

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

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/426 (2011.01) **C07C 237/40** (2011.01)
C07D 213/81 (2011.01) **C07D 213/82** (2011.01)
C07D 231/38 (2011.01) **C07D 233/90** (2011.01)
C07D 239/42 (2011.01) **C07D 263/48** (2011.01)
C07D 277/56 (2011.01) **C07D 409/12** (2011.01)
C07D 417/12 (2011.01)

(22) Data de pedido: **2000.04.12**

(30) Prioridade(s): **1999.04.15 US 129510 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.01.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.08.08**
207/2012

(73) Titular(es):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000 PRINCETON, NJ 08543-4000 US

(72) Inventor(es):

JOEL C. BARRISH US
JAGABANDHU DAS US
ARTHUR M. P. DOWEYKO US
PING CHEN US
DEREK J. NORRIS US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES CÍCLICOS DA PROTEÍNA TIROSINA CINASE**

(57) Resumo:

NOVOS COMPOSTOS CÍCLICOS E SAIS DOS MESMOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM TAIS COMPOSTOS, E MÉTODOS DE USO DE TAIS COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À PROTEÍNA TIROSINA CINASE TAIS COMO DISTÚRBIOS IMUNOLÓGICOS E ONCOLÓGICOS.

RESUMO**"INIBIDORES CÍCLICOS DA PROTEÍNA TIROSINA CINASE"**

Novos compostos cíclicos e sais dos mesmos, composições farmacêuticas que contêm tais compostos, e métodos de uso de tais compostos no tratamento de distúrbios associados à proteína tirosina cinase tais como distúrbios imunológicos e oncológicos.

DESCRIÇÃO

"INIBIDORES CÍCLICOS DA PROTEÍNA TIROSINA CINASE"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos cíclicos e sais dos mesmos, a métodos de utilização de tais compostos no tratamento de distúrbios associados à proteína tirosina cinase tais como distúrbios imunológicos e oncológicos, e a composições farmacêuticas contendo tais compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As proteínas tirosina cinase (PTKs) são enzimas que, em conjunto com ATP como substrato, fosforilam os resíduos de tirosina em péptidos e proteínas. Estas enzimas são elementos chaves na regulação da sinalização celular incluindo a proliferação celular e diferenciação celular. As PTKs compreendem, *inter alia*, tirasinas cinase receptoras (RPTKs), incluindo os membros da família cinase do factor de crescimento epidérmico (por exemplo, HER₁ e HER₂), factor do crescimento derivado de plaquetas (PDGF), e cinases que desempenham um papel na angiogénese (Tie-2 e KDR); e, além disso, tirosina cinases não receptoras, incluindo membros das famílias Syk, JAL e Src (por exemplo, Src, Fyn, Lyn, Lck e Blk) (veja-se, Bolen, J. B., Rowley, R. B., Spana, C., e Tsygankov, A. Y., "The src family of tyrosine protein kinases in hemopoietic signal transduction", FASEB J., 6, 3403-3409 (1992); Ullrich, A. and Schlessinger, J., "Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity", Cell, 61, 203-212 (1990); e Ihle, J. N., "The Janus protein tyrosine kinases in hematopoietic cytokine signaling", Sem. Immunol., 7, 247-

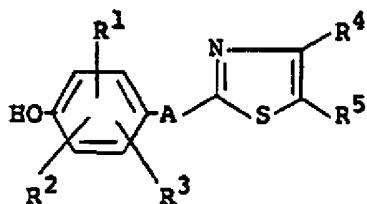
254(1995)).

O aumento da actividade das PTKs foi implicado numa variedade de doenças proliferativas malignas e não malignas. Além disso, as PTKs desempenham um papel central na regulação das células do sistema imune. Os inibidores de PTK podem assim ter um impacto numa ampla variedade de distúrbios oncológicos e imunológicos. Tais distúrbios podem ser melhorados pela inibição selectiva de uma certa PTK receptora ou não receptora, tal como Lck, ou devido à homologia entre as classes de PTK, mediante a inibição de mais do que uma PTK por um inibidor.

