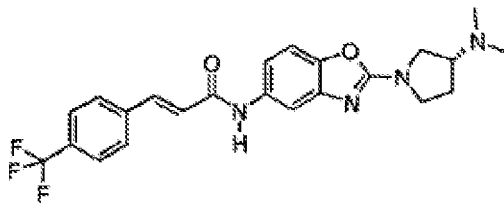
Passo 4. 2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-ilamina



Combinar dimetil-[1-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-il]-amina (1,00 g, 3,62 mmol) e Fe^0 (1,98 g, 35,4 mmol) em ácido acético (20 mL) e agitar a 40°C durante 2 h. Diluir com água (50 mL) e filtrar através de Celite®.

Lavar com quantidades copiosas de água e MeOH. Fazer o filtrado alcalino com NaOH a 5N e extrair duas vezes com CH₂Cl₂ (2x). Concentrar *in vacuo* para fornecer o composto do título (769 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,00 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,70 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,32 (dd, 1H, J=8,4, 2,6 Hz), 3,88 (dd, 1H, J=9,9, 7,1 Hz), 3,81 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,39 (dd, 1H, J=10,1, 8,8 Hz), 2,83 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,21 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

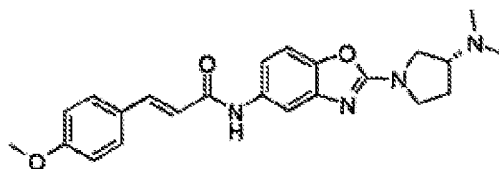
Passo 5. N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida



Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido trans-trifluorocinâmico (150 mg, 0,694 mmol), cloreto de oxalilo (300 µL, 3,43 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-ilamina (106 mg, 0,430 mmol) para fornecer o composto do título (78 mg, 44%). Espectro de massa (m/e): 445,3 [M+H], 443,3 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,26 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 4H), 7,72 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,66 (d, 1H, J=15,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,26 (dd, 1H, J=8,6, 2,0 Hz), 6,96 (d, 1H, J=15,8 Hz), 3,78 (dd, 1H, J=9,9, 7,0 Hz), 3,71 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 7H), 1,85 (m, 1H).

Exemplo 28

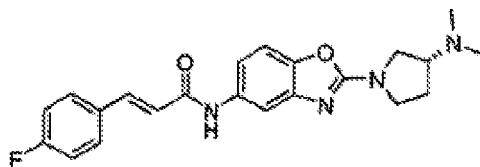
N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida



Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido 4-metoxicinâmico (110 mg, 0,617 mmol), cloreto de oxalilo (300 μ L, 3,43 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-ilamina (99 mg, 0,402 mmol) para fornecer o composto do título (118 mg, 72%). Espectro de massa (m/e): 407,4 [M+H], 405,3 [M-H].

Exemplo 29

N-[2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-il]-3-(4-fluoro-fenil)-acrilamida

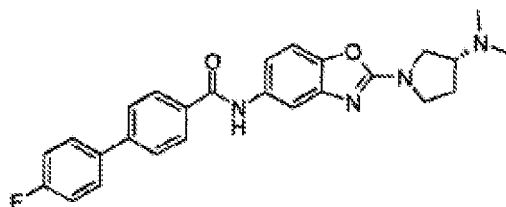


Preparar de acordo com o Método C (Exemplo 9), usando ácido 4-fluorocinâmico (107 mg, 0,643 mmol), cloreto de oxalilo (300 μ L, 3,43 mmol), e 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-ilamina (97 mg, 0,399 mmol) para

fornecer o composto do título (109 mg, 69%). Espectro de massa (m/e): 395,3 [M+H], 393,3 [M-H]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (m, 1H), 7,53-7,35 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,49 (d, 1H, $J=15,4$ Hz), 3,94-3,77 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

Exemplo 30

2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Combinar 2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzooxazol-5-ilamina (0,100 g, 0,406 mmol), ácido 4-(4-fluorofenil)benzóico (0,073 g, 0,338 mmol), e HATU (0,129 g, 0,338 mmol) em CH_2Cl_2 e adicionar DIEA (0,18 mL, 1,01 mmol). Agitar a mistura em um bloco agitador a 40°C durante 72 h. Diluir a mistura de reacção com CH_2Cl_2 (30 mL), e lavar com NaHCO_3 saturado (aquoso) (2 x 25 mL). Secar a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrar, e concentrar *in vacuo*. Sujeitar o produto bruto a cromatografia "flash" em coluna (coluna de 40 g) eluição com $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 8%, para produzir o composto do título como

um sólido branco azulado (0,116 g, 65%). Espectro de massa (m/e): 445,3 [M+H], 443,3 [M-H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,23 (s, 1H), 8,05 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,85-7,79 (m, 4H), 7,75 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,41-7,30 (m, 4H), 3,79 (dd, 1H, $J=9,9$, 7,1 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 7H), 1,86 (m, 1H).

Exemplo 31

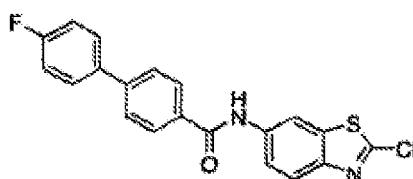
(2-{Metil-[3-[metil-quinolin-2-il-amino)-propil]-amino}-benzotiazol-6-il)-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

Passo 1. 2-Cloro-benzotiazol-6-ilamina



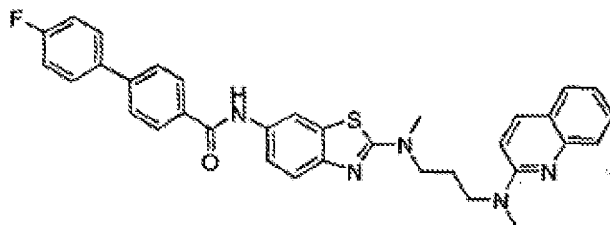
Suspender 2-cloro-6-nitro-benzotiazole (21,43 g, 99,8 mmol) e ácido acético glacial (300 mL). Adicionar ferro elementar (12,9 g, 231 mmol) e agitar a 40°C durante 5 h. Filtrar a mistura de reacção através de Celite®, concentrar *in vacuo*, e adsorver em sílica gel. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel em duas porções [(coluna de 120g, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 0-10%), (coluna de 120 g, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 0-5%)] para fornecer o produto desejado (6,17 g, 33%). Espectro de massa (m/e): 185,0 (M+1).

Passo 2. (2-Cloro-benzotiazol-6-il)-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Adicionar cloreto de oxalio (10 mL) e DMF (4 gotas) a uma suspensão em agitação de ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (4,9 g, 22,7 mmol) em CH₂Cl₂ (150 mL). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH₂Cl₂. Adicionar a solução resultante de cloreto de 4'-fluoro-bifenil-4-carbonilo a uma mistura de 2-cloro-benzotiazol-6-ilamina (3,31 g, 17,9 mmol) e piridina (3,0 mL) em CH₂Cl₂ (150 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Diluir a mistura de reacção com CH₂Cl₂. Lavar a mistura de reacção duas vezes com HCl a 1,0M e uma vez com NaOH a 1,0M. Secar a mistura sobre Na₂SO₄, concentrar *in vacuo*, e triturar com MeOH para produzir o produto desejado (6,34 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,59 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 5H), 7,38-7,31 (m, 2H).

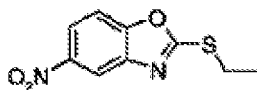
Passo 3. (2-{Metil-[3-[metil-quinolin-2-il-amino)-propil]-amino}-benzotiazol-6-il)-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



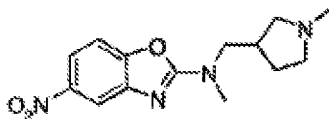
Adicionar (2-cloro-benzotiazol-6-il)amida do ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico (0,056 g, 0,146 mmol) a uma mistura de N,N'-dimetil-N-quinolin-2-il-propano-1,3-diamina (0,100 g, 0,436 mmol), e tolueno anidro (0,5 mL) em um tubo selado. Purgar a mistura com azoto seco e selar o tubo. Imergir o tubo dentro de um banho de óleo pré-aquecido (150°C) e agitar durante 1,5 h. Arrefecer a mistura à temperatura ambiente. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂ a 5%) e depois concentrar até um resíduo. Triturar o resíduo com MeOH para produzir o composto desejado (0,046 mg, 55%). Espectro de massa (m/e): 576,0 [M+H], 574,0 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 4H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,58-7,46 (m, 3H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,73 (t, J=2,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H).

Exemplo 32

Rac-4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida

Passo 1. 2-Etilsulfanil-5-nitrobenzooxazole

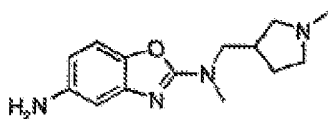
Dissolver 5-nitro-3H-benzooxazole-2-tiona (10,58 g, 53,9 mmol) em THF anidro (300 mL). Arrefecer a mistura a 0°C em um banho de gelo. Adicionar NaOH (4,90 g, 60% dispersão em óleo mineral) lentamente. Agitar a mistura resultante a 0°C durante 10 min. Adicionar iodoetano (20,0 mL, 0,250 mmol) à mistura em agitação. Deixar a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitar durante a noite. Adsorver a mistura de reacção em sílica gel e sujeitar a cromatografia "flash" em coluna em dois lotes (colunas de 330 g, 120 g, eluição com acetato de etilo/hexano a 10-50% em ambas as vezes) para produzir o composto desejado (4,93 g, 41%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,37 (q, J=6,8 Hz, 2H), 1,45 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Passo 2. Rac-Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-(5-nitrobenzooxazol-2-il)-amina

Dissolver 2-etilsulfanil-5-nitro-benzooxazole (1,78 g, 7,95 mmol) em THF anidro (10 mL) em um tubo de

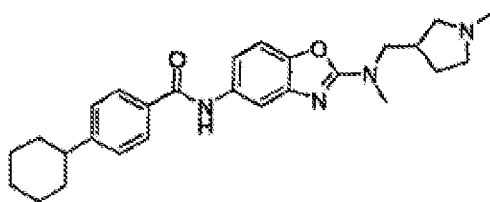
reacção e insuflar azoto no vaso durante 10 s. Adicionar Rac-metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amina (1,53 g, 11,93 mmol) à solução. Rapidamente selar o vaso e imergir dentro de um banho de óleo pré-aquecido (80°C) e agitar durante 24 h. Concentrar a mistura de reacção *in vacuo*, lavar com NaOH a 1,0M (2 x 50 mL), secar sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 120 g, eluição com NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o composto desejado (0,720 g, 31%). Espectro de massa (m/e): 291,3 (M+1).

Passo 3. Rac-N²-Metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina



Dissolver rac-metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (1,48 g, 5,09 mmol) em ácido acético (90 mL) e adicionar Fe (1,42 g, 25,4 mmol) à solução. Agitar a mistura a 40°C durante 3 h. Filtrar a mistura de reacção através de Celite® e lavar com H₂O/MeOH. Concentrar a mistura de reacção *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 120 g, NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o composto desejado (0,913 g, 69%). Espectro de massa (m/e): 261,2 (M+1).

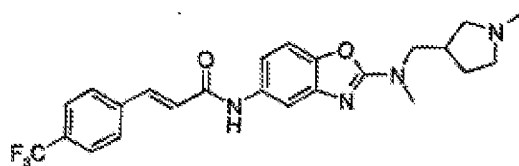
Passo 4. 4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida



Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,040 g, 0,154 mmol), ácido 4-ciclo-hexilbenzóico (0,047 g, 0,230 mmol), HATU (0,058 g, 0,154 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (0,385 g, carga: 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH₂Cl₂ (20 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura e lavar a resina de poliestireno com CH₂Cl₂/MeOH 1:1. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna (coluna de 12 g, eluição com 10% de NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir um óleo incolor. O óleo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e hexano adicionado. A mistura foi concentrada e seca sob alto vácuo para produzir o produto desejado como um sólido branco (0,034 g, 50%). Espectro de massa (m/e): 447,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,89-7,85 (m, 2H), 7,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,83-2,58 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 4H), 1,40-1,28 (m, 1H).

Exemplo 33

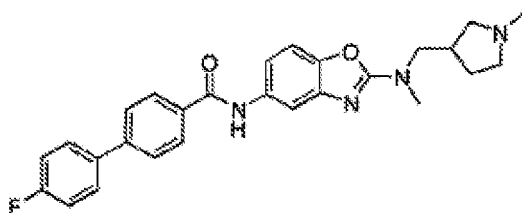
Rac-N-{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida



Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,040 g, 0,154 mmol), ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-acrílico (0,050 g, 0,230 mmol), HATU (0,058 g, 0,154 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (0,385 g, carga; 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH₂Cl₂ (20 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura e lavar a resina de poliestireno com CH₂Cl₂/MeOH 1:1. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna (coluna de 12 g, eluição com 10% de NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o produto como um sólido amarelo-branco (0,040 g, 57%). Espectro de massa (m/e): 459,0 (M+1), 457,0 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, J=15,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,53 (d, J=12,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J=15,6 Hz, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,77-2,55 (m, 4H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H).

Exemplo 34

{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il)-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico; Isómero 2

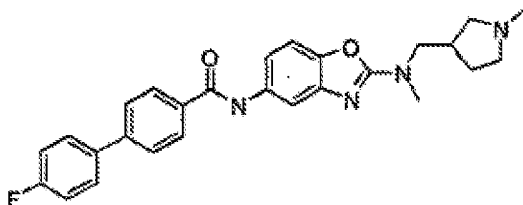


Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,700 g, 2,69 mmol), ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (0,872 g, 4,03 mmol), HATU (1,43 g, 3,76 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (7,53 g, carga: 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH₂Cl₂ (15 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura e lavar a resina de poliestireno com CH₂Cl₂/MeOH 1:1. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna em um ISCO Companion (coluna de 12 g, eluição com 20% de NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir uma mistura de produtos. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna (3 x 40 g, eluição com 20% de NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir uma mistura de produtos. Concentrar as fracções e suspender o resíduo em éter dietílico anidro. Agitar à temperatura ambiente durante 3 h. Filtrar a mistura para produzir o produto como um sólido branco (0,375 g, 30%). Submeter a mistura racémica a cromatografia quiral para produzir o produto (0,187 g) como o segundo enantiómero da eluição; espectro de massa (m/e): 459,2 (M+1), 475,3 (M-1). ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 4H), 7,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 3,50 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H).

Exemplo 35

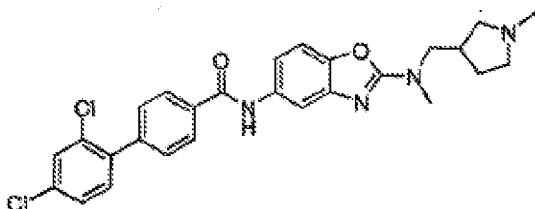
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico; Isômero 1



O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 34, produzindo o primeiro isômero da eluição (0,188 g). Espectro de massa (m/e): 459,2 ($M+1$), 457,3 ($M-1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 4H), 7,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 3,50 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H).

Exemplo 36

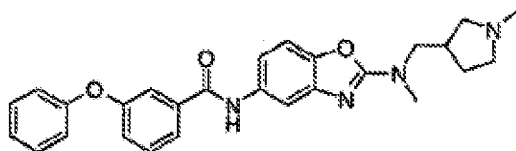
Rac-{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,040 g, 0,154 mmol), ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (0,062 g, 0,230 mmol), HATU (0,058 g, 0,154 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (0,385 g, carga: 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH₂Cl₂ (10 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura e lavar a resina de poliestireno com CH₂Cl₂/MeOH 1:1. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna em um ISCO Companion (coluna de 12 g, eluição com 10% de NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir um óleo incolor (0,036 g). Dissolver o óleo em CH₂Cl₂, lavar com NaOH a 1,0M (3 x 25 mL), secar sobre Na₂SO₄, filtrar, concentrar *in vacuo*, e bombear durante a noite em alto vácuo para produzir o produto desejado (0,031 g, 40%). Espectro de massa (m/e): 509,0 (M+1), 507,0 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 4H), 7,40-7,33 (m, 2H), 3,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H).

Exemplo 37

N-{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-
benzooxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida

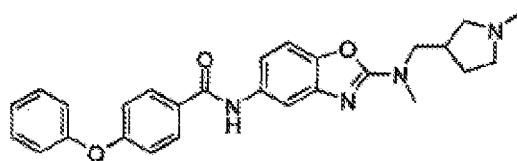


Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,034 g, 0,131 mmol), ácido 3-fenoxi-benzóico (0,042 g, 0,196 mmol), HATU (0,050 g, 0,131 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (0,327 g, carga: 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH₂Cl₂ (10 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura e lavar a resina de poliestireno com CH₂Cl₂/MeOH 1:1. Concentrar a solução para produzir um resíduo amarelo. Diluir com CH₂Cl₂ e lavar com NaOH a 1,0M (2 x 25 mL), secar sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar *in vacuo* depois de adsorção em sílica gel. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna em um ISCO Companion (coluna de 4 g, 10% de NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o composto desejado como um óleo branco. Diluir com CH₂Cl₂ e n-hexano e concentrar *in vacuo*. Bombear durante 2 h para produzir o composto desejado como um sólido branco (0,027, 45%). Espectro de massa (m/e): 457,3 (M+1), 455,3 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,51 -7,45 (m, 2H), 7,41 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 2H),

3,59-3,48 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,74-2,50 (m, 4H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H).

Exemplo 38

N-{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-4-fenoxi-benzamida

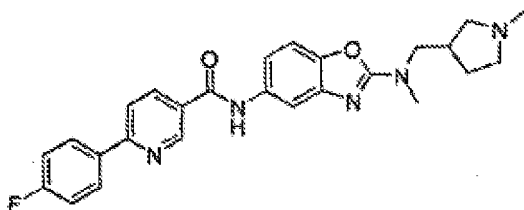


Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,034 g, 0,131 mmol), ácido 4-fenoxi-benzóico (0,042 g, 0,196 mmol), HATU (0,050 g, 0,131 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (0,327 g, carga: 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH₂Cl₂ (10 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura e lavar a resina de poliestireno com CH₂Cl₂/MeOH 1:1. Concentrar a solução *in vacuo*. Diluir com CH₂Cl₂, lavar com NaOH a 1,0M (2 x 25 mL), secar sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel em um ISCO Companion (coluna de 4 g, eluição com 10% de NH₃ a 2N em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o produto desejado como um óleo branco. Dissolver em CH₂Cl₂ e adicionar n-hexano. Reconcentrar para produzir o produto desejado como um sólido branco (0,031 g, 52%). Espectro de massa (m/e):

457,3 (M+1), 455,3 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,12 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 3,52-3,47 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H).

Exemplo 39

Rac-6-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-beozooxazol-5-il}-nicotinamida



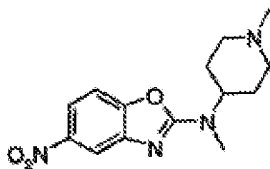
Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,034 g, 0,131 mmol), ácido 6-(4-fluoro-fenil)-nicotínico (0,043 g, 0,198 mmol), HATU (0,050 g, 0,131 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (0,327 g, carga: 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH_2Cl_2 (10 mL). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura e lavar a resina de poliestireno com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1. Concentrar a solução *in vacuo*. Diluir com CH_2Cl_2 , lavar com NaOH a 1,0M (2 x 25 mL), secar sobre Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de

sílica gel (coluna de 4 g, eluição com 10% de NH_3 a 2N em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para produzir o produto desejado como uma mistura impura. Sujeitar novamente a mistura a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 3 x 4 g, 5% de NH_3 a 2N em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para produzir o produto desejado como um óleo branco (0,030, 51%). Espectro de massa (m/e): 460,0 (M+1), 458,0 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (dd, $J=8,0, 2,4$ Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H).

Exemplo 40

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il)-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

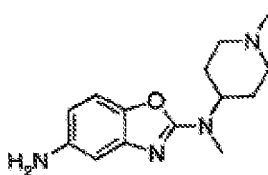
Passo 1. Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método Geral A, usando 2-etilsulfanil-5-nitrobenzooxazole (1,17 g, 5,23 mmol) e metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (1,37 mL, 9,42 mmol)

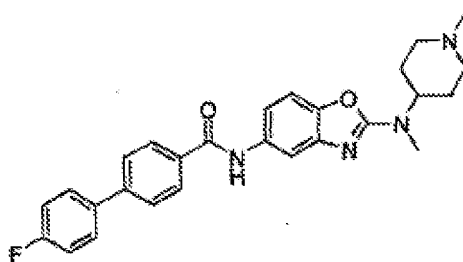
em THF anidro (10 mL) a 100°C: (0,608 g, 40%). Espectro de massa (m/e): 291,0 (M+1).

Passo 2. N²-Metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Método Geral B, usando metil-(1-metil-piperidin-4-il)-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (0,583 g, 2,01 mmol), ácido acético (8 mL), e ferro (1,12 g, 20,1 mmol) para fornecer o produto (0,474 g, 91%). Espectro de massa (m/e): 261,2 (M+1).

Passo 3. {2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

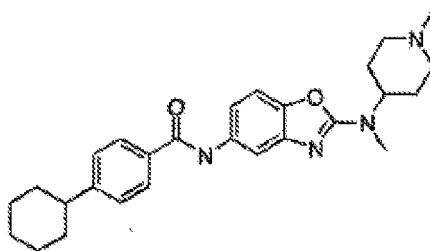


Adicionar cloreto de oxalilo (0,16 mL, 1,82 mmol) e 3 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (0,197 g, 0,910 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL). Agitar a mistura de reação à temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar a mistura *in vacuo*,

adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH_2Cl_2 . Adicionar a solução resultante de cloreto 4'-fluoro-bifenil-4-carbonilo a uma mistura de rac-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,158 g, 0,607 mmol) e piridina (0,05 mL) em CH_2Cl_2 (10 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Lavar a mistura com NaHCO_3 saturado (2 x 20 mL), secar a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar a mistura *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 3 x 4 g, eluição com 5% de NH_3 a 2N em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para produzir o produto desejado como um sólido branco (0,106 g, 38%). Espectro de massa (m/e): 459,0 [M+1], 457,0 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,90 (m, 3H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,21 -4,11 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,97 (d, J=11,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H).

Exemplo 41

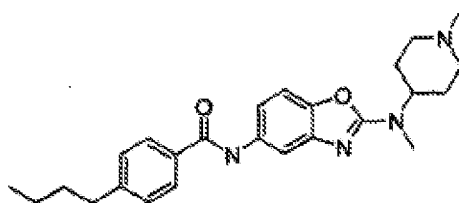
4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida



Adicionar cloreto de oxalilo (0,16 mL, 1,82 mmol) e 3 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido 4-ciclo-hexil-benzóico (0,197 g, 0,910 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH₂Cl₂. Adicionar a solução resultante de cloreto de 4-ciclo-hexil-benzoílo a uma mistura de rac-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,158 g, 0,607 mmol) e piridina (0,05 mL) em CH₂Cl₂ (10 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Lavar a mistura com NaHCO₃ saturado (aquoso) (2 x 20 mL), secar a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar a mistura *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 3 x 4 g, eluição com 5% de NH₃ a 2N em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o produto desejado como um sólido branco (0,169 g, 62%). Espectro de massa (m/e): 447,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,96 (d, J=12,0 Hz, 2H), 2,66-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (dt, J=11,6, 2,4 Hz, 2H), 1,98-1,71 (m, 10H), 1,48-1,33 (m, 3H), 1,31-1,19 (m, 1H).

Exemplo 42

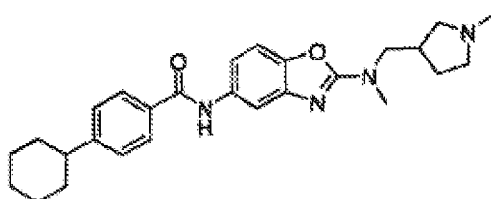
4-Butil-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida



Adicionar cloreto de oxalilo (0,16 mL, 1,82 mmol) e 3 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido 4-butil-benzóico (0,162 g, 0,910 mmol) em CH_2Cl_2 (2,0 mL). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH_2Cl_2 . Adicionar a solução resultante de cloreto de 4-butil-benzoílo a uma mistura de rac-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,158 g, 0,607 mmol) e piridina (0,05 mL) em CH_2Cl_2 (10 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Lavar a mistura com NaHCO_3 saturado (aq) (2 x 20 mL), secar a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar a mistura *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 3 x 4 g, eluição com 5% de NH_3 a 2N em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para produzir o produto desejado como um óleo (0,098 g, 35%). Espectro de massa (m/e): 421,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,84-7,78 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,97 (d, J=11,2 Hz, 2H), 2,66 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (t, J=11,6 Hz, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Exemplo 43

4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida; Isómero 1

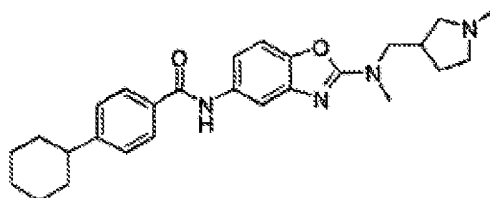


Combinar rac-N²-metil-N²-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-benzooxazole-2,5-diamina (0,150 g, 0,576 mmol), ácido 4-ciclo-hexil-benzóico (0,177 g, 0,864 mmol), HATU (0,219 g, 0,576 mmol), diisopropilamina ligada a poliestireno (1,44 g, carga: 2,0 até 3,5 mmol/g), e CH₂Cl₂ (20 mL). Agitar a mistura durante a noite. Adicionar HATU (0,219 g, 0,576 mmol) e agitar durante 21 h à temperatura ambiente. Diluir com CH₂Cl₂/MeOH 1:1, lavar com NaOH a 1,0M (igual volume), secar sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar *in vacuo*. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 2 x 12 g, 5% de NH₃ a 2M em MeOH/CH₂Cl₂), depois subir em rampa até 10% depois de 10 min) para produzir o produto desejado como um óleo incolor (0,103 g, 40%). Sujeitar o produto a cromatografia quiral preparativa [coluna de Chiralpak AD-H, (8 x 32 cm), eluição com 70/30 3Å etanol/ACN p/0,2% dimetiletilamina; Velocidade de fluxo = 350 mL/min] para produzir o isómero 1 (0,039 g).

Espectro de massa (m/e): 447,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,48 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,77-2,51 (m, 6H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,76 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,48-1,22 (m, 4H).

Exemplo 44

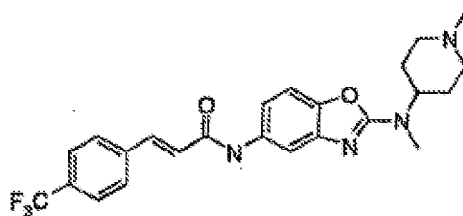
4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida; Isómero 2



O composto do título é preparado de acordo com o Exemplo 43. A cromatografia quiral preparativa produziu o segundo enantiômero da eluição (0,040 g). Espectro de massa (m/e): 447,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,48 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,77-2,51 (m, 6H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,76 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,48-1,22 (m, 4H).

Exemplo 45

N-{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-
benzooxazol-5-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

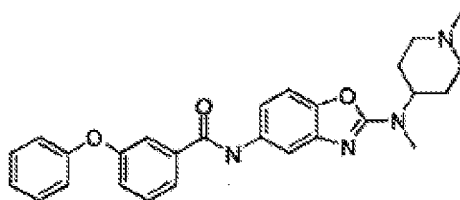


Adicionar cloreto de oxalilo (0,20 mL, 2,30 mmol) e 3 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-acrílico (0,249 g, 1,15 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH₂Cl₂. Adicionar a solução resultante de cloreto de 3-[4-trifluorometil-fenil)acrilóilo a uma mistura de rac-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,158 g, 0,607 mmol) e piridina (0,06 mL) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar a mistura de reacção e lavar o produto com CH₂Cl₂. Secar o produto em alto vácuo para produzir o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,321 g, 91%). Espectro de massa (m/e): 459,0 (M+1), 457,0 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,93-8,89 (m, 1H), 8,71 (dt, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 4H), 7,55 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 3,75-3,67 (m,

2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H).

Exemplo 46

N-{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida

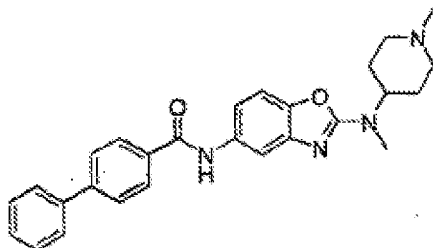


Adicionar cloreto de oxalilo (0,20 mL, 2,30 mmol) e 3 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido 3-fenoxi-benzóico (0,247 g, 1,15 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH₂Cl₂. Adicionar a solução resultante de cloreto de 3-fenoxi-benzoílo a uma mistura de rac-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,200 g, 0,768 mmol) e piridina (0,06 mL) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Lavar a mistura com NaHCO₃ saturado (aquoso) (3 x 25 mL), secar a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar a mistura *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 5 x 4 g, eluição com 5% de NH₃ a 2N em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o produto desejado como um sólido branco (0,163 g, 46%). Espectro de massa (m/e):

457,0 (M+1), 455,0 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,72-7,67 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H) 7,51 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,22 -7,15 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (dt, $J=12,4, 2,4$ Hz, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H).

Exemplo 47

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico



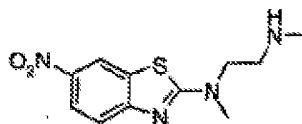
Adicionar cloreto de oxalilo (0,20 mL, 2,30 mmol) e 3 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido Bifenil-4-carboxílico (0,240 g, 1,15 mmol) em CH_2Cl_2 (5,0 mL). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH_2Cl_2 . Adicionar a solução resultante de cloreto de bifenil-4-carbonilo a uma mistura de rac-N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,200 g, 0,768 mmol) e piridina (0,06 mL) em CH_2Cl_2 (10 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Lavar a mistura com NaHCO_3

saturado (aquoso) (2 x 25 mL), secar a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar a mistura *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 5 x 4 g, eluição com 5% de NH_3 a 2N em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para produzir o produto desejado (0,168 g, 50%). Espectro de massa (m/e): 441,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,01-7,97 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 3H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,26 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,22-4,02 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (dt, $J=12,4, 2,8$ Hz, 2H), 1,91 (dq, $J=12,0, 4,0$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J=12,6$ Hz, 2H).

Exemplo 48

(2{[2-(Acetil-metil-amino)-etil]-metil-amino}-benzotiazol-6-il)-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

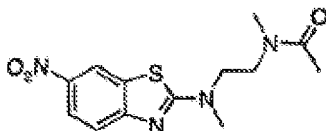
Passo 1. N,N'-Dimetil-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-etano-1,2-diamina



Dissolver 2-cloro-6-nitro-benzotiazole (2,20 g, 10,3 mmol) em THF (50 mL). Adicionar N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (10,0 mL), e agitar durante a noite à temperatura ambiente. Concentrar a mistura de reacção *in vacuo* (adsorção em sílica gel). Sujeitar a mistura a

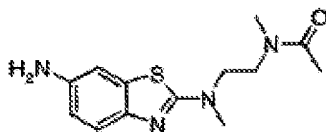
cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 120 g, eluição com 10% de NH_3 a 2N em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para produzir o produto desejado (0,500 g, 18%). Espectro de massa (m/e): 267,3 (M+1).

Passo 2. N-Metil-N-{2-[metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amino]-etil}-acetamida



Dissolver N,N'-dimetil-N-(nitro-benzotiazol-2-il)-etano-1,2-diamina (0,255g, 0,957 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) e adicionar piridina (0,1 mL, 1,2 mmol). Adicionar cloreto de acetilo (0,102 mL, 1,43 mmol) e agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Concentrar a mistura de reacção *in vacuo* (adsorção em sílica gel) e sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 40 g, eluição com $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 1-10%) para produzir o produto desejado (0,295 g, 100%). Espectro de massa (m/e): 309,2 (M+1).

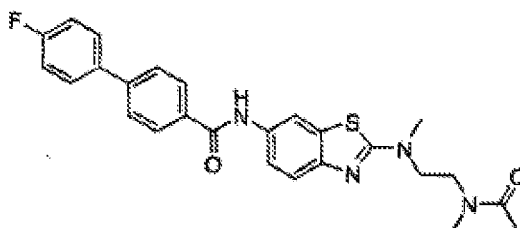
Passo 3. N-{2-[(6-Amino-benzotiazol-2-il)-metil-amino]-etil}-N-metil-acetamida



Agitar uma mistura de N-metil-N-{2-[metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amino]-etil}-acetamida (0,30 g,

mmol) e Pd/C (5%, 0,1515 g) em etanol absoluto (50 mL) e THF anidro (20 mL) sob 60 psi para H₂(g) à temperatura ambiente durante 18 h. Filtrar a mistura e concentrar *in vacuo*. O resíduo foi sujeito novamente a hidrogenação usando Pd/C (0,2101 g) em etanol absoluto (50 mL) e THF (10 mL) para produzir o produto desejado (0,209 g). Adsorver em sílica gel e sujeitar a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 12 g, eluição com MeOH/CH₂Cl₂ a 1-5%). Adsorvido em um cartucho de Silicycle (Si-Tosic Acid, 35 mL, 10 g) lavagem com MeOH e eluído com NH₃ a 2N em MeOH. O produto é 70% puro por LC-MS (0,146 g). Espectro de massa (m/e): 279,0 (M+1). Usado sem purificação adicional.

Passo 4. (2-{[2-(Acetil-metil-amino)-etil]-metil-amino}-benzotiazol-6-il)-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



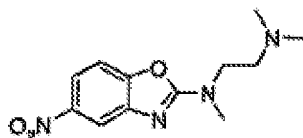
Adicionar cloreto de oxalilo (0,20 mL, 2,30 mmol) e 4 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (0,243 g, 1,13 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 mL). Agitar a mistura de reação à temperatura ambiente durante 2 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH₂Cl₂. Adicionar a solução resultante de cloreto de 4'-fluoro-

bifenil-4-carbonilo a uma mistura de rac-N-{2-[(6-amino-benzotiazol-2-il)-metil-amino]-etil}-N-metil-acetamida (0,146 g, 0,524 mmol) e piridina (0,06 mL) em CH₂Cl₂ (10 mL). Agitar a mistura de reacção durante a noite à temperatura ambiente. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (colunas de 3 x 4 g, eluição com acetato de etilo/n-hexano a 5-10% para remover impurezas, depois remover o produto com NH₃ a 2N/MeOH). Triturar o resíduo com CH₂Cl₂ para produzir o produto desejado como um sólido branco (0,110 g, 44%). Espectro de massa (m/e): 477,0 (M+1).

Exemplo 49

Cloridrato da 4-butil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida

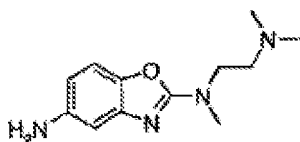
Passo 1. N,N,N'-Trimetil-N'-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-etano-1,2-diamina



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Método Geral A usando 2-metilsulfanil-5-nitro-benzooxazole (5,0 g, 23,8 mmol) e N,N,N'-Trimetil-etano-1,2-diamina (15,4 mL, 118,9 mmol) a 140°C. O produto foi purificado por cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 330 g, eluição com 5% de

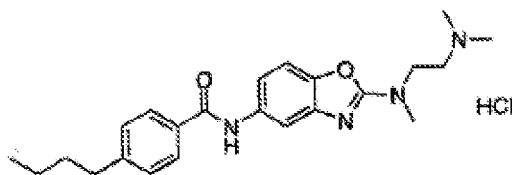
NH₃ a 2N em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir o produto desejado (2,8 g, 44%). Espectro de massa (m/e): 265,3 (M+1).

Passo 2. N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Método Geral B usando N,N,N'-Trimetil-N'-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-etano-1,2-diamina (4,131 g, 15,63 mmol), ácido acético (50 mL), e Fe (8,72 g, 78,15 mmol), agitando durante 3 h: (3,57 g, 98%). Espectro de massa (m/e): 265,3 (M+1).

Passo 3. Cloridrato da 4-butil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida

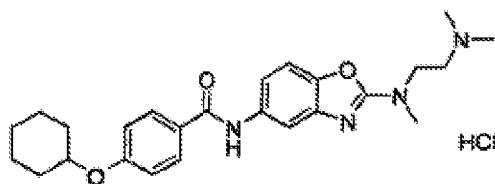


O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,548 g, 2,34 mmol), ácido 4-N-butilbenzóico (0,500 g, 2,81 mmol), cloreto de oxalilo (0,37 mL, 4,21 mmol), e piridina (0,19 mL, 2,34 mmol): (0,146 g, 14%). Espectro de massa (m/e):

395,3 (M+1) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,21 (br s, 1H), 10,17 (s, 1H) 7,90 -7,86 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 3,92 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,42 (q, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,86 (d, $J=4,8$ Hz, 6H), 2,66 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

Exemplo 50

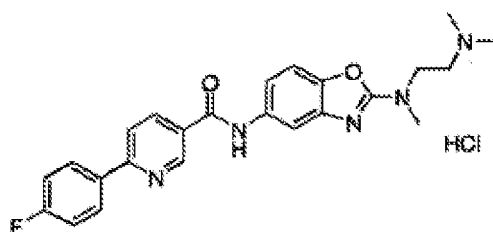
Cloridrato da 4-ciclo-hexiloxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N^2 -(2-dimetilamino-etil)- N^2 -metil-benzooxazole-2,5-diamina (aproximadamente 0,206 g, 0,878 mmol), ácido 4-ciclo-hexiloxi-benzóico (0,232 g, 1,05 mmol), cloreto de oxalilo (0,14 mL, 1,58 mmol), e piridina (0,07 mL, 0,878 mmol): (0,394 g, aprox 100%). Espectro de massa (m/e): 437,0 (M+1) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,19 (br s, 1H), 10,07 (s, 1H) 7,95-7,91 (m, 2H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,37 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,51 -4,43 (m, 1H), 3,92 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,41 (q, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,86 (d, $J=4,8$ Hz, 6H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,59-1,22 (m, 6H).

Exemplo 51

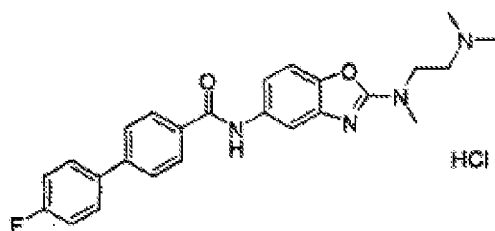
Cloridrato da N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-6-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina (aproximadamente 0,250 g, 1,07 mmol), ácido 6-(4-fluoro-fenil)-nicotínico (0,278 g, 2,56 mmol), cloreto de oxalilo (0,17 mL, 3,84 mmol), e piridina (0,09 mL, 1,11 mmol): (0,096 g, 19%). Espectro de massa (m/e): 434,0 (M+1), 432,3 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,42 (s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 9,18 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,41-8,36 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,15 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 3,90 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,43 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (s, 6H).

Exemplo 52

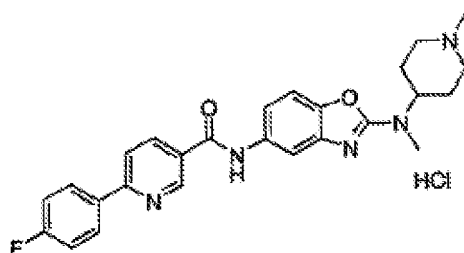
Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzoxazole-2,5-diamina (aproximadamente 0,748 g, 3,19 mmol), ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (0,829 g, 2,56 mmol), cloreto de oxalilo (0,50 mL, 5,75 mmol), e piridina (0,26 mL, 3,19 mmol): (1,38 g, 57%). Espectro de massa (m/e): 433,3 (M+1), 431,3 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 10,15 (br s, 1H) 8,09-8,04 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 5H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 3,92 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,4 Hz, 6H).

Exemplo 53

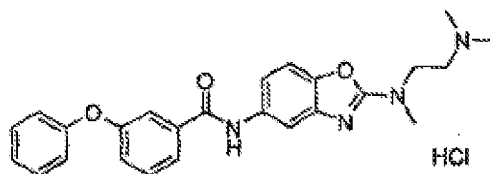
Cloridrato da 6-(4-fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzoxazol-5-il}-nicotinamida



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,394 g, 1,51 mmol), ácido 6-(4-fluoro-fenil)-nicotínico (0,365 g, 1,68 mmol), cloreto de oxalilo (0,44 mL, 5,04 mmol); nenhuma piridina usada: (0,092 g, 12%). Espectro de massa (m/e): 460,3 (M+1), 458,3 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,51 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,20 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,49 (d, J=11,6 Hz, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,75 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,94 (d, J=12,4 Hz, 2H).

Exemplo 54

Cloridrato da N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida

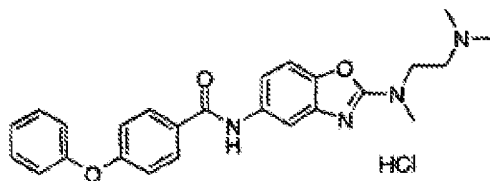


O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,490 g, 2,09 mmol), ácido 3-fenoxi-benzóico (0,537 g, 2,51 mmol), cloreto de oxalilo (0,55 mL, 6,30 mmol), e piridina (0,17

mL, 2,10 mmol): (0,058 g, 6%). Espectro de massa (m/e): 431,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,28 (s, 1H), 10,15 (br s, 1H) 7,80-7,74 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 3,92 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,86 (d, $J=4,4$ Hz, 6H).

Exemplo 55

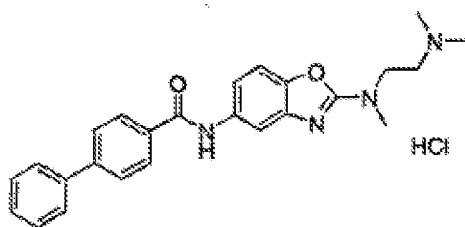
Cloridrato da N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-4-fenoxi-benzamida



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N^2 -(2-dimetilamino-etil)- N^2 -metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,490 g, 2,09 mmol), ácido 4-fenoxi-benzóico (0,537 g, 2,51 mmol), cloreto de oxalilo (0,55 mL, 6,30 mmol), e piridina (0,17 mL, 2,10 mmol): (0,063 g, 7%). Espectro de massa (m/e): 431,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,20 (s, 1H), 10,09 (br s, 1H) 8,03-7,98 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 3,92 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,87 (d, $J=4,8$ Hz, 6H).