Uma PTK de interesse particular é Lck que é encontrada nas células T onde está envolvida na fosforilação dos substratos de proteínas chave. É necessária para uma sinalização receptor-antigénio produtiva e activação celular. Na ausência de actividade Lck, a cadeia zeta do receptor da célula T (TCR) não é fosforilada, a cinase ZAP-70 não é activada, e a mobilização de Ca^{2+} essencial para a activação da célula T não ocorre (veja-se Weiss, A. e Littman, D.R., "Signal transduction by lymphocyte antigen receptors", *Cell*, 76, 263-274 (1994); Iwashima, M., Irving, B.A., van Oers, N. S. C., Chan, A.C., and Weiss, A., "Sequential interactions of the TCR with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases", *Science*, 263, 1136-1139 (1994); e Chan, A.C., Dalton, M., Johnson, R., Kong, G. Wang, T., Thoma, R., e Kurosaki, T., "Activation of ZAP-70 kinases activity by phosphorylation of tyrosine 493 is required for lymphocyte antigen receptor function", *EMBO J.*, 14, 2499-2508 (1995)). Os inibidores de Lck são assim úteis no tratamento dos distúrbios mediados pelas células T, tais como doenças crónicas com um importante componente

da célula T, por exemplo, artrite reumatóide, esclerose múltipla e lúpus, assim como doenças agudas onde as células T são conhecidas por desempenhar um papel essencial, por exemplo, rejeição aguda de transplante e reacções de hipersensibilidade tipo retardada (DTH).

O documento EP 0 275 312 (A1) descreve um derivado de tiazol de fórmula geral



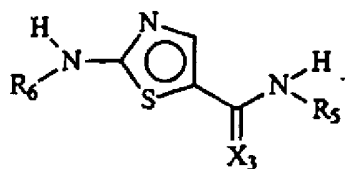
em que R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e cada é um grupo alquilo C_1-C_6 , R_3 é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 , R_2 e R_3 pode de maneira combinada formar um grupo $-(CH_2)_4-$, R_4 e R_5 são iguais ou diferentes e cada é um átomo de hidrogénio ou halogénio ou um alquilo C_1-C_{20} , fenilo, feniltio, alquiltio C_1-C_6 ou alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , nitro, alcoxi C_1-C_6 -carbonil- alcenilo C_2-C_6 , carboxi-alcenilo C_2-C_6 , carbazoilo, carboxilo, carboxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonil-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, piperidinocarbonilo, N,N-di(alquil C_1-C_6)-aminocarbonilo, N-fenilaminocarbonilo ou hidroxio-grupo alquilo C_1-C_6 , e A é um grupo imino, um átomo de oxigénio ou enxofre ou um sulfinilo, sulfonilo ou grupo alquileno C_1-C_6 , para a exclusão dos casos onde R_3 é um átomo de hidrogénio, R_4 é um alquilo C_1-C_6 ou grupo fenilo, R_5 é um átomo de hidrogénio e A é um grupo imino; e sais do mesmo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um composto de tiazol de fórmula II ou um sal do mesmo, a tal composto ou sal do mesmo para utilização no tratamento de distúrbio associado

a proteína tirosina cinase, e a uma composição farmacêutica que compreende pelo menos tal composto.

Compostos de fórmula II são definidos como se segue:



II

em que

X_3 é oxigénio ou enxofre;

R_5 é um grupo arilo que é substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo e halo;

R_6 é:

arilo ou heteroarilo que é substituído com Z_1 , Z_2 e um ou mais grupos Z_3 , em que

a) o dito arilo é substituído com pelo menos um grupo Z_3 onde Z_3 é $-Z_4-NZ_7Z_8$ onde Z_4 é uma ligação, Z_7 é hidrogénio ou alquilo, e Z_8 é alquilo heterociclo-substituído; ou

b) o dito heteroarilo é substituído com pelo menos um grupo Z_3 onde Z_3 é $-Z_4-NZ_7Z_8$ onde Z_4 é uma ligação, Z_7 é hidrogénio ou alquilo, e Z_8 é alquilo heterociclo-substituído; ou

c) o dito heteroarilo é substituído com pelo menos um grupo Z_3 onde Z_3 é alquilo;

Z_1 , Z_2 e Z_3 são, cada um, independentemente:

(1) hidrogénio ou Z_6 , onde Z_6 é (i) alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, cicloalcenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, ou heterocicloalquilo; (ii) um grupo (i) que é por si mesmo substituído por um ou mais do mesmo ou grupos

diferentes (i); ou (iii) um grupo (i) ou (ii) que é substituído por um ou mais dos seguintes grupos (2) a (16) da definição de Z_1 , Z_2 e Z_3 ;