Exemplo 56

Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método C, usando N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,509 g, 2,17 mmol), ácido bifenil-4-carboxílico (0,516 g, 2,61 mmol), cloreto de oxalilo (0,57 mL, 6,51 mmol), e piridina (0,18 mL, 2,17 mmol): (0,085 g, 9%). Espectro de massa (m/e): 415,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,32 (s, 1H), 10,23 (br s, 1H) 8,10-8,05 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,78 -7,74 (m, 2H), 7,52 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,47 -7,40 (m, 3H), 3,94 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,8 Hz, 6H).

Exemplo 57

Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Passo 1. Éster metílico do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico

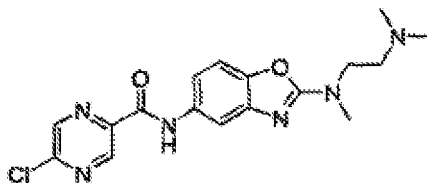
Refluir uma mistura de ácido 5-Hidroxi-pirazina-2-carboxílico (6,568 g, 46,88 mmol), cloreto de tionilo (51 mL, 703, 2 mmol), e DMF (0,50 mL) durante 4 h. Arrefecer a mistura à temperatura ambiente, concentrar *in vacuo*, e bombear em alto vácuo durante 3 horas. Diluir a mistura com MeOH (25 mL) e adicionar piridina (4,5 mL, 55,7 mmol). Agitar a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Adsorver a mistura de reacção em sílica gel e sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 330 g, acetato de etil/n-hexano a 25-60%) para produzir o produto desejado (7,380 g, 91%). Espectro de massa (m/e): 173,0 (M+1).

Passo 2. Ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico

Dissolver éster metílico do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (10,0 g, 57,9 mmol) em THF (65 mL) e MeOH (65 mL). Arrefecer a mistura até 0°C antes da adição de NaOH a 1N (63,7 mL) com agitação. Aquecer a mistura à temperatura ambiente e agitar durante 5 h. Concentrar a mistura *in vacuo* até 1/3 do volume. Desactivar com HCl a 1N (75 mL) para formar um precipitado branco. Diluir com CH₂Cl₂ (200 mL) e filtrar. Lavar o bolo de filtração com água e CH₂Cl₂. Separar as fases, secar a fase orgânica sobre MgSO₄, filtrar, e concentrar. Adicionar a camada aquosa ao resíduo orgânico concentrado e concentrar.

Purificar por cromatografia "flash" em coluna de sílica gel, eluição com acetato de etilo/n-hexano a 40%, seguida de MeOH a 10%, ácido acético a 3% e CH_2Cl_2 a 87%. Recolher as fracções mistas e concentrar. Tratar o sólido resultante com CH_2Cl_2 (50 mL) e H_2O (50 mL) e agitar. Filtrar o sólido e adicioná-lo ao primeiro bolo de filtração. Adicionar NaOH a 5,0N ao filtrado para tornar a solução básica. Separar as duas camadas. Rejeitar a camada orgânica, adicionar HCl a 5,0N à camada aquosa até acídica. Extrair com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Secar a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrar, e concentrar. Adicionar o sólido às fracções puras da coluna. Combinar os bolos de filtração puros com as fracções puras da coluna, produzindo o produto desejado (8,46 g, 92%). Espectro de massa (m/e): 157,99.

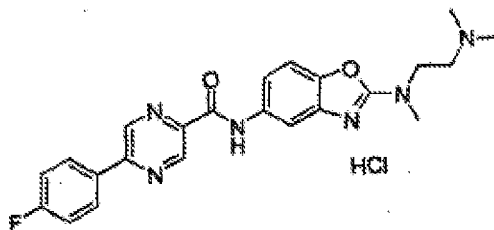
Passo 3. {2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico



Método E: o composto do título é preparado usando N^2 -(2-dimetilamino-etil)- N^2 -metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,250 g, 1,07 mmol), ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (0,186 g, 1,17 mmol), HATU (0,487 g, 1,28 mmol), e DMAP (0,012 g, 0,107 mmol) em CH_3CN (10 mL) à temperatura ambiente. O tempo de reacção foi prolongado até 24 h e o

composto foi purificado por cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 40 g, MeOH/CH₂Cl₂ a 5-10%) para produzir uma mistura impura (98 mg). Espectro de massa (m/e): 375,0 (M+1). A mistura é usada directamente na reacção seguinte.

Passo 4. Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

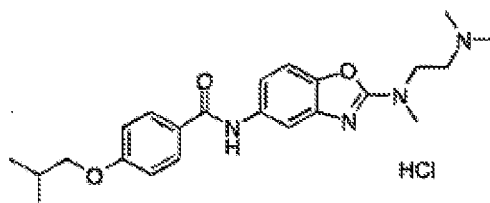


Dissolver a mistura impura de trás (0,098 g) em 1,4-dioxana (15 mL) e água (3,0 mL). Adicionar ácido 4-fluoro-fenilborónico (0,037 g, 0,262 mmol), tetraquis(tri-fenilfosfina)paládio (0) (0,030 g, 0,026 mmol), e carbonato de potássio (0,108 g, 0,784 mmol) à solução, desgaseificar a mistura três vezes, reenchimento com um balão cheio de Ar de cada vez. Refluir a mistura durante 15 h. Adsorver a mistura de reacção em sílica gel e concentrar *in vacuo*. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 40 g, eluição com 0-10% de NH₃ a 2N em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir uma mistura impura. Carregar a mistura em um cartucho com DMSO e sujeitar a cromatografia "flash" em coluna de fase inversa (Analogix Super"flash"TM SF40-152 g (Septra C10), CH₃CN a 5%/HCl a

0,03% (aquoso) durante 5,0 min, CH₃CN a 5%/HCl(aq) a 0,03%-CH₃CN a 100% ao longo de 25,0 min) para produzir o produto desejado (0,016 g, aprox. 13%). Espectro de massa (m/e): 435,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,36 (s, 1H), 9,23 (s, 1H) 8,30-8,24 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,8 Hz, 2H), 4,16 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 6H).

Exemplo 58

Cloridrato da N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-4-isobutoxi-benzamida

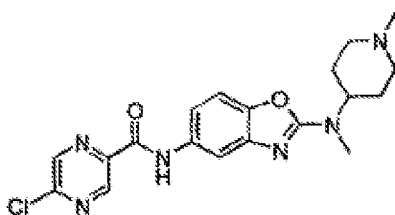


O composto do título é preparado usando N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,244 g, 1,04 mmol), ácido 4-isobutoxi-benzóico (0,303 g, 1,56 mmol), HATU (0,396 g, 1,04 mmol), e DMAP (0,012 g, 0,104 mmol) em CH₃CN (10 mL): (0,095 g, 20%). Espectro de massa (m/e): 411,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,26 (br s, 1H), 10,11 (s, 1H) 7,98-7,93 (br s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 3,94 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,83 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Hz, 6H), 2,04 (septeto, J=6,8 Hz, 1H), 1,00 (d, J=6,4 Hz, 6H).

Exemplo 59

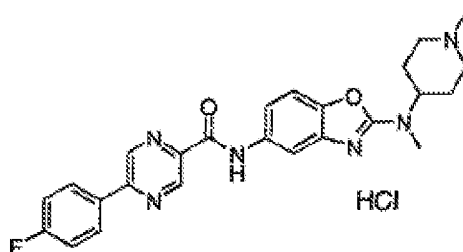
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Passo 1. {2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando N²-Metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,368 g, 1,41 mmol), ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (0,247 g, 1,55 mmol), HATU (0,645 g, 1,70 mmol), e DMAP (0,016 g, 0,141 mmol) em CH₃CN (20 mL). O composto foi sujeito a cromatografia "flash" em coluna (coluna de 120 g, 2-8% de NH₃ a 2N em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir uma mistura impura, que prossegiu para a reacção seguinte (0,316 g).

Passo 2. Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-piperizina-2-carboxílico

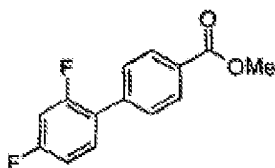


A mistura impura de trás (0,316 g) foi dissolvida em 1,4-dioxana (15 mL) e H₂O (3,0 mL). Adicionar ácido 4-Fluoro-fenilborônico (0,037 g, 0,262 mmol), tetraquis(tri-fenilfosfina)paládio (0) (0,030 g, 0,026 mmol), e carbonato de potássio (0,108 g, 0,784 mmol) à solução, desgaseificar a mistura três vezes, reenchimento com um balão cheio de árgon de cada vez. Refluir a mistura durante 15 h. Adsorver a mistura de reacção em sílica gel e concentrar *in vacuo*. Sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 40 g, eluição com 0-10% de NH₃ a 2N em MeOH/CH₂Cl₂) para produzir uma mistura impura. Carregar a mistura em um cartucho com DMSO e sujeitar a cromatografia "flash" em coluna de fase inversa (Analogix Super"flash"TM SF40-152 g (Septra C10), CH₃CN a 5%/HCl(aquoso) a 0,03% durante 5 min, CH₃CN a 5%/HCl(aquoso) a 0,03%-CH₃CN a 100% ao longo de 25 min) para produzir o produto desejado (0,067 g, aprox. 17%). Espectro de massa (m/e): 461,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,37 (d, J=1,0 Hz, 1H), 9,24 (d, J=1,0 Hz, 1H) 8,31-8,25 (m, 3H), 7,73 (dd, J=8,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 1H), 3,72 (d, J=12,4 Hz, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,24 (d, J=13,6 Hz, 2H).

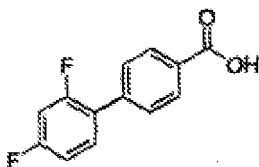
Exemplo 60

Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico

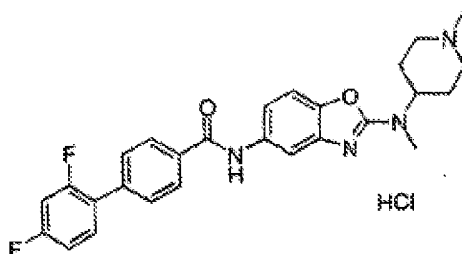
Passo 1. Éster metílico do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico



Dissolver 2,4-difluoro-1-iodo-benzeno (0,25 mL, 2,08 mmol) em 1,2-dimetoxietano anidro (30 mL). Adicionar ácido 4-metoxicarbonil-fenil-borónico (0,375 g, 2,08 mmol), fluoreto de cézio (1,58 g, 10,42 mmol), e aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (0,170 g, 0,208 mmol). Desgaseificar a mistura três vezes e reencher com azoto. Imergir a mistura dentro de um banho de óleo pré-aquecido (85°C) e agitar durante a noite. Fitrar a mistura quente através de Celite® e concentrar *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (coluna de 40 g, acetato de etilo/n-hexano a 5-10%) para produzir o produto desejado (0,441 g, 85%). Espectro de massa (m/e): 249,0 (M+1).

Passo 2. Ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico

Dissolver éster metílico do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico (0,426 g, 1,716 mmol) em THF (5 mL) e adicionar uma solução de NaOH (0,164 g, 4,12 mmol) em água (5,0 mL). Agitar a mistura durante 3 d a 40°C. Concentrar *in vacuo* para remover THF, adicionar HCl a 1,0M até pH 2, adsorver a mistura em sílica gel, e sujeitar a mistura a cromatografia "flash" em coluna (coluna de 40 g, eluição com acetato de etilo a 10%/n-hexano até acetato de etilo a 100%) para produzir o produto desejado (0,373 g, 93%). Espectro de massa (m/e):233,3 (M-1).

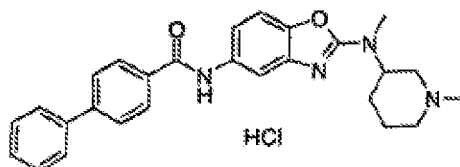
Passo 3. Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico

O composto do título é preparado usando N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,178 g, 0,684 mmol), ácido 2',4'-Difluoro-bifenil-4-carboxílico

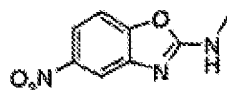
(0,160 g, 0,684 mmol), HATU (0,260 g, 0,684 mmol), e DMAP (0,008g, 0,068 mmol), e CH₃CN (5,0 mL): (0,273 g, 78%). Espectro de massa (m/e): 477,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,59 (br s, 1H), 10,35 (s, 1H) 8,09-8,05 (m, 2H), 7,83 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,25 (dt, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,49 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,75 (d, J=4,4 Hz, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,95 (d, J=13,2 Hz, 2H).

Exemplo 61

Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico (isómero 1 e 2)



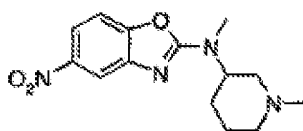
Passo 1. Metil-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina



Colocar 2-metilsulfanil-benzooxazole (2,00 g, 9,51 mmol) em um tubo selado. Adicionar amônia a 2M em metanol e colocar a reacção sobre azoto. Selar firmemente e aquecer a 100°C durante 18 h. Arrefecer à ta (temperatura ambiente) e triturar a recção com metanol. Filtrar o sólido e lavar com metanol. Cromatografar (sílica gel, eluição com

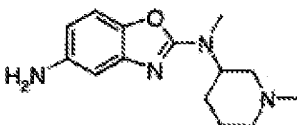
0-10% de NH_3 a 2M em MeOH:DCM (diclorometano) para produzir 902 mg (49%) do composto do título: espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 194,0$ (M+1).

Passo 2. Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina



Colocar 1-metil-piperidin-3-ol em DCM (10 mL). Adicionar diisopropiletilamina (DIEA) (1,84 mL, 11,15 mmol) seguida de cloreto de metanossulfonilo (0,866 mL, 11,15 mmol). Agitar à ta durante 17 h. Adicionar DCM (10 mL) e lavar a camada orgânica com NaOH a 1N (20 mL). Recolher a camada orgânica, secar sobre MgSO_4 , filtrar, e concentrar *in vacuo*. Colocar metil-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (600 mg, 3,11 mmol) em DMF (10 mL). Adicionar NaOH a 60% em óleo mineral (124 mg, 3,11 mmol) e agitar durante 10 min. Depois adicionar o éster 1-metil-piperidin-3-ílico do ácido metanossulfônico (1,80 g, 9,30 mmol) dissolvido em DMF (5 mL). Aquecer a reação a 80°C durante 19 h. Arrefecer à ta e adicionar acetato de etilo (50 mL) e água (50 mL). Separar a camada orgânica e lavar com água (2 x 25 mL), depois água salgada (25 mL). Recolher a camada orgânica, secar sobre MgSO_4 , filtrar, e concentrar *in vacuo*. Cromatografar (sílica gel, eluição com 0-10% de NH_3 a 2M em MeOH:DCM, depois 10% de NH_3 a 2M em MeOH:DCM) para produzir 445 mg (49%) do composto do título: espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 291,3$ (M+1).

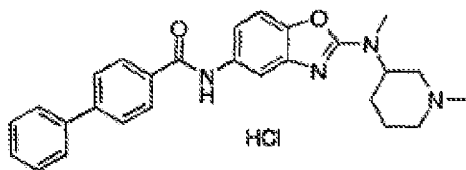
Passo 3. N²-Metil-N²-(1-metil-piperidin-3-il)-benzooxazole-2,5-diamina



Colocar metil-(1-metil-piperidin-3-il)-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (440 mg, 1,51 mmol) e pó de ferro (423 mg, 7,58 mmol) em ácido acético (10 mL). Aquecer a reacção a 40°C durante 2 h. Arrefecer à ta e depois carregar em uma coluna de Varian™ SCX. Lavar a coluna com metanol e DCM. Remover o composto da coluna por eluição com NH₃ a 2M em metanol. Recolher o filtrado e concentrar *in vacuo*. Cromatografar (sílica gel, eluição com 0-10% de NH₃ a 2M em MeOH:DCM, depois 10% de NH₃ a 2M em MeOH:DCM) para produzir 385 mg (98%) do composto do título: espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 261,3 (M+1).

Exemplo 61a

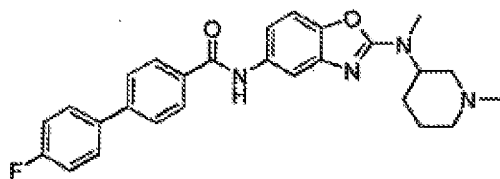
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico (isómero 1 e 2)



Colocar N²-metil-N²-(1-metil-piperidin-3-il)-benzooxazole-2,5-diamina (190 mg, 0,730 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (16 mg, 0,146 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (333 mg, 0,876 mmol), e ácido bifenil-4-carboxílico (173 mg, 0,876 mmol) em acetonitrilo (5 mL). Aquecer a reacção a 60°C durante 17 h. Arrefecer à ta e cromatografar (sílica gel, eluição com 0-10% de NH₃ a 2M em MeOH:DCM) para produzir 206 mg (59%) do composto do título como um racemato. Purificar por cromatografia quiral usando injeccção única com separação em ciclos de três etapas utilizando 50/50 acetonitrilo: 3Å etanol com 0,2% de dimetiletilamina a 400 mL/min em uma coluna de Chiralpak AD-H. Dissolver os dois enantiómeros em DCM e adicionar HCl a 4N em dioxana (1,05 equivalentes molares). Concentrar *in vacuo* para produzir o isómero #1 (30 mg) e isómero #2 (28 mg): espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 441,0 (M+1).

Exemplo 61b

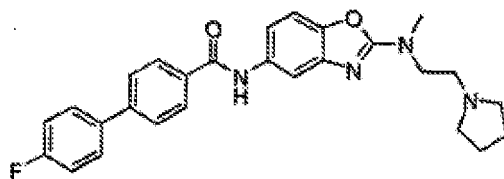
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (isómero 1 e 2)



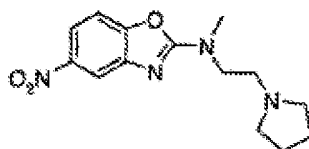
O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 61a para produzir o isômero #1 (20 mg) e o isômero #2 (19 mg): espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 459,2$ (M+1).

Exemplo 62

{2-[Metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida

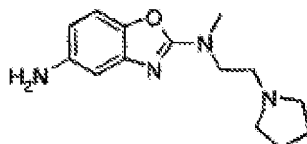


Passo 1. Metil-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-(2-pirrolidin-1-il)-amina



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 61, Passo 2 usando 2-pirrolidin-1-il-etanol (537 mg, 4,66 mmol), cloreto de metanossulfonilo (0,434 mL, 5,59 mmol), DIEA (0,924 mL, 5,59 mmol), metil-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-amina (300 mg, 1,55 mmol), e NaOH a 60% em óleo mineral (62 mg, 1,55 mmol) para produzir 170 mg (38%) de produto: espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 291,3$ (M+1).

Passo 2. N²-Metil-N²-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazole-2,5-diamina

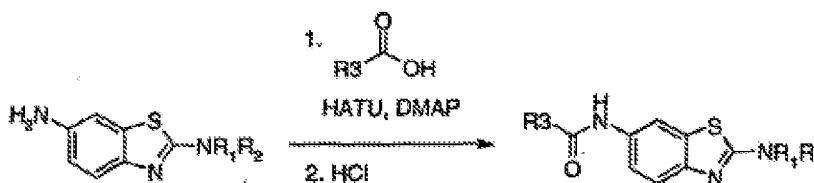


O composto do título é preparado de acordo com o procedimento delineado no Exemplo 61, Passo 3 usando metil-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (160 mg, 0,55 mmol), pó de ferro (154 mg, 2,75 mmol), e ácido acético (5 mL) para produzir 60 mg (42%) de produto: espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 261,1 (M+1).

Passo 3. {2-[metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento delineado no Exemplo 61a para produzir o composto do título 102 mg (90%). Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 459,2 (M+1).

Método Geral F



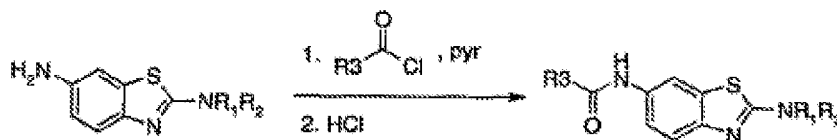
Colocar benzotiazole-2,6-diamina (1,0 equiv),

DMAP (0,1 equiv), HATU (1,3 equiv), e ácido carboxílico (1,3 equiv) em CH_2Cl_2 (11 mL/mmol de benzotiazole-2,6-diamina). Agitar a mistura de reacção durante a noite. Cromatografar (sílica gel, eluição com 0-10% de NH_3 a 2M em MeOH/DCM) para produzir o produto desejado.

Para separação de misturas racémicas em enantiómeros: Cromatografar por injeção única, separação por reciclagem, em três etapas utilizando 50/50 Acetonitrilo/3Å etanol com 0,2% de dimetiletilamina a 400 mL/min. em uma coluna de Chiralpak AD-H.