- (2) $-\text{OH}$ ou $-\text{OZ}_6$;
- (3) $-\text{SH}$ ou $-\text{SZ}_6$;
- (4) $-\text{C}(\text{O})_q\text{H}$, $-\text{O}(\text{O})_q\text{Z}_6$, ou $-\text{O}-\text{C}(\text{O})_q\text{Z}_6$, onde q é 1 ou 2;
- (5) $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{Z}_6$; ou $\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{Z}_9)\text{Z}_6$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) $-\text{Z}_4-\text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (10) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_9-\text{Z}_5-\text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (11) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{10})\text{Z}_5-\text{Z}_6$;
- (12) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{10})-\text{Z}_5-\text{H}$;
- (13) oxo;
- (14) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_6$
- (15) quaisquer dois de Z_1 , Z_2 , e Z_3 podem ser juntos alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos aos quais são unidos; ou
- (16) quaisquer dois de Z_1 , Z_2 , e Z_3 podem ser juntos $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, onde r é 1 a 5, completando um anel saturado ou insaturado de 4 a 8 membros juntamente com os átomos aos quais são unidos;

Z_4 e Z_5 são, cada um, independentemente:

- (1) uma ligação simples;
- (2) $-\text{Z}_{11}-\text{S}(\text{O})_q-\text{Z}_{12}-$;
- (3) $-\text{Z}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{12}-$;
- (4) $-\text{Z}_{11}-\text{C}(\text{S})-\text{Z}_{12}-$;
- (5) $-\text{Z}_{11}-\text{O}-\text{Z}_{12}-$;
- (6) $-\text{Z}_{11}-\text{S}-\text{Z}_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12};$ ou

(8) $-Z-C(O)-O-Z_{12}-;$

Z_7, Z_8, Z_9 e Z_{10} :

(1) são, cada um, independentemente hidrogénio ou Z_6 ;

(2) Z_7 e Z_8 , ou Z_6 e Z_{10} , podem ser juntos alquilenos ou alcenilenos, completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos aos quais são unidos, cujo anel é substituído ou não substituído com Z_1, Z_2 e Z_3 ; ou

(3) Z_7 ou Z_8 , juntamente com Z_9 , podem ser alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos de azoto aos quais são unidos, cujo anel é substituído ou não substituído com Z_1, Z_2 e Z_3 ;

Z_{11} e Z_{12} são, cada um, independentemente:

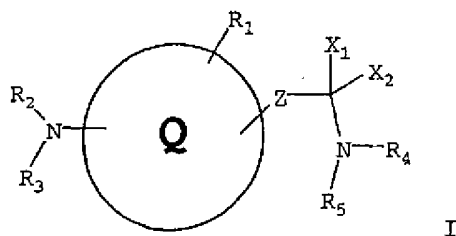
(1) uma ligação simples;

(2) alquilenos;

(3) alcenilenos; ou

(4) alcinilenos.

No presente documento são descritos também compostos cíclicos da seguinte fórmula I e sais do mesmo, para utilização como inibidores de proteína tirosina cinase:



onde

Q é:

(1) um anel de heteroarilo de 5 membros;

- (2) um anel de heteroarilo de 6 membros; ou
 - (3) um anel de arilo;
- opcionalmente substituído com um ou mais grupos R_1 ;

Z é:

- (1) um ligação simples;
- (2) $-R_{16}C=CH-$; ou
- (3) $-(CH_2)_m-$, onde m é de 1 a 2;

X, e X_2 são cada um hidrogénio, ou juntos formam $=O$ ou $=S$;

R_1 é:

- (1) hidrogénio ou R_6 ,
onde R_6 é alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, cicloalcenilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, ou heterocicloalquilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com Z_1 , Z_2 e um ou mais (preferivelmente, um ou dois) grupos Z_3 ;
- (2) $-OH$ ou $-OR_6$;
- (3) $-SH$ ou $-SR_6$;
- (4) $-C(O)_2H$, $-C(O)_qR_6$, ou $-O-C(O)_qR_6$, onde q é 1 ou 2;
- (5) $-SO_3H$ ou $-S(O)_qR_6$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) $-Z_4-NR_7R_8$;
- (10) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$;
- (11) $-Z_4-N(R_{12})-Z_5-R_6$;
- (12) $-P(O)(OR)_2$;

R_2 e R_3 são cada um independentemente:

- (1) hidrogénio ou R_6
- (2) $-Z_4-R_6$; ou

(3) $-Z_{13}-NR_7R_8$;

R_4 e R_5 :

(1) são cada um independentemente hidrogénio ou R_6

(2) $-Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$;