Para formação de sal de cloridrato: Dissolver o produto em MeOH ou Et_2O /THF e adicionar HCl (1,05 equiv., 1,0M em Et_2O ou 4,0M em 1,4-dioxana). Agitar durante 20 min à temperatura ambiente, concentrar *in vacuo* ou decantar o solvente e bombear em alto vácuo durante várias horas para produzir o produto desejado.

Método Geral G



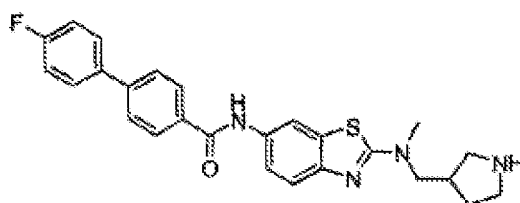
Adicionar cloreto de oxalilo (3,0 equiv) e 5 gotas de DMF a uma suspensão em agitação de ácido carboxílico (1,2 equiv) em CH_2Cl_2 (5,5 mL/mmol de benzotiazole-2,5-diamina). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 h. Concentrar a mistura *in vacuo*, adicionar n-hexano, reconcentrar, e redissolver em CH_2Cl_2

(3 mL/mmol de benzotiazole-2,5-diamina). Adicionar a solução resultante de cloreto de carbonilo a uma mistura de benzotiazole-2,5-diamina (1,0 equiv) e piridina (1,0 equiv) em CH₂Cl₂ (5,5 mL/mm de benzotiazole-2,5-diamina). Agitar a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 18 h. Se o produto precipita, filtrar a mistura de reacção e lavar o produto com CH₂Cl₂. Secar o produto em alto vácuo para produzir o produto desejado. Se o produto é solúvel, lavar a mistura com NaHCO₃ saturado (aq), secar a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar *in vacuo*. Sujeitar o resíduo a cromatografia "flash" em coluna de sílica gel (eluição com 0-10% de NH₃ a 2N em MeOH/ CH₂Cl₂) para produzir o produto desejado. Para separação de misturas racémicas em enantiómeros: Cromatografar por injeção única, separação por reciclagem, em três etapas utilizando 50/50 Acetonitrilo/3Å etanol com 0,2% de dimetiletilamina a 400 mL/min. em uma coluna de Chiralpak AD-H.

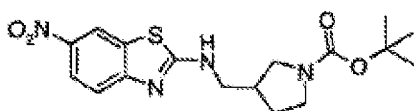
Para formação de sal de hidrocloreto: Dissolver o produto em MeOH ou Et₂O/THF e adicionar HCl (1,05 equiv., 1,0M em Et₂O ou 4,0M em 1,4-dioxano). Agitar durante 20 min à temperatura ambiente, concentrar *in vacuo* ou decantar o solvente e bombear em alto vácuo durante várias horas para produzir o produto desejado.

Exemplo 63

[2-(Metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-benzotiazol-6-il]-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

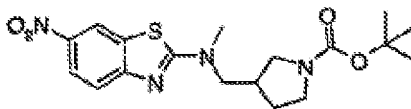


Passo 1. Éster terc-butílico do ácido 3-[(6-nitro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico



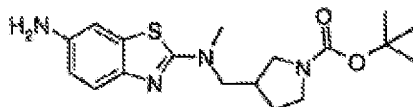
Preparar empregando 2-cloro-6-nitrobenzotiazole (10,68 g, 49,8 mmol), éster terc-butílico do ácido 3-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico (10,0 g, 49,9 mmol), e trietilamina (7 mL, 50,2 mmol) em THF (500 mL) aquecida a 100°C até 150°C com agitação durante a noite. Arrefecer à temperatura ambiente e neutralizar a pH 7 usando HCl a 5N. Extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Lavar a camada orgânica com água salgada, recolher a camada orgânica, secar sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar, e concentrar para produzir 10,7 g (57%) do composto do título. ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO): 8,82 (s, 1H), 8,68 (s, 1H) 8,08 (dd, $J=2,4$, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Passo 2. Éster terc-butílico do ácido 3-{[metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-metil-amino]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico



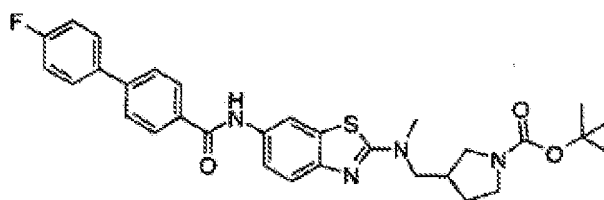
Dissolver éster terc-butílico do ácido 3-[(6-nitro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico (5,55 g, 14,7 mmol) e DMF (30 mL) e arrefecer até 5°C. Adicionar NaOH a 60% em óleo mineral (1,12 g, 16,13 mmol) e agitar durante 5 min. Adicionar iodeto de metilo (6,0 mL, 74 mmol) e agitar a 5°C durante 30 min. Desactivar a reacção com água e diluir com acetato de etilo. Lavar a camada orgânica com água (5 x 20 mL), depois lavar com água salgada. Recolher a camada orgânica, secar sobre Na₂SO₄, filtrar, e concentrar *in vacuo*. Cromatografar (sílica gel, eluição com acetato de etilo a 20-60%:Hexano) para produzir 1,96 g (34%) do composto do título. Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 393,3 (M+1).

Passo 3. Éster terc-butílico do ácido 3-[[6-amino-benzotiazol-2-il)-metil-amino]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, Passo 3, empregando éster terc-butílico do ácido 3-[[metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-metil-amino]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico (1,96 g, 4,99 mmol) para produzir 1,55 g (86%) do produto. Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 363,3 (M+1).

Passo 4. Éster terc-butílico do ácido 3-[(6-[(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzotiazol-2-il)-metil-amino)-metil]-pirrolina-1-carboxílico



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Método Geral G empregando éster terc-butílico do ácido 3-[(6-amino-benzotiazol-2-il)-metil-amino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico (1,55 g, 4,23 mmol) para produzir 1,96 g (81%) do produto: espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 461,2 (M+1 - Boc).

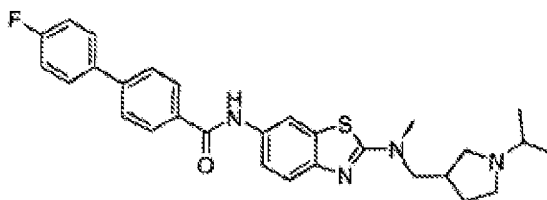
Passo 6. [2-(Metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

Colocar éster terc-butílico do ácido 3-[(6-[(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-amino]-benzotiazol-2-il)-metil-amino)-metil]-pirrolina-1-carboxílico em DCM (50 mL). Adicionar ácido trifluoroacético (100 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 6 h. Concentrar *in vacuo* e depois adicionar DCM:Hexano e concentrar *in vacuo*. Dissolver o resíduo em 1:1 de MeOH:DCM e adicionar polivinil-piridina (3 g) e agitar durante 15 min. Filtrar a solução e lavar a resina com DCM. Recolher o filtrado e concentrar *in vacuo* para

produzir 1,50 g (95%) do composto do título. Espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 461,0$ ($M+1$).

Exemplo 64

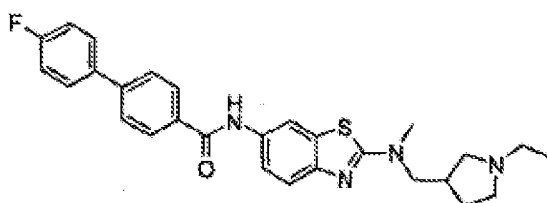
{2-[(1-Isopropil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Colocar [2-(metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (16 mg, 0,035 mmol), 2-iodopropano (0,007 mL, 0,070 mmol), e carbonato de potássio (15 mg, 0,108 mmol) em DMF (2 mL) e agitar à ta durante 3 d. Diluir a reacção com acetato de etilo e lavar a camada orgânica com água (5 vezes). Cromatografar (sílica gel, eluição com 10% de NH_3 a 2M em MeOH:DCM) para produzir 16 mg (91%) do composto do título: espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 503,3$ ($M+1$).

Exemplo 65

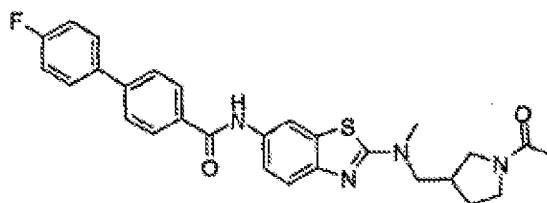
{2-[(1-Etil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Colocar [2-(metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (123 mg, 0,267 mmol) em THF (3 mL) e arrefecer a 0°C. Adicionar acetaldeído (0,040 mL, 0,716 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (88 mg, 0,415 mmol). Agitar a 0°C durante 10 min. Diluir com DCM e lavar com NaOH a 1N. Recolher a camada orgânica e cromatografar (sílica gel, eluição com 10% de NH₃ a 2M em MeOH:DCM) para produzir 102 mg (78%) do composto do título: espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 489,0 (M+1).

Exemplo 66

{2-[(1-Acetil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

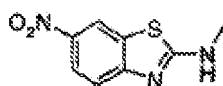


Adicionar cloreto de acetilo e agitar durante a noite à ta. Cromatografar (sílica gel, eluição com 10% de

NH₃ a 2M em MeOH:DCM) para produzir 18 mg (20%) do composto do título: espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 503,0 (M+1).

Intermediário 1

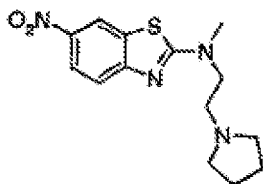
Metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina



Colocar 2-cloro-6-nitro-benzotiazole (5,82 g, 27,1 mmol) em THF (130 mL). Adicionar metilamina a 40% em água (7 mL) e agitar até que o produto precipite. Concentrar *in vacuo* e depois triturar com metanol. Filtrar o produto e lavar com metanol. Secar completamente para produzir 4,99 g (88%) do composto do título: espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 210,0 (M+1).

Intermediário 2

Metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

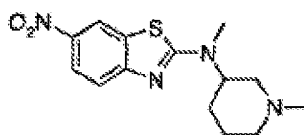


O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 61, Passo 2,

utilizando metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina (1,15 g, 5,50 mmol) para produzir 320 mg (19%) de produto. Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 307,3 (M+1).

Intermediário 3

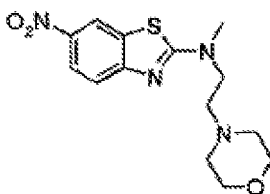
Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 61, Passo 2, utilizando metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina (1,14 g, 5,45 mmol) para produzir 420 mg (25%) de produto: espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 307,3 (M+1).

Intermediário 4

Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina

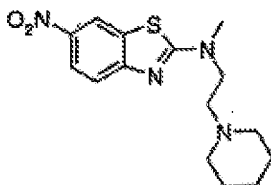


O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 61, Passo 2, utilizando metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina (1,18 g,

5,64 mmol) e cloridrato de N-(2-cloroetil)-morfolina (2,45 g, 13,17 mmol) para produzir 1,43 g (79%) do produto. Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 323,2 (M+1).

Intermediário 5

Metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 61, Passo 2, utilizando metil-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina (979 mg, 4,68 mmol) e cloridrato de N-(2-cloroetil)-piperidina (2,01 g, 10,92 mmol) para produzir 1,43 g (79%) do produto. Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 321,3 (M+1).

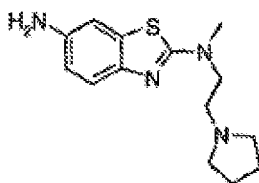
Os compostos que se seguem, Intermediários 6 até 9, são preparados de acordo com o procedimento delineado no Exemplo 1, Passo 3.

Intermediário 6

N²-Metil-N²-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazole-2,6-diamina

PE1828177

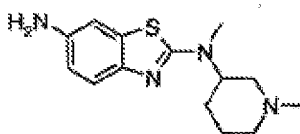
- 149 -



Espectro de massa (pulverização iônica): m/z = 277,3
(M+1).

Intermediário 7

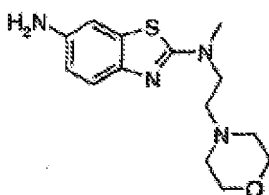
N²-Metil-N²-(1-metil-piperidin-3-il)-benzotiazole-2,6-diamina



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,65 (dd, $J=2,4, 8,4$ Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,85 (bs, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 2H).

Intermediário 8

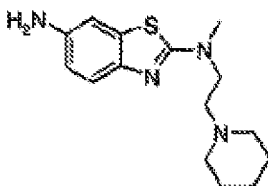
N²-Metil-N²-(2-morfolin-4-il-etil)-benzotiazole-2,6-diamina



^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H) 6,50 (dd, $J=2,0, 8,8$ Hz, 1H), 4,80 (bs, 2H), 3,53 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,48 (m, 2H).

Intermediário 9

N²-Metil-N²-(2-piperidin-1-il-etil)-benzotiazole-2,6-diamina



^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H) 6,73 (dd, $J=2,0, 8,4$ Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (bs, 4H), 1,61 (m, 4H), 1,47 (m, 2H).

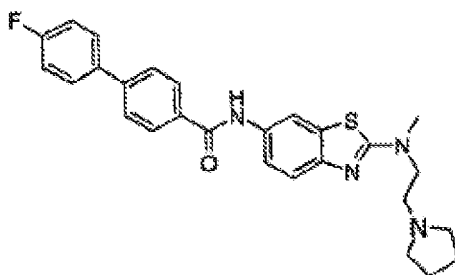
Os compostos que se seguem, Exemplos 67 até 70, são preparados de acordo com o procedimento delineado no Método Geral G usando o intermediário apropriado de trás.

Exemplo 67

{2-[Metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

PE1828177

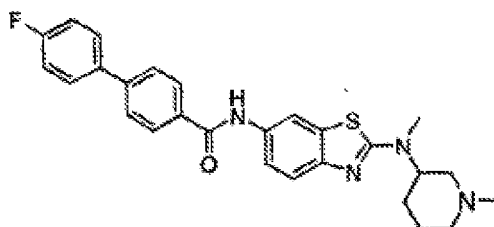
- 151 -



Espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 475,0$
(M+1).

Exemplo 68

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



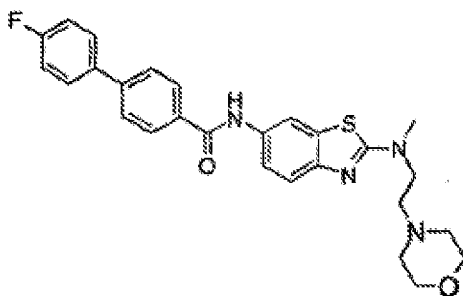
Espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 475,0$
(M+1).

Exemplo 69

{2-[Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

PE1828177

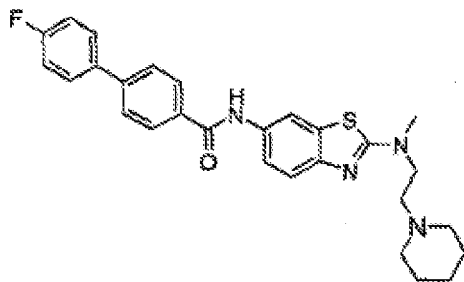
- 152 -



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 491,0
(M+1) .

Exemplo 70

{2-[Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

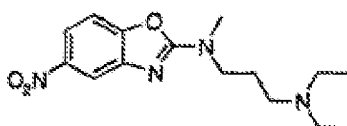


Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 489,0
(M+1) .

Os compostos que se seguem, Intermediários 10 e 11, são preparados de acordo com o procedimento delineado no Método Geral A.

Intermediário 10

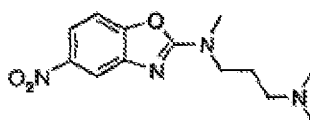
N,N-Dietil-N'-metil-N'-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-propano-1,3-diamina



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 307,3
(M+1) .

Intermediário 11

N,N,N'-Trimetil-N'-(5-nitro-benzooxazol-2-il)-propano-1,3-diamina

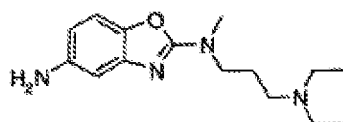


Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 279,3
(M+1) .

Os compostos que se seguem, Intermediários 12 e 13, são preparados de acordo com o procedimento delineado no Método Geral B, utilizando o reagente ou intermediário apropriado.

Intermediário 12

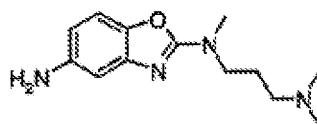
N²-(3-Dietilamino-propil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H) 6,32 (dd, $J=2,4, 8,4$ Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,53 (m, 6H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 6H).

Intermediário 13

N^2 -(3-Dimetilamino-propil)- N^2 -metil-benzoxazole-2,5-diamina

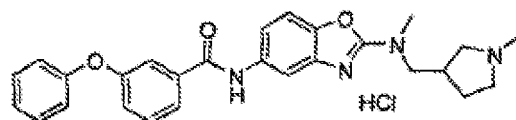


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H) 6,32 (dd, $J=2,4, 8,4$ Hz, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,23 (s, 6H).

Os compostos que se seguem, Exemplos 71 e 72, são preparados de acordo com o procedimento delineado no Método Geral E utilizando um reagente e/ou intermediário apropriado.

Exemplo 71

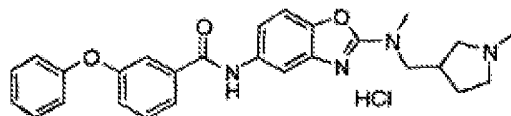
Cloridrato da N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]benzoxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida, isômero 1



Espectro de massa (pulverização iónica): $(m/z) = 457,3$
(M+1).

Exemplo 72

Cloridrato da N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]benzooxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida, isómero 2



Espectro de massa (pulverização iónica): $(m/z) = 457,3$
(M+1).

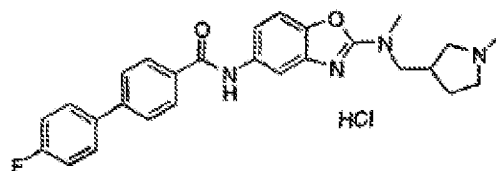
Os compostos que se seguem, Exemplos 73 até 86, foram preparados de acordo com o procedimento delineado no Método Geral C, utilizando reagentes e/ou intermediários apropriados:

Exemplo 73

Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, isómero 1

PE1828177

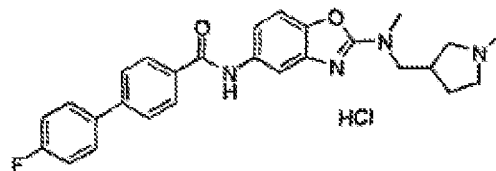
- 156 -



Espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) = 459,2$
(M+1), Tempo de retenção = 4,38 min.

Exemplo 74

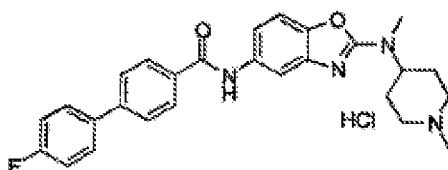
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]benzoxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico, isômero 2



Espectro de massa (pulverização iônica): $(m/z) =$
459,2 (M+1), Tempo de retenção = 4,38 min.

Exemplo 75

Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]benzoxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



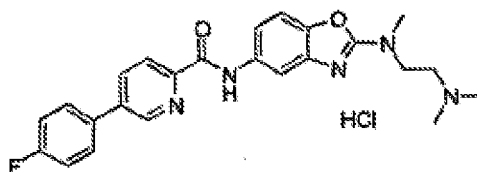
PE1828177

- 157 -

Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
459,2 (M+1), Tempo de retenção = 4,39 min.

Exemplo 76

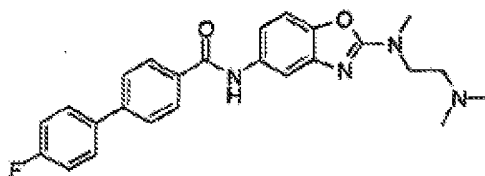
Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-piridina-2-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
434,2 (M+1), Tempo de retenção = 4,32 min.

Exemplo 77

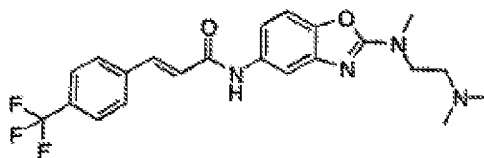
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
433,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,54 min.

Exemplo 78

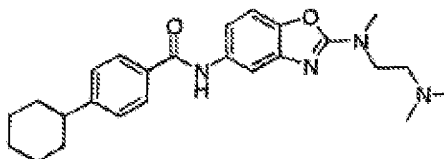
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-
3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
433,2 (M+1), Tempo de retenção = 4,55 min.

Exemplo 79

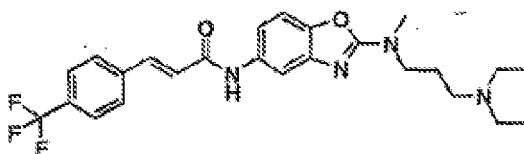
4-Ciclo-hexil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-
benzooxazol-5-il}-benzamida



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
421,0 (M+1), Tempo de retenção = 5,08 min.