(3) $-N(R_9)Z_4R_6$; ou

(4) juntamente com o átomo de nitrogénio a qual eles são ligados completam um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 3 a 8 membros que é não substituído ou substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 , cujo anel heterocíclico pode opcionalmente ter se fundido a um anel de benzeno propriamente dito não substituído ou substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 ;

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} :

(1) são cada um independentemente hidrogénio ou R_6 ;

(2) R_7 e R_8 podem ser juntos alquilenos, alcenilenos ou heteroalquilo, completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros com o átomo de azoto a qual eles são ligados, em que o anel é não substituído ou substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 ; ou

(3) qualquer um de dois dos R_9 , R_{10} e R_{11} podem ser juntos alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos de azoto a qual eles são ligados, em que o anel é não substituído ou substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 ;

R_{13} é:

(1) ciano;

(2) nitro;

(3) $-NH_2$;

(4) $-NHO$ alquilo;

(5) $-OH$;

(6) $-NHO$ arilo;

- (7) -NHCOOalquilo ;
- (8) -NHCOOarilo ;
- (9) $\text{-NHSO}_2\text{alquilo}$;
- (10) $\text{-NHSO}_2\text{arilo}$;
- (11) arilo ;
- (12) heteroarilo ;
- (13) -Oalquilo ; ou
- (14) -Oarilo ;

R_{14} é:

- (1) -NO_2 ;
- (2) -COOalquilo ; ou
- (3) -COOarilo ;

R_{15} é:

- (1) hidrogénio ;
- (2) alquilo ;
- (3) arilo ;
- (4) arilalquilo ; ou
- (5) cicloalquilo ;

Z_1 , Z_2 e Z_3 são cada um independentemente:

- (1) hidrogénio ou Z_6 , onde Z_6 é (i) alquilo , alcenilo , alcinilo , cicloalquilo , $\text{cicloalquilalquilo}$, cicloalcenilo , $\text{cicloalcenilalquilo}$, arilo , aralquilo , alquilarilo , cicloalquilarilo , heterociclo , ou $\text{heterocicloalquilo}$; (ii) um grupo (i) que é por si mesmo substituído por um ou mais dos mesmos grupos de (i) ou diferentes; ou (iii) um grupo (i) ou (ii) que é substituído por um ou mais dos grupos que seguem de (2) a (16) da definição de Z_1 , Z_2 e Z_3 ;
- (2) -OH ou -OZ_6 ;
- (3) -SH ou -SZ_6 ;
- (4) $\text{-C(O)}_q\text{H}$, $\text{-C(O)}_q\text{Z}_6$, ou $\text{-O-C(O)}_q\text{Z}_6$;

- (5) $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{Z}_6$; ou $\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{Z}_9)\text{Z}_6$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) $-\text{Z}_4-\text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (10) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_9)-\text{Z}_5-\text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (11) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{10})-\text{Z}_5-\text{Z}_6$;
- (12) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{10})-\text{Z}_5-\text{H}$;
- (13) oxo;
- (14) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_6$;
- (15) quaisquer dois de Z_1 , Z_2 , e Z_3 podem ser juntos alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos a qual eles são ligados; ou
- (16) quaisquer dois de Z_1 , Z_2 , e Z_3 podem ser juntos $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, onde r é de 1 a 5, completando um anel saturado ou insaturado de 4 a 8 membros juntamente com os átomos a qual eles são ligados;

Z_4 e Z_5 são cada um independentemente:

- (1) uma ligação simples;
- (2) $-\text{Z}_{11}\text{S}(\text{O})_q-\text{Z}_{12}-$;
- (3) $-\text{Z}_{11}\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{12}-$;
- (4) $-\text{Z}_{11}\text{C}(\text{S})-\text{Z}_{12}-$;
- (5) $-\text{Z}_{11}\text{O}-\text{Z}_{12}-$;
- (6) $-\text{Z}_{11}\text{S}-\text{Z}_{12}-$;
- (7) $-\text{Z}_{11}\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{12}-$; ou
- (8) $-\text{Z}_{11}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{Z}_{12}-$

Z_7 , Z_8 , Z_9 e Z_{10} .