Exemplo 80

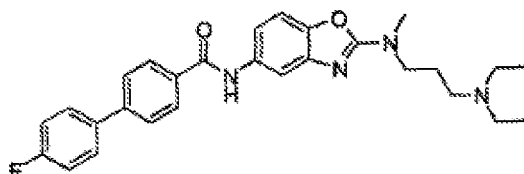
N-{2-[(3-Dietilamino-propil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-
3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
475,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,81 min.

Exemplo 81

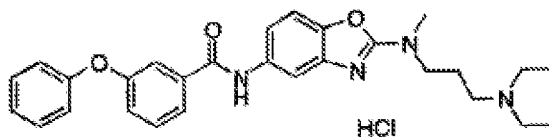
{2-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzoxazol-5-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
475,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,81 min.

Exemplo 82

Cloridrato da N-{2-[(3-dietilamino-propil)-metil-amino]-
benzoxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida



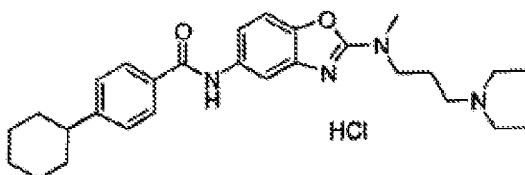
PE1828177

- 160 -

Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
473,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,86 min.

Exemplo 83

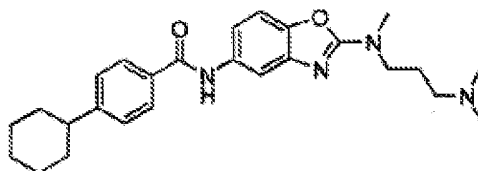
Cloridrato da 4-Ciclo-hexil-N-{2-[(3-dimetilamino-propil)-
metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
463,2 (M+1), Tempo de retenção = 4,86 min.

Exemplo 84

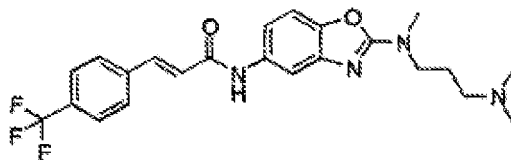
4-Ciclo-hexil-N-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-
benzooxazol-5-il}-benzamida



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
435,2 (M+1), Tempo de retenção = 5,15 min.

Exemplo 85

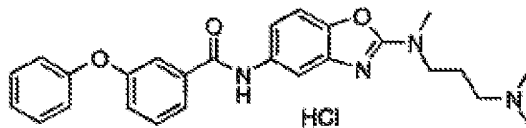
N-{2-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
447,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,68 min.

Exemplo 86

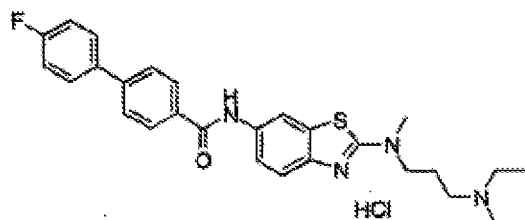
Cloridrato da N-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
445,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,67 min.

Exemplo 87

Cloridrato da {2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

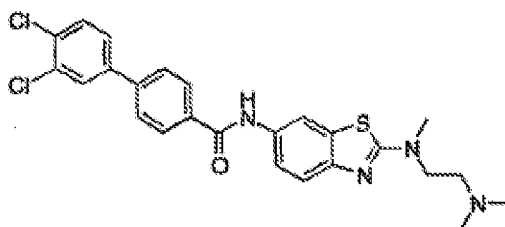


O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 31, Passo 3 para produzir 2,04 g (98%) de produto: Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 991,3 (M+1), Tempo de retenção = 4,71 min.

Os compostos que se seguem, Exemplos 88 até 97 são preparados de acordo com o procedimento delineado no Método Geral F usando os intermediários apropriados.

Exemplo 88

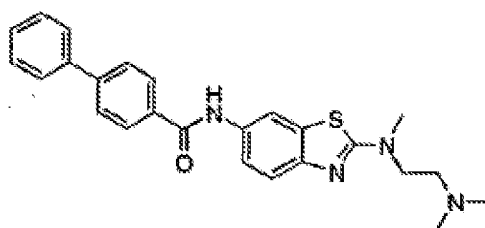
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 3',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
499,0 (M+1), Tempo de retenção = 5,28 min.

Exemplo 89

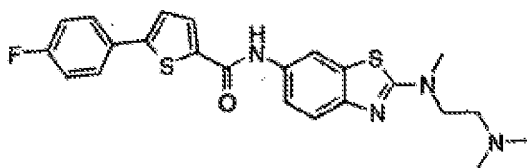
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}
amida do ácido bifenil-4-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
431,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,53 min.

Exemplo 90

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}
amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico



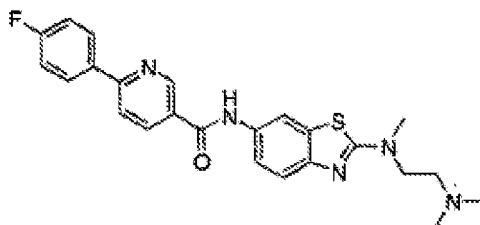
Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
455,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,61 min.

Exemplo 91

N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}
6-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida

PE1828177

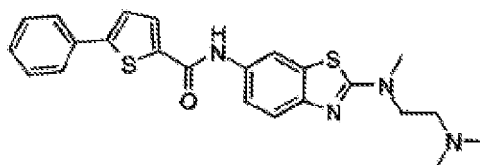
- 164 -



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
450,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,17 min.

Exemplo 92

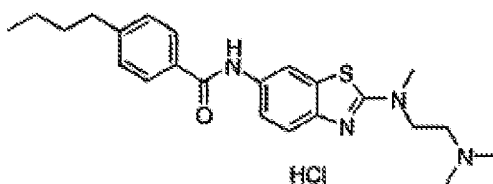
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 5-fenil-tiofeno-2-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
437,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,51 min.

Exemplo 93

Cloridrato da 4-butil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil
amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida



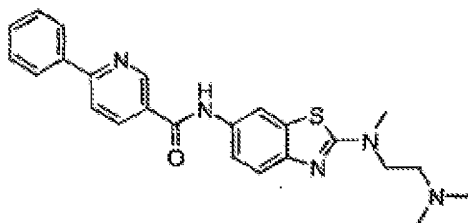
PE1828177

- 165 -

Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
411,2 (M+1), Tempo de retenção = 4,74 min.

Exemplo 94

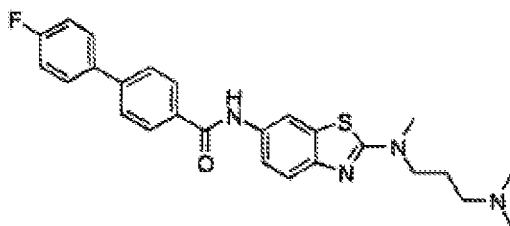
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
6-fenil-nicotinamida



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
432,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,00 min.

Exemplo 95

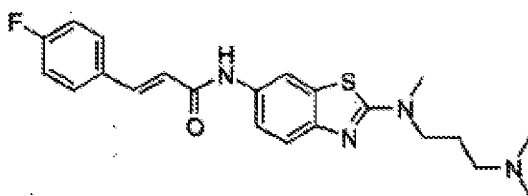
{2-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) =
463,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,62 min.

Exemplo 96

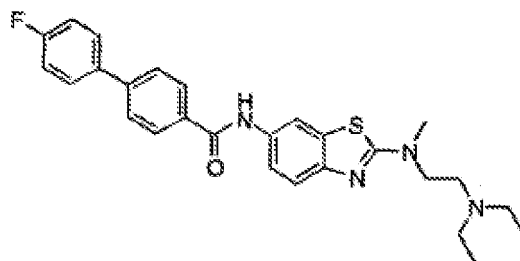
N-{2-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-3-(4-fluoro-fenil)-acrilamida



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 413,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,02 min.

Exemplo 97

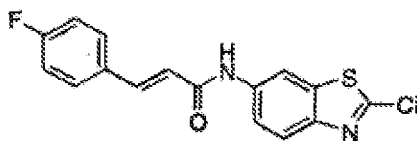
{2-[(3-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iónica): (m/z) = 477,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,72 min.

Exemplo 98

N-(2-Cloro-benzotiazol-6-il)-3-(4-fluoro-fenil)-acrilamida

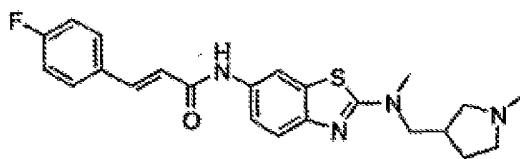


O composto do título é preparado de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 31, Passo 2 para produzir 5,80 g (37%) de produto: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,58 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,62 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=15,6$ Hz, 6H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 6H).

Os compostos que se seguem, Exemplos 99 até 103, são preparados de acordo com o procedimento geral delineado no Exemplo 31, Passo 3 usando reagentes e/ou intermediários apropriados.

Exemplo 99

3-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)amino]-benzotiazol-6-il}acrilamida, isômero 1



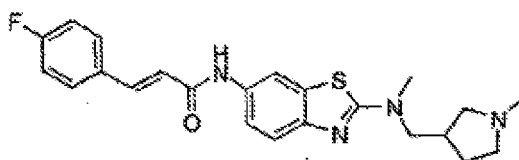
PE1828177

- 168 -

Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
425,0 (M+1), Tempo de retenção = 4.

Exemplo 100

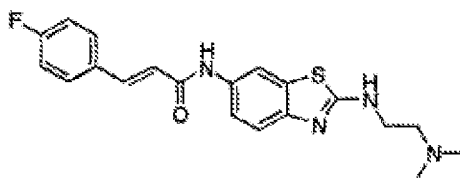
3-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)amino]-benzotiazol-6-il}acrilamida, isômero 2



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
425,0 (M+1), Tempo de retenção = 4.

Exemplo 101

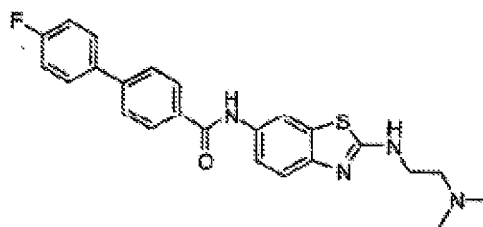
N-[2-(2-Dimetilamino-etilamino)-benzotiazol-6-il]-3-(4-fluoro-fenil)-acrilamida



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) =
485,3 (M+1).

Exemplo 102

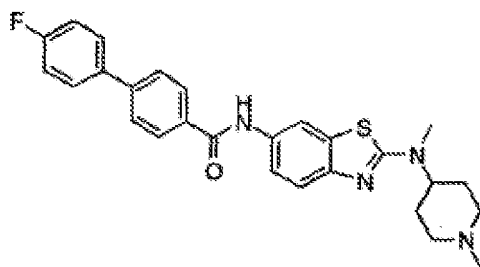
[2-(2-Dimetilamino-etilamino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 435,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,35 min.

Exemplo 103

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



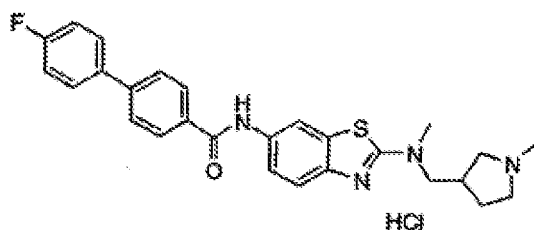
Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 475,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,58 min.

Os compostos que se seguem, Exemplos 104 até 107, são preparados de acordo com o procedimento delineado no

Método Geral G usando os intermediários e/ou reagentes apropriados.

Exemplo 104

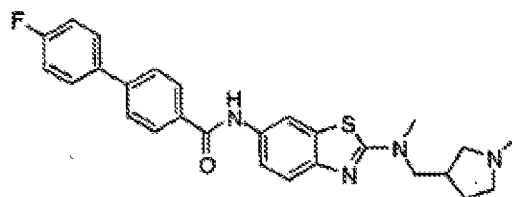
Cloridrato da {2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (isómero 2)



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 475,3 (M+1), Tempo de retenção = 4,56 min.

Exemplo 105

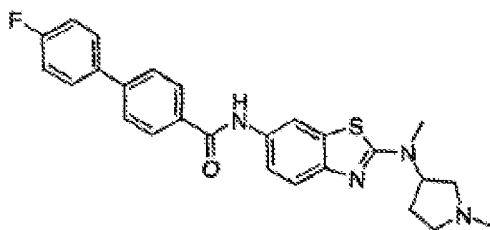
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (isómero 1)



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 475,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,61 min.

Exemplo 106

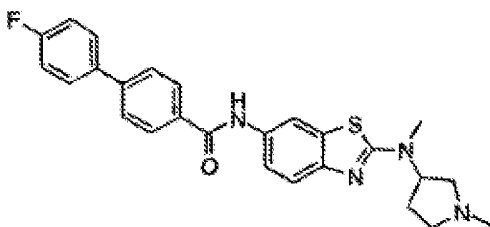
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (isómero 1)



Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 461,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,59 min.

Exemplo 107

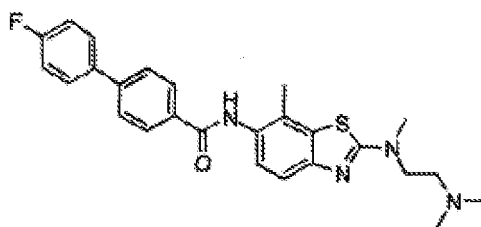
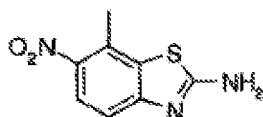
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (isómero 2)



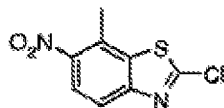
Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 461,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,60 min.

Exemplo 108

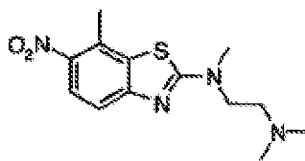
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-7-metil-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

**Passo 1.** 7-Metil-6-nitro-benzotiazol-2-ilamina

Colocar 3-metil-4-nitro-fenilamina (14,60 g, 96,1 mmol) e tiocianato de potássio (34,70 g, 357,1 mmol) em ácido acético (250 mL). Agitar vigorosamente e adicionar bromo (5,0 mL, 97,6 mmol) dissolvido em ácido acético (50 mL) gota a gota. Agitar à ta (temperatura ambiente), durante a noite. Concentrar *in vacuo*, diluir com DCM, e lavar com NaOH a 1N. Recolher a camada orgânica e conentrar *in vacuo*. Triturar o resíduo com água e depois secar em uma estufa de vácuo a 45°C durante a noite para produzir 10,12 g (50%) em uma razão 5:2 de produto desejado: regioisômero: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,18 (bs, 2H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,28 (d, J=3,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

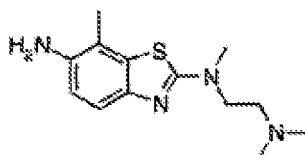
Passo 2. 2-Cloro-7-metil-6-nitro-benzotiazole

Suspender 7-metil-6-nitro-benzotiazol-2-ilamina (5,17 g, 24,7 mmol) em HCl conc. (70 mL) e água (70 mL). Adicionar cloreto de cobre (I) (542 mg, 5,47 mmol) seguido por adição lenta de nitrito de sódio (17,4 g, 252 mmol). Agitar à ta durante 2 h e depois adicionar água (100 mL). Filtrar o sólido e secar em uma estufa de vácuo a 40°C durante a noite para produzir 4,45 g (79%) do composto do título: ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO): 8,16 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 2,71 (s, 3H).

Passo 3. N,N,N'-Trimetil-N'-(7-metil-6-nitro-benzotiazol-2-il)-etano-1,2-diamina

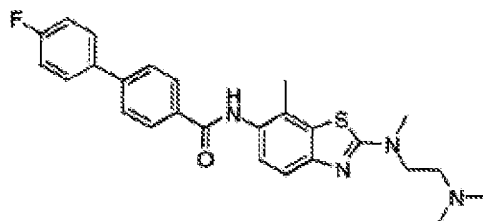
O composto do título é preparado de acordo com o procedimento delineado no Exemplo 1, Passo 2 para produzir 2,55 g (78%) de produto: espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 295,1 (M+1).

Passo 4. N,N,N'-Trimetil-N'-(6-amino-7-metil-benzotiazol-2-il)-etano-1,2-diamina



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento delineado no Exemplo 1, Passo 3 para produzir 2,22 g (78%) de produto. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (m, 1H), 6,69 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (bs, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,64 (bs, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,27 (s, 3H).

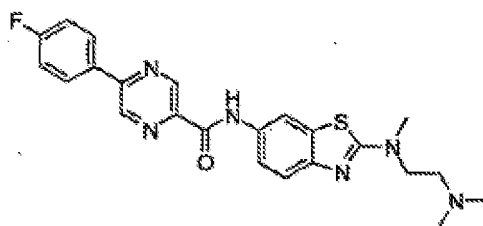
Passo 5. {2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-7-metil-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



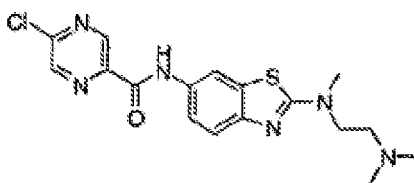
O composto do título é preparado a partir do produto do Passo 4 atrás de acordo com o procedimento delineado no Método Geral G para produzir 54 mg (4%) do produto: Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 463,0 ($M+1$), Tempo de retenção = 4,51 min.

Exemplo 109

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico



Passo 1. {2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico



O composto do título é preparado de acordo com o procedimento do Método Geral F usando reagentes e intermediários apropriados expostos aqui ou conhecidos de uma pessoa experiente na técnica. Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 391,0 ($M+1$).

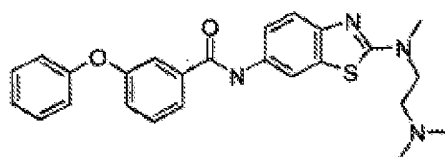
Passo 2.

Colocar {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (73 mg, 0,187 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (27 mg, 0,193 mmol), e carbonato de potássio (134 mg, 0,97 mmol) em uma solução de 1,4-dioxana (5 mL) e água (1 mL). Aquecer a reacção a refluxo durante a noite. Cromatografar (sílica gel, eluição

com MeOH:DCM a 7-17%) para produzir 21 mg (25%) do composto do título. Espectro de massa (pulverização iônica): (m/z) = 503,0 (M+1), Tempo de retenção = 4,51 min.

Exemplo 110

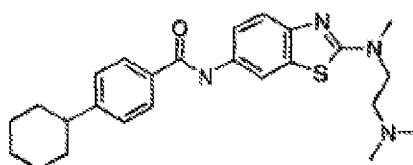
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-3-fenoxi-benzamida



O composto do título é preparado seguindo o Método Geral A, usando ácido 3-fenoxi-benzóico (0,22 g, 1,04 mmol), e N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,20 g, 0,80 mmol) para fornecer um sólido esbranquiçado (0,19 g, 53%). LC/MS: Tempo de retenção = 4,45 min; (m/z): calcd para C₂₅H₂₆N₄O₂S (M+H)⁺: 447,6; encontrado: 447,3.

Exemplo 111

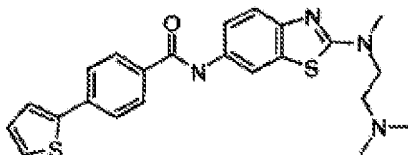
4-Ciclo-hexil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida



O composto do título é preparado seguindo o Método Geral A, usando ácido 4-ciclo-hexil-benzóico (0,16 g, 0,78 mmol), e N²*(2-Dimetilamino-etil)-N²*-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,15 g, 0,60 mmol) para fornecer um sólido branco (0,076 g, 29%). LC/MS: Tempo de retenção = 5,00 min; (m/z): calcd para C₂₅H₃₂N₄OS (M+H)⁺: 437,6; encontrado: 437,0.

Exemplo 112

N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-tiofen-2-il-benzamida

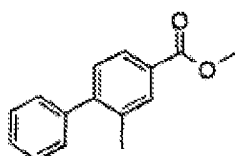


O composto do título é preparado seguindo o Método Geral A, usando ácido 4-tiofen-2-il-benzóico (0,098 g, 0,48 mmol), e N²*(2-dimetilamino-etil)-N²*-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,10 g, 0,40 mmol) para fornecer o composto do título como um sólido branco. LC/MS: Tempo de retenção = 4,37 min; (m/z): calcd para C₂₃H₂₄N₄OS₂ (M+H)⁺: 437,6; encontrado: 437,3.

Exemplo 113

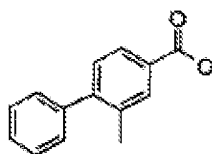
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2-metil-bifenil-4-carboxílico

Passo 1. Éster metílico do ácido 2-metil-bifenil-4-carboxílico



Uma solução de éster metílico do ácido 4-bromo-3-metil-benzóico (1,0 g, 4,36 mmol) e ácido fenilborónico (0,64 g, 5,24 mmol) em n-PrOH (15 mL) é tratada com Na_2CO_3 a 2M (4,4 mL), e purgada com N_2 durante 10 min, e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 mg, 0,22 mmol) é depois adicionado. A reacção é refluxada durante a noite. O solvente orgânico é removido *in vacuo*, o resíduo é extraído com CH_2Cl_2 (30 mL), lavado com Na_2CO_3 a 10% (30 mL), H_2O (30 mL); seco com Na_2SO_4 e concentrado. Purificação do material bruto por cromatografia fornece o composto do título (0,10 g, 10%).