- (1) são cada um independentemente hidrogénio ou Z_6 ;
- (2) Z_7 e Z_8 , ou Z_6 e Z_{10} , podem ser juntos alquilenos ou alcenilenos, completando um anel saturado ou

insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos a qual eles são ligados, cujo anel é não substituído ou substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 ; ou

(3) Z_7 ou Z_8 , juntamente com Z_9 , podem ser alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos de azoto a qual eles são ligados, em que o anel é não substituído ou substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 ;

Z_{11} e Z_{12} são cada um independentemente:

- (1) uma ligação simples;
- (2) alquilenos;
- (3) alcenilenos; ou
- (4) alcinilenos; e

Z_{13} é:

- (1) uma ligação simples;
- (2) $-Z_{11}S(O)_q-Z_{12}-$;
- (3) $-Z_{11}C(O)-Z_{12}-$;
- (4) $-Z_{11}C(S)-Z_{12}-$;
- (5) $-Z_{11}O-Z_{12}-$;
- (6) $-Z_{11}S-Z_{12}-$;
- (7) $-Z_{11}O-C(O)-Z_{12}-$;
- (8) $-Z_{11}C(O)-O-Z_{12}-$;
- (9) $-C(NR_{13})-$;
- (10) $-C(CHR_{14})-$; ou
- (11) $-C(C(R_{14})_2)-$.

Compostos dentro da fórmula I incluem os compostos inventivos de fórmula II e sais dos mesmos; os compostos de fórmula I, excepto os compostos inventivos de fórmula II e sais dos mesmos, são descritos para propósitos ilustrativos somente (não de acordo com a invenção).

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

O que segue são as definições dos termos utilizados neste relatório descritivo. A definição inicial fornecida para um grupo ou termo no presente documento aplica-se a esse grupo ou termo em todo o presente relatório descritivo, individualmente ou como parte de um outro grupo, a não ser que seja indicado de outra maneira.

Os termos "alq" ou "alquilo" referem-se a grupos de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que tem de 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono. A expressão "alquilo de cadeia curta" refere-se a grupos de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

O termo "alcenilo" refere-se a grupos de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada de 2 a 10, preferivelmente de 2 a 4, átomos de carbono que têm pelo menos uma ligação dupla. Onde um grupo de alcenilo for ligado a um átomo de azoto, é preferível que tal grupo não seja ligado directamente através de um carbono que carrega uma ligação dupla.

O termo "alcinilo" refere-se a grupos de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada de 2 a 10, preferivelmente de 2 a 4, átomos de carbono que têm pelo menos uma ligação tripla. Onde um grupo de alcinilo é ligado a um átomo de azoto, é preferível que tal grupo não seja ligado directamente através de um carbono que carrega uma ligação tripla.

O termo "alquileno" refere-se a uma ponte de cadeia linear de 1 a 5 átomos de carbono conectados por ligações simples (por exemplo, $-(CH_2)_x-$ em que x é de 1 a 5), que podem ser substituídas com 1 a 3 grupos de alquilo de cadeia curta.

O termo "alcenileno" refere-se a uma ponte de cadeia

linear de 2 a 5 átomos de carbono que têm uma ou duas ligações duplas que é ligado por ligações simples e podem ser substituídas com 1 a 3 grupos de alquilo de cadeia curta. Grupos de alcenileno exemplares são $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}-$,

O termo "alcinileno" refere-se a uma ponte de cadeia linear de 2 a 5 átomos de carbono que possui uma ligação tripla na mesma, é ligada por ligações simples, e pode ser substituída com 1 a 3 grupos de alquilo de cadeia curta. Grupos de alcinileno exemplares são $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-$ e $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$.

Os termos "ar" ou "arilo" referem-se a grupos cíclicos aromáticos (por exemplo, sistemas de anel monocíclico de 6 membros, bicíclico de 10 membros ou tricíclico de 14 membros) que contêm de 6 a 14 átomos de carbono. Os grupos de arilo exemplares incluem fenilo, naftilo, bifenilo e antraceno.

Os termos "cicloalquilo" e "cicloalcenilo" referem-se a grupos de hidrocarboneto cíclicos de 3 a 12 átomos de carbono.

Os termos "halogéneo" e "halo" referem-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "anel insaturado" inclui anéis parcialmente insaturados e aromáticos.

Os termos "heterociclo", "heterocíclico" ou "heterociclo" referem-se a grupos cíclicos completamente saturados ou insaturados, incluindo aromáticos (isto é, "heteroarilo"), por exemplo, sistemas de anel monocíclicos

de 4 a 7 membros, bicíclicos de 7 a 11 membros ou tricíclicos de 10 a 15 membros, que possuem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel que contém átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico que contém um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de azoto, átomos de oxigénio e/ou átomos de enxofre, onde os heteroátomos de azoto e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e os heteroátomos de azoto podem opcionalmente ser quaternizados. O grupo heterocíclico pode ser ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou sistema de anel.