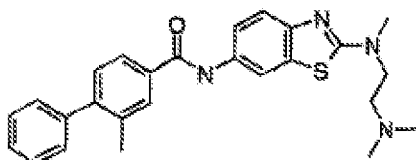
Passo 2. Ácido 2-metil-bifenil-4-carboxílico



Uma solução de éster metílico do ácido 2-metil-bifenil-4-carboxílico (0,10 g, 0,44 mmol) em CH_2OH (5 mL) e H_2O (0,5 mL) é feita reagir com NaOH (88 mg, 2,2 mmol) em refluxo durante 2 h. O solvente orgânico é removido *in vacuo*, o resíduo é diluído com H_2O , e extraído com Et_2O . A

camada aquosa é acidificada com HCl a 5M, extraída com Et₂O, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título como um sólido branco (72 mg, 77%).

Passo 3. {2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2-metil-bifenil-4-carboxílico

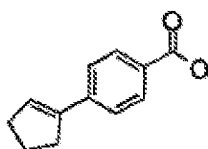


O composto do título é preparado seguindo o Método Geral A, usando ácido 2-metil-bifenil-4-carboxílico (0,072 g, 0,34 mmol), e N^{2*}-(2-dimetilamino-etil)-N^{2*}-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,065 g, 0,26 mmol) para fornecer 0,036 g (31%) de produto. LC/MS: Tempo de retenção = 4,80 min; (m/z): calcd para C₂₆H₂₈N₄OS (M+H)⁺: 445,6; encontrado: 445,0.

Exemplo 114

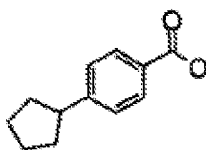
4-Ciclopentil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida

Passo 1. Ácido 4-ciclopent-1-enil-benzóico



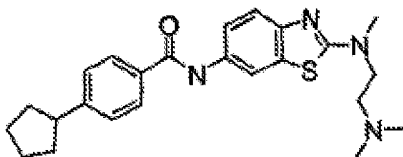
Em um tubo selado é adicionado ácido 4-iodobenzóico (5,0 g, 20,16 mmol), ciclopenteno (17,8 mL, 2.101,6 mmol), Et₃N (8,4 mL, 60,48 mmol) em tolueno (100 mL). É purgado com N₂ durante 15 min. Pd(OAc)₂ (0,23 g, 1,01 mmol) e P(o-Tol)₃ (0,61 g, 2,01 mmol) são adicionados. A reação é agitada a 120°C durante a noite. É diluída com EtOAc, lavada com HCl a 1M, H₂O, e água salgada. Purificação do material bruto por cromatografia fornece o composto do título (2,63 g, 69%).

Passo 2. Ácido ciclopentil-benzóico



Uma solução de ácido 4-ciclopent-1-enil-benzóico (2,6 g, 13,8 mmol) em EtOH (20 mL) é hidrogenada com Pd/C a 10% (0,25 g) a 20 psi para H₂ durante 2h. É filtrada através de Celite® e concentrada para fornecer 2,46 g (95%) do composto do título. LC/MS (m/z): calcd para C₁₂H₁₄O₂ (M-H)⁻: 189,2; encontrado: 189,2.

Passo 3. 4-Ciclopentil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida



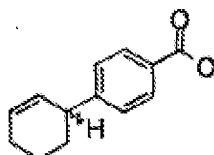
O composto do título é preparado seguindo o

Método Geral A, usando ácido 4-ciclopentil-benzóico (0,099 g, 0,52 mmol), e N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,10 g, 0,40 mmol) para fornecer 0,38 g (23%) de produto. LC/MS: Tempo de retenção = 4,97 min; (m/z): calcd para C₂₄H₃₀N₄OS (M+H)⁺: 423,6; encontrado: 423,0.

Exemplo 115

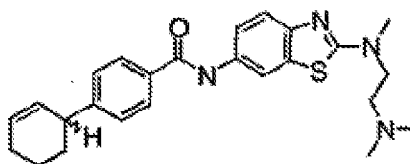
4-Ciclo-hex-2-enil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida

Passo 1. Ácido 4-Ciclo-hex-2-enil-benzóico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 114, Passo 1, e usando ácido 4-iodobenzóico (3,0 g, 12,10 mmol), e ciclo-hexano (12,3 mL) para fornecer o produto (0,40 g, 1,98 mmol, 16%).

Passo 2. 4-Ciclo-hex-2-enil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida

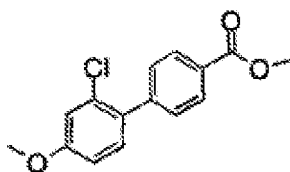


O composto do título é preparado seguindo o Método Geral A, usando ácido 4-ciclo-hex-2-enil-benzóico (0,079 g, 0,39 mmol), e N²*(2-Dimetilamino-etil)-N²*-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,073 g, 0,30 mmol) para fornecer o produto (0,041 g, 31%). LC/MS: Tempo de retenção = 5,09 min; (m/z): calcd para C₂₅H₃₀N₄OS (M+H)⁺: 435,6; encontrado: 435,0.

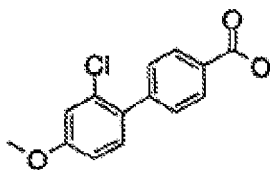
Exemplo 116

{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico

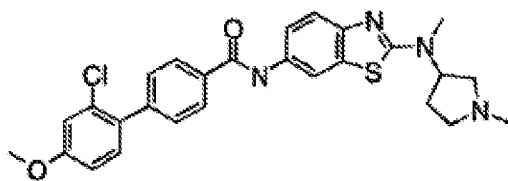
Passo 1. Éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando 1-bromo-2-cloro-4-metoxi-benzeno (10,0 g, 45,15 mmol) e ácido 4-borónico-éster metílico do ácido benzóico (8,94 g, 49,67 mmol) para fornecer 6,3 g (50,4%) de produto. LC/MS (m/z): calcd para C₁₅H₁₃ClO₃ (M+H)⁺: 277,7; encontrado: 277,2.

Passo 2. Ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico

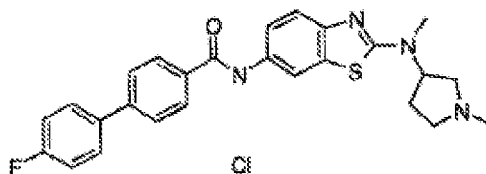
O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 2, usando éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (1,92 g, 6,94 mmol) para fornecer 1,65 g (91%) de produto.

Passo 3. {2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico

O composto do título é preparado seguindo o Método A, usando ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (0,26 g, 0,99 mmol), e isômero-1 de N²*-Metil-N²*-(1-metil-pirrolodina-3-il)-benzotiazole-2,6-diamina (0,20 g, 0,76 mmol) para fornecer o produto (0,125 g, 32%). LC/MS: Tempo de retenção = 5,27 min; (m/z): calcd para C₂₇H₂₇ClN₄O₂S. m/e: 507,1; encontrado: 507,0.

Exemplo 117

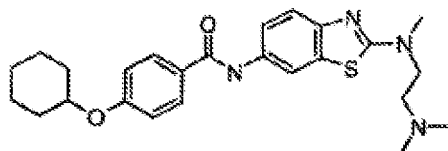
Sal cloridrato da {2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo o Método C, usando ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (3,46 g, 16,01 mmol), cloreto de oxalilo (4,65 mL, 53,36 mmol) e isômero-2 de N²*-metil-N²*-(1-metil-pirrolodina-3-il)benzotiazole-2,6-diamina (2,80 g, 10,76 mmol) para fornecer {2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (2,41 g, 49%). O material é dissolvido em THF (100 mL), e HCl a 1,0M em EtOH é adicionado para ajustar o pH a 1. O sólido resultante é recolhido e recristalizado de EtOH/Heptano para fornecer 2,03 g (78%). LC/MS: Tempo de retenção = 5,06 min; (m/z): calcd para C₂₆H₂₅FN₄OS (M+H)⁺: 461,6; encontrado: 461,0.

Exemplo 118

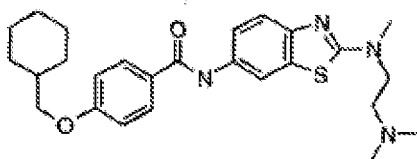
4-Ciclo-hexiloxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida



O composto do título é preparado seguindo o Método A, usando ácido 4-ciclo-hexiloxibenzóico (0,20 g, 0,91 mmol), e N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,17 g, 0,68 mmol) para fornecer o 0,15 g (36%). LC/MS: Tempo de retenção = 5,23 min; (m/z): calcd para C₂₅H₃₂N₄O₂S: 453,6; encontrado: 453,0.

Exemplo 119

4-Ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida

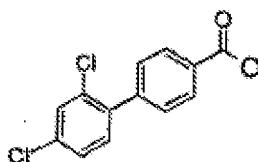


O composto do título é preparado seguindo o Método A, usando ácido 4-ciclo-hexilmetoxibenzóico (Crooks, S.L.; Merrill, B.A.; Wightman, P.D. WO 9603983 A1.) (0,20 g, 0,86 mmol), e N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,17 g, 0,68 mmol) para fornecer 0,12 g (38%). LC/MS: Tempo de retenção = 5,67 min; (m/z): calcd para C₂₆H₃₄N₄O₂S (M+H)⁺: 467,7; encontrado: 467,0.

Exemplo 120

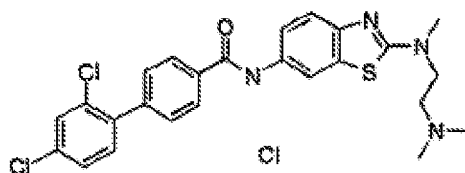
Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico

Passo 1. Ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



Uma solução de ácido 2,4-diclorofenilborónico (3,96 g, 15,11 mmol) e éster metílico do ácido 4-Iodobenzóico (2,88 g, 15,11 mmol), K_2CO_3 (7,31 g, 52,89 mmol) em 1,4-dioxana (85 mL), e água (20 mL) é purgada com azoto durante 10 min. $Pd(PPh_3)_4$ (0,87 g, 0,756 mmol) é adicionado e a mistura de reacção resultante é refluxada durante a noite. A reacção é diluída com água e extraída com EtO_2 . As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com $MgSO_4$, e concentradas. O material bruto é purificado por cromatografia para fornecer o composto do título (2,20 g, 50%). LC/MS: (m/z): calcd para $C_{13}H_8Cl_2O_2$: 267,1; encontrado: 266,9.

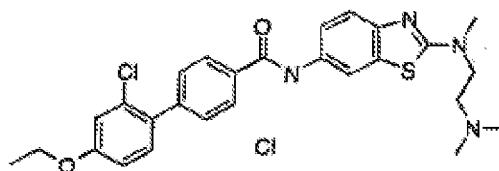
Passo 2. Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



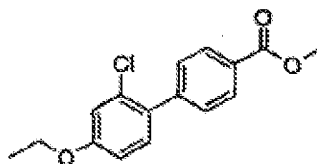
O composto do título é preparado seguindo o Método C, usando ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (6,40 g, 23,97 mmol), $(\text{COCl})_2$ (7,0 mL, 79,9 mmol) e N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (4,0 g, 15,9 mmol) para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (4,19 g, 54%). O material é dissolvido em THF (100 mL), e seguido por adição de HCl a 1,0M em EtOH (8,5 mL). O sólido resultante é recolhido para fornecer o 4,27 g (93%) do sal cloridrato. LC/MS, (m/z): calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$: 499,5; encontrado: 499,0.

Exemplo 121

Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico

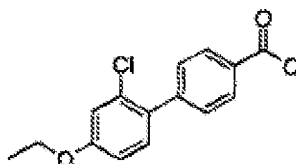


Passo 1. Éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico



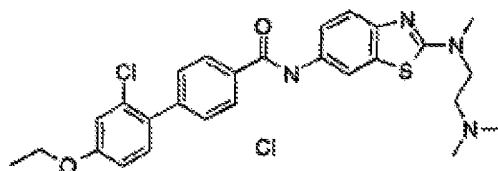
O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando 1-bromo-2-cloro-4-metoxi-benzeno (2,65 g, 11,25 mmol) e ácido 4-borónico-éster metílico do ácido benzóico (2,23 g, 12,28 mmol) para fornecer 2,34 g (72%). LC/MS (m/z): calcd para $C_{16}H_{15}ClO_3$ (M+H)⁺: 291,8; encontrado: 291,3.

Passo 2. Ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 2, usando éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico (2,34 g, 8,07 mmol) para fornecer 1,21 g (54%). LC/MS (m/z): calcd para $C_{15}H_{13}ClO_3$ (M-H)⁻: 275,7; encontrado: 275,3.

Passo 3. Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico

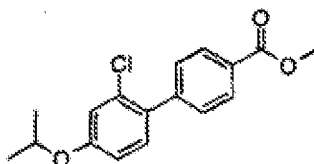


O composto do título é preparado seguindo o Método A, usando ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico (0,48 g, 1,73 mmol), e N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,33 g, 1,33 mmol) para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico (0,48 g, 71%). O material é dissolvido em EtOH e tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,94 mL). O solvente orgânico é removido *in vacuo*, o resíduo é dissolvido em i-PrOH, heptano é adicionado e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 0,43 g (84%) do sal cloridrato. LC/MS: Tempo de retenção = 5,51 min; (m/z): calcd para C₂₇H₂₉ClN₄O₂S(M+H)⁺: 510,1; encontrado: 510,0.

Exemplo 122

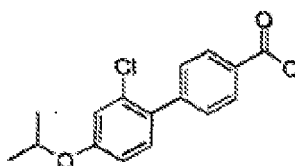
Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-carboxílico

Passo 1. Éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-carboxílico



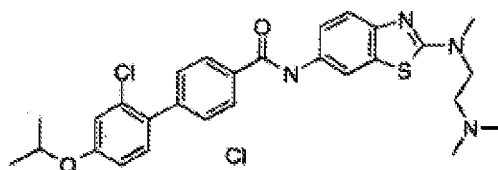
O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando 1-bromo-2-cloro-4-isopropoxi-benzeno (1,0 g, 4,01 mmol) e ácido 4-borónico-éster metílico do ácido benzóico (0,79 g, 4,41 mmol) para fornecer 1,0 g (86%).

Passo 2. Ácido 2'-cloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-carboxílico (1,0 g, 3,44 mmol) para fornecer 0,90 g (90%). LC/MS (m/z): calcd para $C_{16}H_{15}ClO_3$ (M-H)⁻: 289,7; encontrado: 289,2.

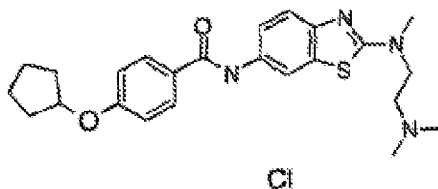
Passo 3. Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo o Método A, usando ácido 2'-cloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-carboxílico (0,35 g, 1,21 mmol), e N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazol-2,6-diamina (0,23 g, 0,93 mmol) para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-carboxílico (0,23 g, 48%). O material é dissolvido em EtOH e tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,44 mL). O solvente orgânico é removido *in vacuo*, o resíduo é dissolvido em i-PrOH, heptano é adicionado e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 0,24 g (96%) do sal cloridrato. LC/MS, Tempo de retenção = 5,73 min; (m/z): calcd para C₂₈H₃₁ClN₄O₂S: 523,1; encontrado: 523,0.

Exemplo 123

Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-ciclopentiloxi-bifenil-4-carboxílico

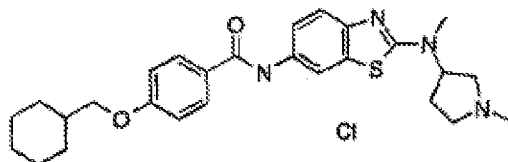


O composto do título é preparado seguindo o Método A, usando ácido 4-ciclopentiloxi-benzóico (Jones, C.D.; Suarez, T. Belg. (1977), BE 847718), (0,20 g, 0,97 mmol), e N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazol-2,6-diamina (0,19 g, 0,75 mmol) para fornecer {2-[(2-

dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-ciclopentiloxi-bifenil-4-carboxílico (0,065 g, 20%). O material é dissolvido em EtOH e tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,15 mL). Heptano é adicionado e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 0,059 g (83%) do sal cloridrato. LC/MS, Tempo de retenção = 0,92 min; (m/z): calcd para $C_{24}H_{30}CN_4O_2S$: 439,6; encontrado: 439,3.

Exemplo 124

Sal cloridrato da 4-ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida



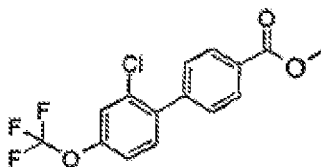
O composto do título é preparado seguindo o Método C, usando ácido 4-ciclo-hexilmetoxibenzóico (Crooks, S.L.; Merrill, B.A.; Wightman, P.D. WO 9603983 A1.) (0,46 g, 1,98 mmol), cloreto de oxaalilo (0,66 mL, 7,62 mmol) e isômero-1 de N²*-metil-N²*-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzotiazole-2,6-diamina (0,40 g, 1,51 mmol) para fornecer 4-ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida (0,083 g, 11%). O material é dissolvido em EtOH e tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,17 mL). Heptano é adicionado e o sólido resultante

é recolhido para fornecer 0,052 g (59%) do sal cloridrato.
LC/MS: Tempo de retenção = 5,38 min; (m/z): calcd para $C_{27}H_{34}CN_4O_2S$ (M+H)⁺: 479,7; encontrado: 479,3.

Exemplo 125

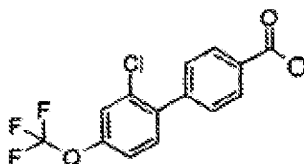
Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico

Passo 1. Éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico



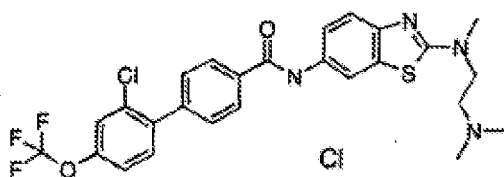
O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando 1-bromo-2-cloro-4-trifluorometoxi-benzeno (0,23 g, 0,84 mmol) e ácido 4-borónico-éster metílico do ácido benzóico (0,18 g, 1,00 mmol) para fornecer 0,13 g (47%).

Passo 2. Ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 2, usando éster metílico do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico (0,13 g, 0,39 mmol) para fornecer 0,057 g (53%).

Passo 3. Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico

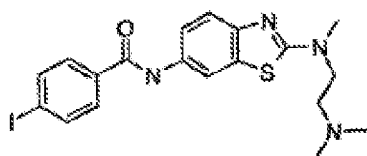


O composto do título é preparado seguindo o Método A, usando ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico (0,057 g, 0,18 mmol), e N²-(2-Dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,38 g, 0,15 mmol) para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico (0,033 g, 40%). O material é dissolvido em EtOH e tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,06 mL). Heptano é adicionado e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 0,028 g (78%) do sal cloridrato. LC/MS, Tempo de retenção = 5,38 min; (m/z): calcd para C₂₆H₂₄ClF₃N₄O₂S (M+H)⁺: 549,0; encontrado: 549,0.

Exemplo 126

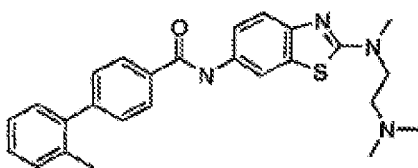
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Passo 1. N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzo-
tiazol-6-il}-4-iodo-benzamida



O composto do título é preparado seguindo o Método C, usando ácido 4-iodo-benzóico (4,46 g, 17,97 mmol), cloreto de oxalilo (5,2 mL, 59,11 mmol) e N^{*}2^{*}-(2-dimetilamino-etil)-N^{*}2^{*}-metil-benzotiazole-2,6-diamina (3,0 g, 11,98 mmol) para fornecer 3,77 g (66%). LC/MS, Tempo de retenção = 5,62 min; (m/z): calcd para C₁₉H₂₁IN₄OS: 480,4; encontrado: 480,7.

Passo 2. {2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzo-
tiazol-6-il}-amida do ácido 2'-metil-bifenil-4-carboxílico

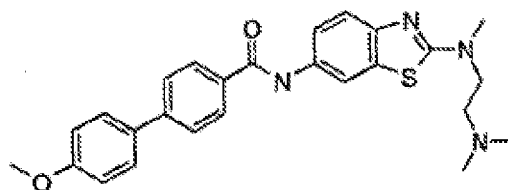


O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-

{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 2-metilfenilborónico (0,051 g, 0,38 mmol) para fornecer 0,098 g (71%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,75 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{28}N_4OS$ (M+H)⁺: 445,6; encontrado: 445,0.