Os grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares incluem pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetraidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetraidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, e semelhantes.

Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo,

indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3- c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo ou furo[2,3-b]piridinil), diidroisoindolilo, diidroquinazolinilo (tal como 3,4-diidro-4-oxo-quinazolinilo), tetraidroquinolinilo e semelhantes.

Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo e semelhantes.

O termo "heteroarilo" refere-se a grupos heterocíclicos aromáticos.

Os grupos de heteroarilo exemplares incluem pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, triazinilo, e semelhantes.

Onde q é 1 ou 2, " $-C(O)_qH$ " denota $-C(O)-H$ ou $-C(O)-OH$; " $-C(O)_qR_6$ " ou " $-C(O)_qZ_6$ " denote, respectivamente, $-C(O)-R_6$ ou $-C(O)-OR_6$, ou $-C(O)-Z_6$ ou $-C(O)-OZ_6$; " $-O-C(O)_qR_6$ " ou " $-O-C(O)_qZ_6$ " denotam, respectivamente, $-O-C(O)-R_6$ ou $-O-C(O)-OR_6$, ou $-O-C(O)-Z_6$ ou $-O-C(O)-OZ_6$; e " $-S(O)_qR_6$ " ou " $-S(O)_qZ_6$ " denotam, respectivamente, $-SO-H_6$ ou $-SO_2-H_6$, ou $-SO-Z_6$ ou $-SO_2-Z_6$.

Os compostos da fórmula I podem se alguns casos formar sais que estão da mesma forma dentro do escopo desta invenção. Entende-se que referência a um composto da fórmula I no presente documento inclua a referência aos sais do mesmo, a não ser que seja indicado de outra maneira. O termo "sal(is)", como é utilizado no presente documento, significa sais ácidos e/ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicos e/ou orgânicos. Zwitterions (sais internos ou interiores) são incluídos dentro do termo

"sal(is)" como é utilizado no presente documento (e podem ser formados , por exemplo, onde os substituintes R compreendem uma porção de ácido tal como um grupo de carboxilo). Também estão incluídos no presente documento os sais de amónio quaternário tais como sais de alquilamónio. Os sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais sejam úteis, por exemplo, nas etapas de isolamento e purificação que podem ser utilizadas durante a preparação. Os sais dos compostos da fórmula I podem ser formados, por exemplo, mediante a reacção de um composto I com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, num meio tal como aquele em que o sal se precipita ou num meio aquoso seguido por liofilização.

Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos (tais como aqueles formados com ácido acético ou ácido trihaloacético, por exemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, glucoeptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos, bromidretos, hidroiometos, 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, 2-naftalenossulfonatos, nicotínatos, nitratos, oxalatos, pectínatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succínatos, sulfatos (tais como aqueles formados com ácido sulfúrico), sulfonatos (tais como aqueles aqui mencionados), tartratos, tiocianatos,

toluenos- sulfonatos, undecanoatos, e semelhantes.

Sais básicos exemplares (formados, por exemplo, onde os substituintes R compreendem uma porção ácida tal como um grupo de carboxil) incluem sais de amónio, sais de metal alcalino tais como sódio, lítio, e sais de potássio, sais de metal alcalino terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tais com benzatinas, dicicloexilaminas, hidrabaminas, N-metil-D-glucaminas, N- metil-D-glucamidas, t-butil aminas, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e semelhantes. Os grupos contendo azoto básicos podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquilo de cadeia curta (por exemplo, cloreto, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butil), sulfatos de dialquilo (por exemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamil), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearil), haletos de aralquilo (por exemplo, brometos de benzilo e fenetil), e outros.

Todos os estereoisómeros dos presentes compostos, tais como aqueles que podem existir devido aos carbonos assimétricos nos substituintes de R do composto da fórmula I, incluindo as formas enantioméricas e diastereoméricas são contemplados dentro do escopo desta invenção. Os estereoisómeros dos compostos da invenção podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isómeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros, ou outros seleccionados, estereoisómeros. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R como definido pelas IUPAC 1974 Recommendations.

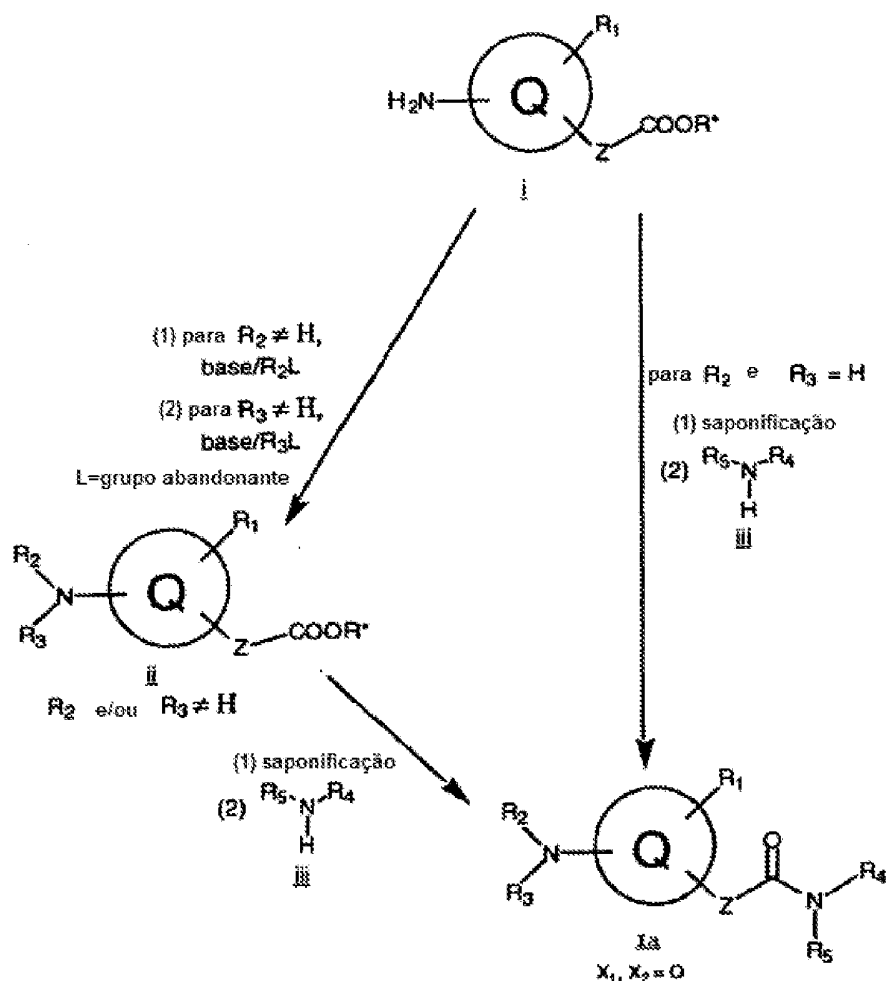
Em todo o relatório descritivo, os grupos e seus substituintes são seleccionados para fornecer porções e compostos estáveis.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

Os compostos de fórmula I podem ser preparados por métodos tais como aqueles ilustrados nos Esquemas de A a E e I a XI que seguem. Os solventes, temperaturas, pressões e outras condições de reacção podem facilmente ser seleccionados por uma pessoa de habilidade usual na especialidade. Os materiais de partida são comercialmente disponíveis ou facilmente preparados por uma pessoa de habilidade usual na especialidade. Os constituintes dos compostos são como definidos em outro lugar do relatório descritivo ou como especificamente definidos num esquema.

Os métodos descritos no presente documento podem ser levados a cabo com materiais de partida e/ou reagentes em solução ou como alternativa, onde for apropriado, com um ou mais materiais de partida ou reagentes ligados a um suporte sólido (veja-se (1) Thompson, L. A., Ellman, J. A., Chemical Reviews, 96, 555-600 (1996); (2) Terrett, N. K., Gardner, M. , Gordon, D. W. , Kobylecki, R. J., Steele, J., Tetrahedron, 51, 8135-8173 (1995); (3) Gallop, M. A. , Barrett, R. W., Dower, W. J. , Fodor, S. P. A., Gordon, E. M., Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1233-1251 (1994); (4) Gordon, E. M., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gallop, M. A., Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1385- 1401 (1994); (5) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hunnefeld, Lansky, A., Zechel, C., Angewandte Chemie International Edition in English, 35, 2288- 2337 (1996); (6) Balkenhohl, F. , von dem Bussche-Hunnefeld, Lansky, A., Zechel, C., Angewandte Chemie, 108, 2436-2487 (1996); e (7)

Sofia, M. J., *Drugs Discovery Today*, 1, 27-34 (1996)).