Exemplo 127

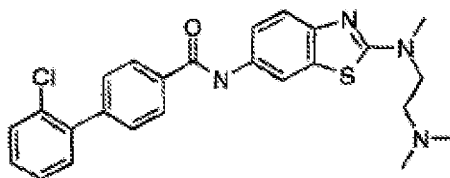
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 4-metoxifenilborónico (0,057 g, 0,38 mmol) para fornecer 0,025 g (16%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,45 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{28}N_4O_2S$ (M+H)⁺: 461,6; encontrado: 461,0.

Exemplo 128

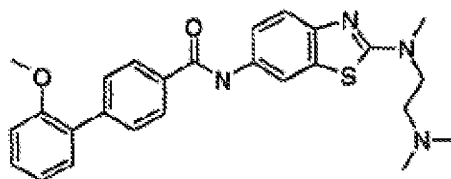
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 2-clorofenilborónico (0,059 g, 0,38 mmol) para fornecer 0,074 g (51%). MS (m/z): calcd para $C_{25}H_{25}ClN_4OS$ (M+H)⁺: 466,0; encontrado: 466,2.

Exemplo 129

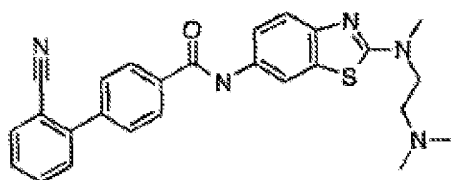
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 2-metoxifenilborónico (0,060 g, 0,38 mmol) para fornecer 0,050 g (35%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,49 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{28}N_4O_2S$ (M+H)⁺: 461,6; encontrado: 461,0.

Exemplo 130

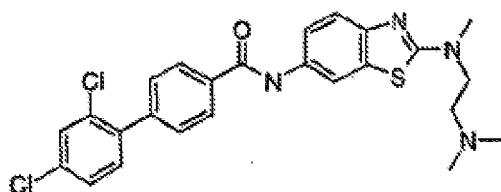
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-ciano-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 2-cianofenilborônico (0,055 g, 0,38 mmol) para fornecer 0,012 g (8%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,16 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{25}N_5O_2S$ (M+H)⁺: 456,6; encontrado: 456,0.

Exemplo 131

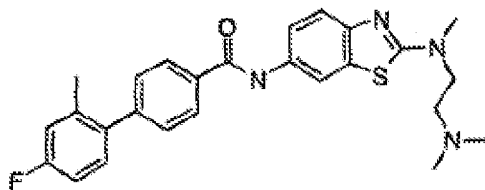
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 2,4-dicloro-fenilborônico (0,072 g, 0,38 mmol) para fornecer o composto do título (0,067 g, 0,13 mmol, 43%). LC/MS, Tempo de retenção = 5,15 min; (m/z): calcd para $C_{25}H_{24}Cl_2N_4OS$ (M+H)⁺: 499,5; encontrado: 499,0.

Exemplo 132

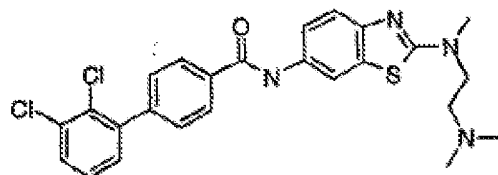
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 4-fluoro-2-metil-fenilborônico (0,071 g, 0,38 mmol) para fornecer 0,084 g (59%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,79 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{27}FN_4OS$ (M+H)⁺: 463,6; encontrado: 463,0.

Exemplo 133

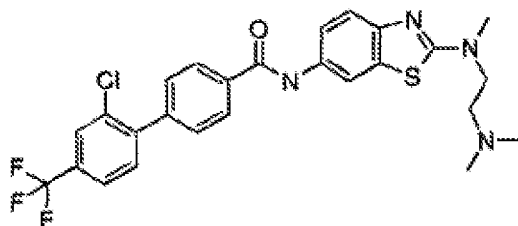
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2',3'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,15 g, 0,31 mmol) e ácido 2,3-dicloro-fenilborônico (0,072 g, 0,38 mmol) para fornecer 0,013 g (83%). LC/MS, Tempo de retenção = 5,08 min; (m/z): calcd para $C_{25}H_{24}Cl_2N_4OS$ (M+H)⁺: 499,5; encontrado: 499,0.

Exemplo 135

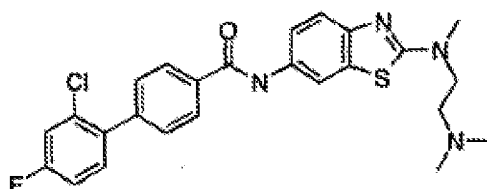
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbo-
xílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,10 g, 0,21 mmol) e ácido 2-cloro-4-trifluorometil-fenilborónico (0,056 g, 0,25 mmol) para fornecer 0,045 g (40%). LC/MS, Tempo de retenção = 5,34 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{24}ClF_3N_4OS$ (M+H)⁺: 533,0; encontrado: 533,0.

Exemplo 136

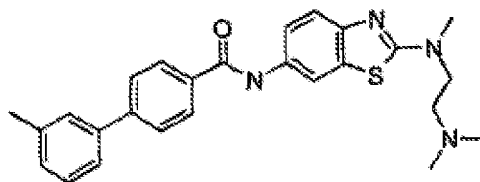
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,20 g, 0,42 mmol) e 2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,18 g, 0,71 mmol) para fornecer 0,072 g (35%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,98 min; (m/z): calcd para $C_{25}H_{24}ClFN_4OS$ (M+H)⁺: 483,0; encontrado: 483,0.

Exemplo 137

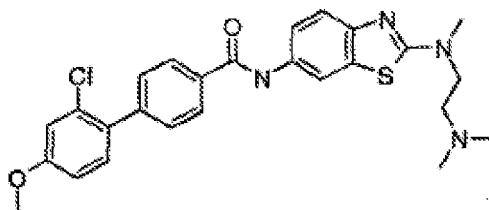
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 3'-metil-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,10 g, 0,21 mmol) e ácido 3-metil-fenilborônico (0,037 g, 0,27 mmol), para fornecer 0,048 g (51%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,96 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{28}N_4OS$ (M+H)⁺: 445,6; encontrado: 445,0.

Exemplo 138

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-cloro-4-metoxi-bifenil-4-carboxílico

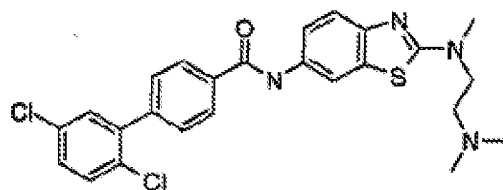


O composto do título é preparado seguindo um

procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,05 g, 0,12 mmol) e ácido 2-cloro-4-metoxi-fenilborônico (0,026 g, 0,14 mmol), para fornecer 0,036 g (60%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,53 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{27}ClN_4O_2S$ (M+H)⁺: 496,1; encontrado: 496,0.

Exemplo 139

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico

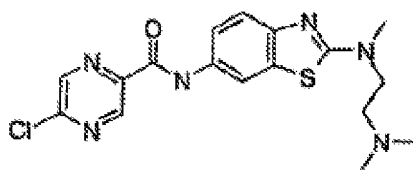


O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,12 g, 0,25 mmol) e ácido 2,5-dicloro-fenilborônico (0,057 g, 0,30 mmol), para fornecer 0,098 g (79%). LC/MS, Tempo de retenção = 5,29 min; (m/z): calcd para $C_{25}H_{24}Cl_2N_4OS$: 499,5; encontrado: 499,0.

Exemplo 140

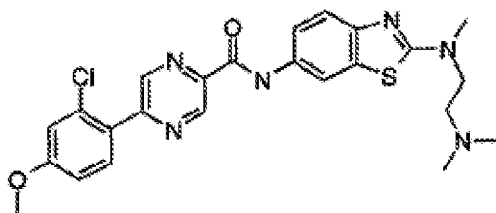
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 5-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Passo 1. {2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico



O composto do título é preparado essencialmente seguindo o procedimento do Método C, usando ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (Kiener, A.; Roduit, J.-P.; Tschech, A.; Tinschert, A.; Heinzmann, K. Synlett 1994, 814-16), (0,096 g, 1,20 mmol), cloreto de oxalilo (0,35 mL, 3,99 mmol) e N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzotiazole-2,6-diamina (0,20 g, 0,80 mmol) para fornecer 0,21 g (67%). MS (m/z): calcd para C₁₇H₁₉ClN₆OS (M+H)⁺: 391,9; encontrado: 391,2.

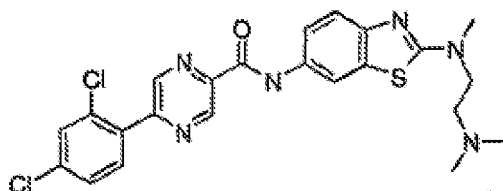
Passo 2. {2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-(2-cloro-4-metoxi-bifenil)-pirazina-2-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (0,10 g, 0,26 mmol) e ácido 2-cloro-4-metoxi-fenilborónico (0,057 g, 0,31 mmol), para fornecer 0,062 g (48%). LC/MS, Tempo de retenção = 4,89 min; (m/z): calcd para $C_{24}H_{25}ClN_6O_2S$: 497,0; encontrado: 499,0.

Exemplo 141

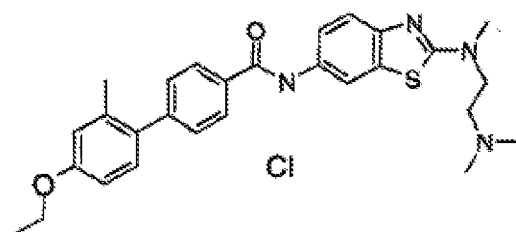
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-(2,4-dicloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (0,077 g, 0,20 mmol) e ácido 2,4-dicloro-fenilborónico (0,045 g, 0,24 mmol), para fornecer o produto. LC/MS, Tempo de retenção = 5,12 min; (m/z): calcd para $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_2S$: 501,4; encontrado: 501,0.

Exemplo 142

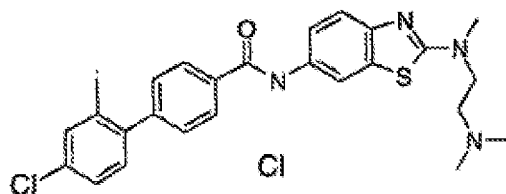
Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-metil-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,40 g, 0,83 mmol) e ácido 2-metil-4-etoxil-fenilborônico (0,18 g, 0,10 mmol), para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico (0,32 g, 76%). O material é dissolvido em EtOH, tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,65 mL), concentrado e recristalizado de i-PrOH/Heptano para fornecer 0,30 g (92%) como o sal cloridrato. LC/MS, Tempo de retenção = 5,40 min; (m/z): calcd para $C_{28}H_{32}N_4O_2S$ (M+H)⁺: 489,7; encontrado: 489,0.

Exemplo 143

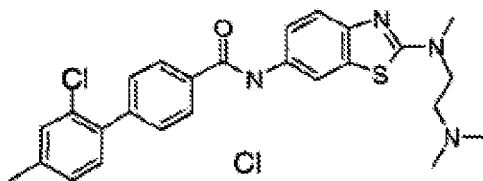
Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,40 g, 0,83 mmol) e ácido 2-metil-4-etoxifenilborônico (0,17 g, 0,10 mmol), para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (0,13 g, 0,27 mmol, 33%). O material é dissolvido em EtOH, tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,65 mL), concentrado e recristalizado de EtOH/Heptano para fornecer 0,13 g (93%) como o sal cloridrato. LC/MS, Tempo de retenção = 5,08 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{27}ClN_4OS$ (M+H)⁺: 479,4; encontrado: 479,0.

Exemplo 144

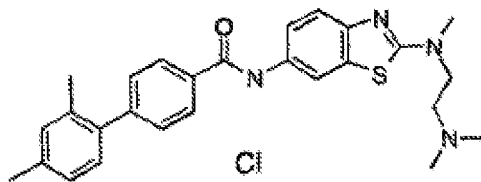
Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico



O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,40 g, 0,83 mmol) e ácido 2-cloro-4-metil-fenilborónico (0,17 g, 0,10 mmol), para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico (0,21 g, 0,44 mmol, 53%). O material é dissolvido em EtOH, tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,44 mL), concentrado e recristalizado de EtOH/Heptano para fornecer 0,20 g (88%) como o sal cloridrato. LC/MS, Tempo de retenção = 5,04 min; (m/z): calcd para $C_{26}H_{27}ClN_4OS$ (M+H)⁺: 479,4; encontrado: 479,0.

Exemplo 145

Preparação do cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico

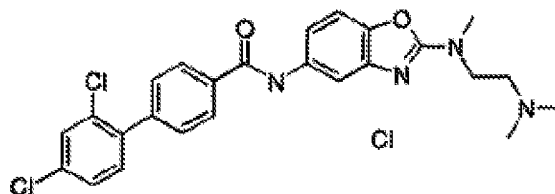


O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-4-iodo-benzamida (0,40 g, 0,83 mmol) e ácido 2,4-dimetil-fenilborónico (0,25 g, 1,67 mmol), para fornecer {2-[(2-

dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico (0,25 g, 66%). O material é dissolvido em EtOH, tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,55 mL), concentrado e recristalizado de EtOH/Heptano para fornecer o sal cloridrato. LC/MS, Tempo de retenção = 5,03 min; (m/z): calcd para $C_{27}H_{30}N_4OS$ (M+H)⁺: 459,4; encontrado: 459,2.

Exemplo 146

Sal cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico

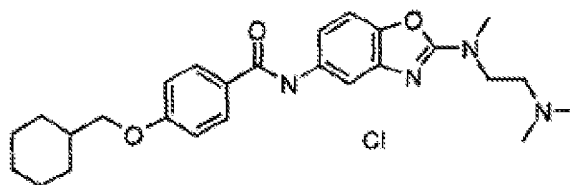


O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,40 g, 1,71 mmol), e ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (0,59 g, 2,22 mmol) para fornecer {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (0,64 g, 77%). O material preparado (0,23 g, 0,473 mmol) é dissolvido em EtOH e tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,45 mL). A reacção é refluxada e o sal cloridrato é isolado por centrifugação

depois de precipitação com heptano como um sólido branco (0,18 g, 0,347 mmol, 73%). LC/MS (m/z): calcd para $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_2$ HCl (M+H)⁺: 483,4; encontrado: 483,3.

Exemplo 147

Sal cloridrato da 4-ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetil-amino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida



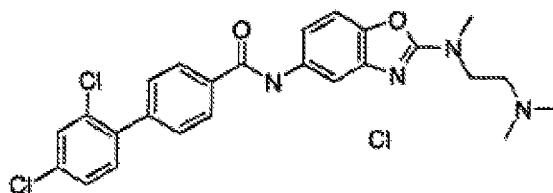
O composto do título é preparado seguindo um procedimento análogo ao do Exemplo 113, Passo 1, usando N²-(2-dimetilamino-etil)-N²-metil-benzooxazole-2,5-diamina (0,12 g, 0,525 mmol), e ácido 4-ciclo-hexilmetoxi-benzóico (0,16 g, 0,683 mmol) para fornecer 4-ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida (0,18 g, 76%). O material é dissolvido em EtOH e tratado com HCl a 1,0M em EtOH (0,40 mL) para fornecer o sal cloridrato (0,11 g, 43%). LC/MS (m/z): calcd para $C_{26}H_{34}N_4O_3$ HCl (M+H)⁺: 451,4; encontrado: 451,2.

Os compostos que se seguem, Exemplos 148 até 159, são preparados de acordo com o procedimento delineado no

Método Geral B utilizando amina apropriada e componentes ácidos correspondentes.

Exemplo 148

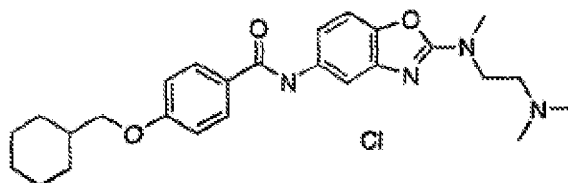
Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR (5,08 min); (m/z): calcd para $C_{25}H_{24}N_4O_2$ (M+H)⁺: 483,4; encontrado: 483,3.

Exemplo 149

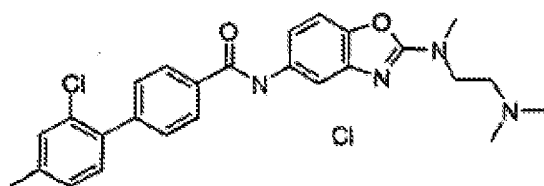
Cloridrato da 4-ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida



LC/MS: TR 4,99 min); (m/z): calcd para $C_{26}H_{34}N_4O_3$ (M+H)⁺: 451,6; encontrado: 451,2.

Exemplo 150

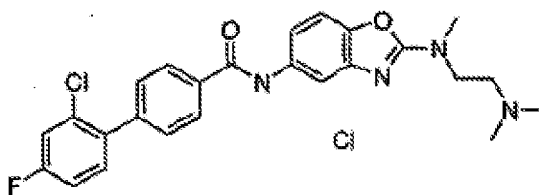
Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR 4,76 min); (m/z): calcd para $C_{26}H_{27}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: 462,9; encontrado: 463,0.

Exemplo 151

Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



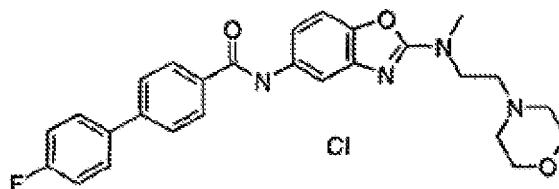
LC/MS: TR 4,55 min); (m/z): calcd para $C_{25}H_{24}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺: 466,9; encontrado: 467,0.

Exemplo 152

Cloridrato da {2-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

PE1828177

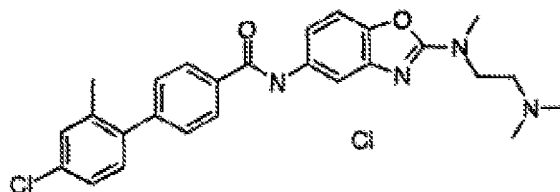
- 213 -



LC/MS: TR 4,41 min); (m/z): calcd para $C_{27}H_{27}FN_4O_3$ (M+H)⁺: 475,5; encontrado: 475,0.

Exemplo 153

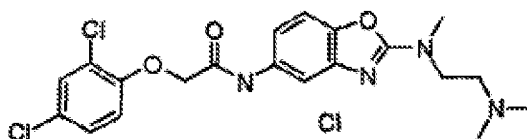
Cloridrato da {2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR 4,88 min); (m/z): calcd para $C_{26}H_{27}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: 463,9; encontrado: 463,0.

Exemplo 154

Cloridrato da 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-acetamida



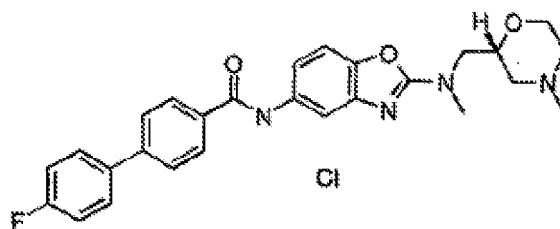
PE1828177

- 214 -

LC/MS: TR 4,18 min); (m/z): calcd para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3$ (M+H)⁺: 437,3; encontrado: 437,0.

Exemplo 155

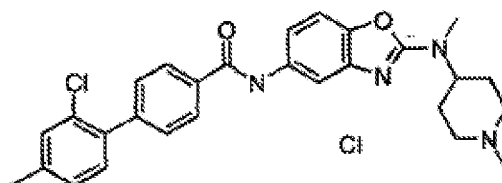
Cloridrato da {2-[metil-((R)-4-metil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR 4,41 min); (m/z): calcd para $C_{27}H_{27}FN_4O_3$ (M+H)⁺: 475,5; encontrado: 475,0.

Exemplo 156

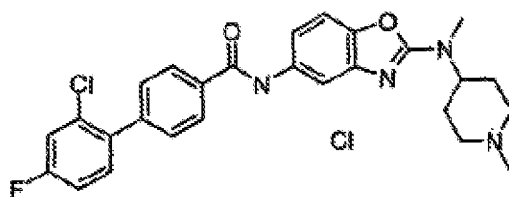
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR 4,89 min); (m/z): calcd para $C_{28}H_{29}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: 489,0; encontrado: 489,0.

Exemplo 157

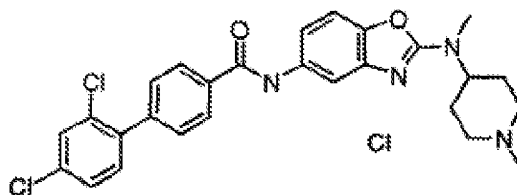
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR 4,81 min); (m/z): calcd para $C_{27}H_{26}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺: 492,9; encontrado: 493,0.

Exemplo 158

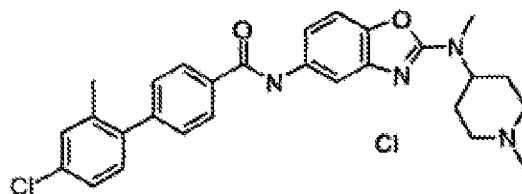
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR 4,91 min); (m/z): calcd para $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$ (M+H)⁺: 509,4; encontrado: 509,0.

Exemplo 159

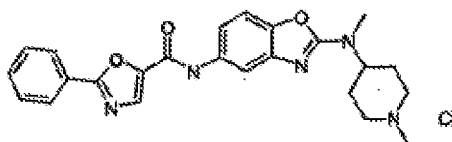
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico



LC/MS: TR 4,98 min); (m/z): calcd para $C_{28}H_{29}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: 489,0; encontrado: 489,0.

Exemplo 160

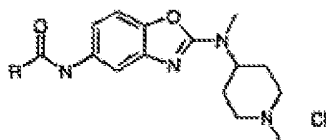
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2-fenil-oxazole-5-carboxílico



Combinar ácido 2-fenil-oxazole-5-carboxílico (34 mg, 0,18 mmol), TBTU (58 mg, 0,18 mmol), e N²-Metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (0,40 g, 0,15 mmol) em acetonitrilo (3,0 mL) e agitar a 60°C em um tubo selado durante a noite. Arrefecer a reação à temperatura ambiente e adicionar água (1,0 mL) e pôr a mistura em um cartucho de SCX (previamente condicionado com MeOH). Lavar com acetona (3 x 3,0 mL) impurezas não básicas e depois com MeOH (3 x 3,0 mL). Eluição com uma solução 2N de NH₃ em MeOH (4,0 mL) e concentrar para fornecer o composto do título (65 mg, 100%). LC/MS: TR 4,79 min., espectro de massa (m/z) calcd encontrado (M+H)⁺: 432,2. O material é dissolvido em MeOH e tratado com HCl a 2M em

éter (2.0 mL). O solvente orgânico é removido *in vacuo* e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 70 mg (100%) do sal cloridrato.

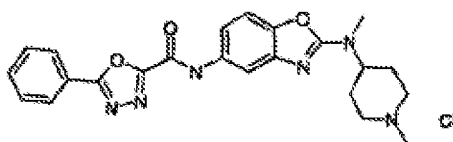
Os compostos que se seguem foram preparados de acordo com o procedimento descrito no **Exemplo 160**.



Ex.	R	Nome	Encontrado para (M+H) ⁺	TR, min.
161		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4-metil-2-fenil-tiazole-5-carboxílico	462,2	4,91
162		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazole-5-carboxílico	496,2	5,45
163		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 3-fenil-isoxazole-5-carboxílico	432,2	4,71
164		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-fenil-isoxazole-3-carboxílico	432,2	4,88
165		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-fenil-tiofeno-2-carboxílico	447,2	5,19

Exemplo 166

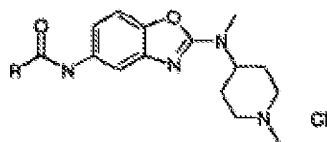
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-fenil-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxílico



Adicionar gota a gota AlMe_3 a 2N em hexanos (0,3 mL, 0,6 mmol) a uma solução de e N^2 -Metil- N^2 -(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (46 mg, 0,176 mmol) em CH_2Cl_2 (5,0 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 15 min. Depois, adicionar gota a gota uma solução de éster metílico do ácido 5-Fenil-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxílico (37 mg, 0,181 mmol) em CH_2Cl_2 (2,5 mL). Agitar a reação à temperatura ambiente durante a noite. Adicionar gota a gota uma mistura 9:1 de CH_2Cl_2 -MeOH (5,0 mL) e depois uma solução de HCl a 0,5N (2,0 mL). A mistura é purificada usando um cartucho SCX (previamente condicionado com MeOH). Lavar com acetona (3 x 3,0 mL) as impurezas não básicas e depois com MeOH (3 x 3,0 mL). Eluição com uma solução 2N de NH_3 em MeOH (4,0 mL) e concentrar para fornecer o composto do título (56 mg, 74%). LC/MS, TR = 4,33 min., espectro de massa (m/z) encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$: 433,2. O material é dissolvido em MeOH e tratado com HCl a 2M em éter (2,0 mL). O solvente orgânico é removido *in vacuo*

e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 67 mg (100%) do sal cloridrato.

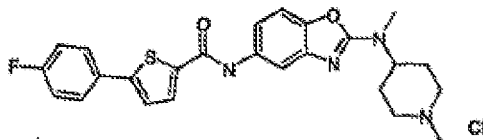
Os compostos que se seguem foram preparados de acordo com o procedimento descrito no **Exemplo 166**.



Ex.	R	Nome	Encontrado para (M+H) ⁺	TR, min.
167		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazole-2-carboxílico	467,2	4,87
168		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-metil-4-fenil-oxazole-2-carboxílico	446,2	4,95
169		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-fenil-oxazole-2-carboxílico	432,2	4,67

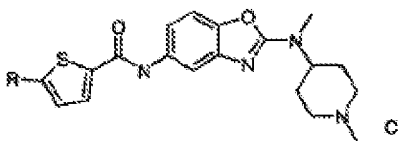
Exemplo 170

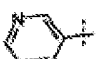
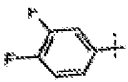
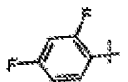
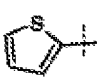
Cloridrato da {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-fluorofenil)-tiofeno-2-carboxílico



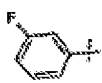
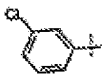
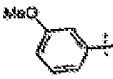
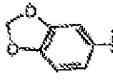
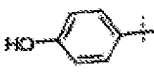
Adicionar ácido 4-fluorofenilborónico (25 mg, 0,18 mmol), {2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (67 mg, 0,15 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito no **Exemplo 160**) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,036 mmol) em uma mistura 2:1 de DME:EtOH (2,0 mL) uma 2N solução de carbonato de sódio (0,15 mL). Desgaseificar com azoto e aquecer em um tubo selado a 90°C durante a noite. Arrefecer a mistura e filtrar através de Celite. Concentrar e purificar em um cartucho SCX como no método X. O composto é purificado por HPLC para fornecer 54 mg (77%). LC/MS, TR = 5,31 min., espectro de massa (m/z) encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$: 465,2. O material é dissolvido em MeOH e tratado com HCl a 2M em éter (2,0 mL). O sovente orgânico é removido *in vacuo* e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 60 mg (100%) do sal cloridrato.

Os compostos que se seguem foram preparados de acordo com o procedimento descrito no **Exemplo 170** com o ácido borónico correspondente.



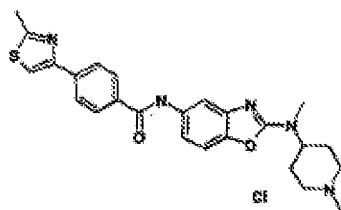
Ex.	R	Nome	Encontrado para (M+H) ⁺	TR, min.
171		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-cloro-fenil-tiofeno-2-carboxílico	481,2	5,63
172		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	477,2	5,04
173		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-piridin-4-il-tiofeno-2-carboxílico	448,2	3,02
174		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-piridin-3-il-tiofeno-2-carboxílico	448,2	3,53
175		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	483,2	5,37
176		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	483,2	5,32
177		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido [2,2']bitiofenil-5-carboxílico	453,2	5,02
178		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido [2,3']bitiofenil-5-carboxílico	453,2	4,93
179		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-p-tolil-tiofeno-2-carboxílico	461,2	5,52

(continuação)

Ex.	R	Nome	Encontrado para (M+H) ⁺	TR, min.
180		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3-fluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	465,2	5,24
181		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	481,2	5,58
182		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	477,2	5,16
183		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofeno-2-carboxílico	491,2	4,99
184		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-hidroxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	463,2	4,23
185		{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5'-cloro-[2,2']bitiofenil-5-carboxílico	487,1	5,68

Exemplo 186

N-{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-4-(2-metil-tiazol-4-il)-benzamida

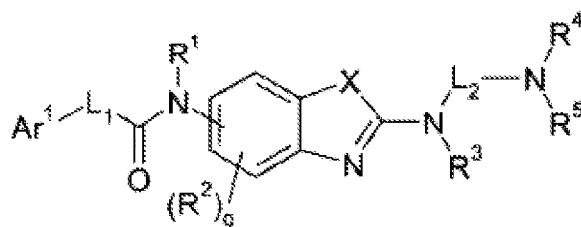


Combinar ácido 4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzóico (55 mg, 0,251 mmol), TBTU (74 mg, 0,232 mmol), e N²-Metil-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-benzooxazole-2,5-diamina (46 mg, 0,177 mmol) em DMF (1,0 mL) e agitar à temperatura ambiente. Adicionar acetona (2,0 mL) and pôr a mistura em um cartucho (previamente condicionado com MeOH). Lavar com acetona (3 x 3,0 mL) as impurezas não básicas e depois com MeOH (3 x 3,0 mL). Eluição com uma 2N solução de NH₃ em MeOH (4,0 mL) e concentrar para fornecer o composto do título (87 mg, 100%). LC/MS, TR = 4,45 min., espectro de massa (m/z) encontrado (M+H)⁺: 462,2. O material é dissolvido em MeOH e tratado com HCl a 2M em éter (2,0 mL). O solvente orgânico é removido *in vacuo* e o precipitado resultante é recolhido para fornecer 96 mg do sal cloridrato.

Lisboa, 16 de Outubro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula I



em que:

X é O, ou S;

q é 0 ou 1 para R² excepto hidrogénio

Ar¹ é um grupo cíclico opcionalmente substituído por um até quatro grupos independentemente seleccionados do C₁-C₈alquilo, C₂-C₄alcenilo, C₂-C₄alcinilo, hidroxilo, C₁-C₈alcoxi, fenilo, arilo,

-O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico, heteroarilo, cicloalquilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquil-heteroarilo, C₁-C₄alquil-O-arilo, C₁-C₄alquil-O-heteroarilo, C₁-C₄alquil-O-heterocíclico, C₁-C₄alquilocicloalquilo, ciano, -(CH₂)ₙNR⁶R⁶', C₁-C₄ halogenoalquilo, C₁-C₄halogenoalcoxi, halogénio, (CH₂)ₙCOR⁶, (CH₂)ₙNR⁶SO₂R⁶', -(CH₂)ₙC(O)NR⁶R⁶', heterocíclico, e C₁-C₄alquil-heterocíclico; em que o substituinte cicloalquilo, fenilo, arilo, heteroarilo e heterocíclico é cada um opcionalmente substituído por um até três grupos independentemente seleccionados do hidroxilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₄alcoxialquilo, C₁-C₄halogenoalcoxi, C₁-C₄alquilo, halogénio, C₁-C₄halogenoalquilo, nitro, ciano, amino, carboxa-

mido, fenilo, arilo, alquil-heterocíclico, heterocíclico, e oxo;

L₁ é uma ligação, ou um ligante bivalente seleccionado do C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alcenilo, e -OC₁-C₆alquilo;

R¹ é seleccionado do hidrogénio, C₁-C₄alquilo e C₁-C₄alquilcicloalquilo;

R² é independentemente seleccionado do hidrogénio, halogénio, C₁-C₄halogenoalquilo, C₁-C₄alquilo, e C₁-C₄alcoxi;

R³ é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alcenilo, C₃-C₈cicloalquilo, arilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquilcicloalquilo, heterocíclico e C₁-C₄alquil-heterocíclico; e em que R³ e L₂ podem combinar-se juntos e com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados para formar um heterociclo de 5 até 7 membros não aromático que contem azoto que opcionalmente contem um até três substituintes independentemente seleccionados do oxo, hidroxilo, ciano, C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alcenilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquilcicloalquilo, C₁-C₄alquil-heterocíclico, halogénio, C₀-C₄alquilNR⁶R^{6'}, (CH₂)_nNSO₂C₁-C₄alquilo, (CH₂)_nNSO₂fenilo, (CH₂)_nNSO₂arilo, -C(O)C₁-C₄alquilo, e -C(O)OC₁-C₄alquilo;

L₂ é um ligante bivalente seleccionado do grupo que consiste em C₂-C₄alquilo, fenilo, arilo, C₂-C₃alquilarilo, heterocíclico, heteroarilo, C₂-C₃alquil-heteroarilo e C₂-C₃alquil-heterocíclico; cada R⁴ e R⁵ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alcenilo, C₃-C₈cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C₁-C₄alquilarilo, C₁-C₄alquil-heteroarilo, C₁-C₄alquilcicloalquilo, (CH₂)_nC(O)C₁-C₄alquilo, CONR⁶R^{6'}, SO₂R⁶, heterocíclico,

co, e C₁-C₄alquil-heterocíclico; em que cada um dos grupos ou subgrupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo, ou heterocíclico é opcionalmente substituído por um até três grupos independentemente seleccionados do C₁-C₈alquilo, C₂-C₈alcenilo, fenilo, C₁-C₈ halogenoalquilo, halogénio, hidroxilo, -OC₁-C₈halogenoalquilo, e alquilarilo; e em que R⁴ e R⁵ opcionalmente combinam-se juntos e com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados para formar um heterociclo de 5 até 7 membros opcionalmente substituído que contem azoto; ou um ou ambos R⁴ e R⁵ opcionalmente combinam-se com L₂ em uma posição α , β , γ , ou δ ao átomo de azoto de NR⁴R⁵ para formar um heterociclo de 5 até 7 membros que contem azoto, cada heterociclo que contem azoto que opcionalmente possui um até três substituintes independentemente seleccionados do oxo, hidroxilo, ciano, C₁-C₄alquilo, C₂-C₄alcenilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₁-C₄alquilcicloalquilo, halogénio, (CH₂)_nNSO₂C₁-C₄alquilo, (CH₂)_nNSO₂fenilo, -C(O)C₁-C₄alquilo, ou -C(O)OC₁-C₄alquilo e C₀-C₄alquilNR⁶R^{6'};

R⁶ e R^{6'} são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₄alquilo, fenilo, arilo, C₁-C₄alquilarilo, ou C₁-C₄alquilcicloalquilo; ou R⁶ e R^{6'} combinam-se para formar um heterociclo de 5 até 7 membros opcionalmente substituído que contem azoto;

m é um número inteiro desde 1 até 4; e n é um número inteiro desde 0 até 4; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato, enantiómero, diastereómero ou mistura de ou diastereómeros.

2. Um composto de acordo com a Reivindicação

1, em que Ar^1 é um grupo cíclico opcionalmente substituído seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, piridinilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, indazolilo e indolilo.

3. Um composto de acordo com as Reivindicações 1 ou 2, em que o grupo L^1 é uma ligação ou um ligante bivalente seleccionado do grupo que consiste em: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, fenilo, piridilo, pirimidilo e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

4. Um composto de acordo com as Reivindicações 1 ou 2, em que L^1 é $-\text{CH}=\text{CH}-$.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-4, em que X é um átomo de enxofre.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-4, em que X é O.

7. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-6, em que R^3 e L^2 combinam-se com o átomo de azoto para formar um piperidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, e morfolinilo opcionalmente substituído.

8. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, em que R^4 e R^5 são independentemente seleccionados do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquilo, C_1 -

C₆alquilamina, fenilo, benzilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, metilciclopropano e metilciclobutano.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, em que R⁴ e R⁵ combinam-se com L para formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído que contem azoto seleccionado do grupo que consiste em piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, e piperazinilo.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, em que R⁴ e R⁵ combinam-se para formar um grupo heterocíclico opcionalmente substituído que contem azoto seleccionado do grupo que consiste em piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, piridinilo, e imidazolidinilo.

11. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 seleccionado do grupo que consiste em:

{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzotiazol-6-
il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-
il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-metil-bifenil-4-carboxílico,

2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2',3'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
[2-(Metil-pirrolidin-3-ilmetil-amino)-benzotiazol-6-il]-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(1-Isopropil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(1-Etil-pirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
N-{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-4-fenoxi-benzamida,
{2-[(3-Dietilamino-propil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
6-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-nicotinamida,
4-Ciclo-hexil-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
N-{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-3-fenoxi-benzamida,
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-benzotiazol-6-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexiloxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
4-Ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
4-Butil-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
4-Ciclo-hexiloxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,

N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-
6-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,
6-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-
amino]-benzooxazol-5-il}-nicotinamida,
4-Ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-
amino]-benzotiazol-6-il}-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-cloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carbo-
xílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico,
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-
4-fenoxi-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-
amida do ácido bifenil-4-carboxílico,
4-Ciclo-hexilmetoxi-N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-
amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metilo-amino]-benzooxazol-5-il}-
amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
{2-[Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-benzooxazol-5-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
N-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-
4-isobutoxi-benzamida,
{2-[Metil-(4-metil-morfolin-2-ilmetil)-amino]-benzooxazol-
5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-
il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxí-
lico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-fenil-tiofeno-2-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
4-Butil-N-{2-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-benzamida,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido bifenil-4-carboxílico,

{2-[Metil(1-metil-piperidin-3-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-
amida do ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-
il}-amida do ácido 2'cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-
il}-amida do ácido 2'cloro-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-
il}-amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-
il}-amida do ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico,
3-(4-Fluoro-fenil)-N-{2-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-
ilmetil)-amino]-benzotiazol-6-il}-acrilamida,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-benzotiazol-6-il}-
amida do ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-
il}-amida do ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-tiofeno-2-carbo-
xílico,
{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-
il}-amida do ácido 5-(4-fluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxí-
lico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-p-tolil-tiofeno-2-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido [2,3']bitiofenil-5-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-(3-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiofeno-2-carboxílico, e

{2-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-benzooxazol-5-il}-amida do ácido 5'-cloro-[2,2']bitiofenil-5-carboxílico, ou um seu sal, solvato, enantiômero, diastereómero e mistura de diastereómeros farmaceuticamente aceitável.

12. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer uma Reivindicações 1-11 e um veículo e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

13. Uso de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-11 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de obesidade e Doenças Afins que incluem

diabetes mellitus, hiperglicemia, obesidade, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aterosclerose de artérias coronária, cerebrovascular e periférica, perturbações gastrointestinais que incluem úlcera péptica, esofagite, gastrite e duodenite, (que inclui essa induzida por H. piloros), ulcerações intestinais (que incluem doença inflamatória intestinal, colite ulcerosa, doença de Crohn e proctite) e ulcerações gastrointestinais, inflamação neurogénica das vias aéreas, que inclui tosse, asma, depressão, doenças da próstata por exemplo hiperplasia benigna da próstata, síndrome do intestino irritável e outros distúrbios que precisam de diminuição da mobilidade do intestino, retinopatia diabética, disfunção da bexiga neuropática, pressão intraocular elevada e glaucoma e síndrome de dumping com diarreia não específica.

Lisboa, 16 de Outubro de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0187834 A
- WO 0182925 A1
- WO 0121577A2 A2, Takeda
- WO 03035624 A
- WO 9532967 A
- US 03015769A1 W
- WO 2004011440 A
- WO 9727857 A
- WO 9728115 A
- WO 9728137 A
- WO 9727847 A
- WO 9728149 A
- WO 9719682 A
- WO 9720620 A
- WO 9720621 A
- WO 9720622 A
- WO 9720823 A
- WO 9738579 A, Glaxo
- WO 9710813 A
- WO 9603983 A1
- BE 847718

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- NAHON. *Crit Rev in Neurobiology*, 1994, vol. 8, 221-262
- SAITO et al. *Nature*, 1999, vol. 400, 265-269 [0004]
- HILL et al. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, 20125-20129
- HERVIEU et al. *Eur J Neuroscience*, 2000, vol. 12, 1194-1216
- HILL et al. *J Biol Chem*, 2001, vol. 276, 20125-20129
- SAILER et al. *Proc Nat Acad Sci*, 2001, vol. 98, 7554-7559
- QU et al. *Nature*, 1996, vol. 380, 243-247
- LUDWIG et al. *Am J Physiol*, 1998, vol. 274, E627-E633
- SHIMADA et al. *Nature*, 1998, vol. 396, 670-674
- LUDWIG et al. *J Clin Invest*, 2001, vol. 107, 379-386
- MARSH et al. *Proc Nat Acad Sci*, 2002, vol. 99, 3240-3245
- BLUET-PAJOT et al. *J Neuroendocrinol*, 1995, vol. 7, 297-303
- MURRAY et al. *J Neuroendocrinol*, 2000, vol. 12, 217-223
- MONZON et al. *Peptides*, 1999, vol. 20, 1517-1519
- P. STAHL et al. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use*. VCHA/Wiley-VCH, 2000
- S. M. BERGE et al. *Pharmaceutical Salts" Journal of Pharmaceutical Sciences*, January 1977, vol. 66 (1)
- March's Advanced Organic Chemistry. Wiley-Interscience Publishers, 2001, 935
- R.C. LAROCK. *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers, 1989, 411
- R.C. LAROCK. *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers, 1989, 972-97981
- T.W. GREEN ; P.G.M. WUTS. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Wiley-Interscience Publishers, 1991
- T.W. GREEN ; P.G.M. WUTS. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Wiley-Interscience Publishers, 1991, 309
- R. LOK et al. *Journal of Organic Chemistry*, 1996, vol. 61 (10), 3289-3297
- CHENG et al. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.*, 1973, vol. 22, 3099-3108
- LEFF ; DOUGAL. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1993, vol. 14, 110-112
- KIENER, A. ; RODUIT, J.-P. ; TSCHÉCH, A. ; TINSCHERT, A. ; HEINZMANN, K. *Synlett*, 1994, 814-16