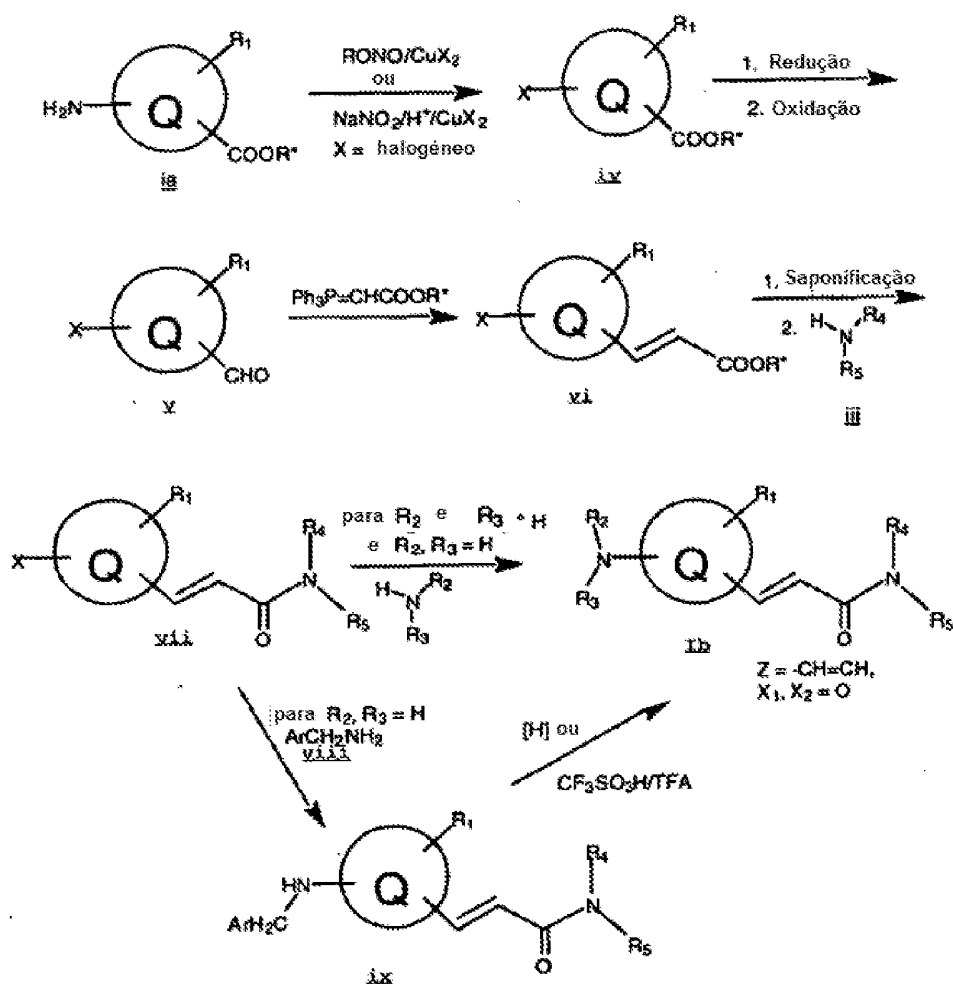
Esquema A

O Esquema A ilustra um método geral para a formação do composto Ia, que é um composto da fórmula I onde X_1 e X_2 juntos formam $=O$. Como é mostrado no Esquema A, o composto Ia onde R_2 e R_3 são hidrogénio pode ser formado por saponificação de i, (R^* é um grupo de protecção carboxilo tal como alquilo ou arilalquilo) seguido pela reacção com amina iii por métodos conhecidos na técnica. Como alternativa i pode ser feito reagir com R_2L , onde L é um grupo abandonante tal como halogéneo (por exemplo, em parcelas equimolares), opcionalmente seguido pela reacção com R_3L (por exemplo, em parcelas equimolares) para formar

ii. Da mesma forma como alternativa, i pode ser submetido à aminação redutiva utilizando o aldeído ou cetona apropriado para formar ii. O composto ii pode depois ser saponificado e feito reagir com amina iii, sob as condições conhecidas por aqueles qualificados na especialidade, para formar Ia onde R_2 e/ou R_3 são diferentes de hidrogénio.

Os métodos para a preparação dos substituintes preferidos nos compostos I são ilustrados nos Esquemas de I a XI que seguem.

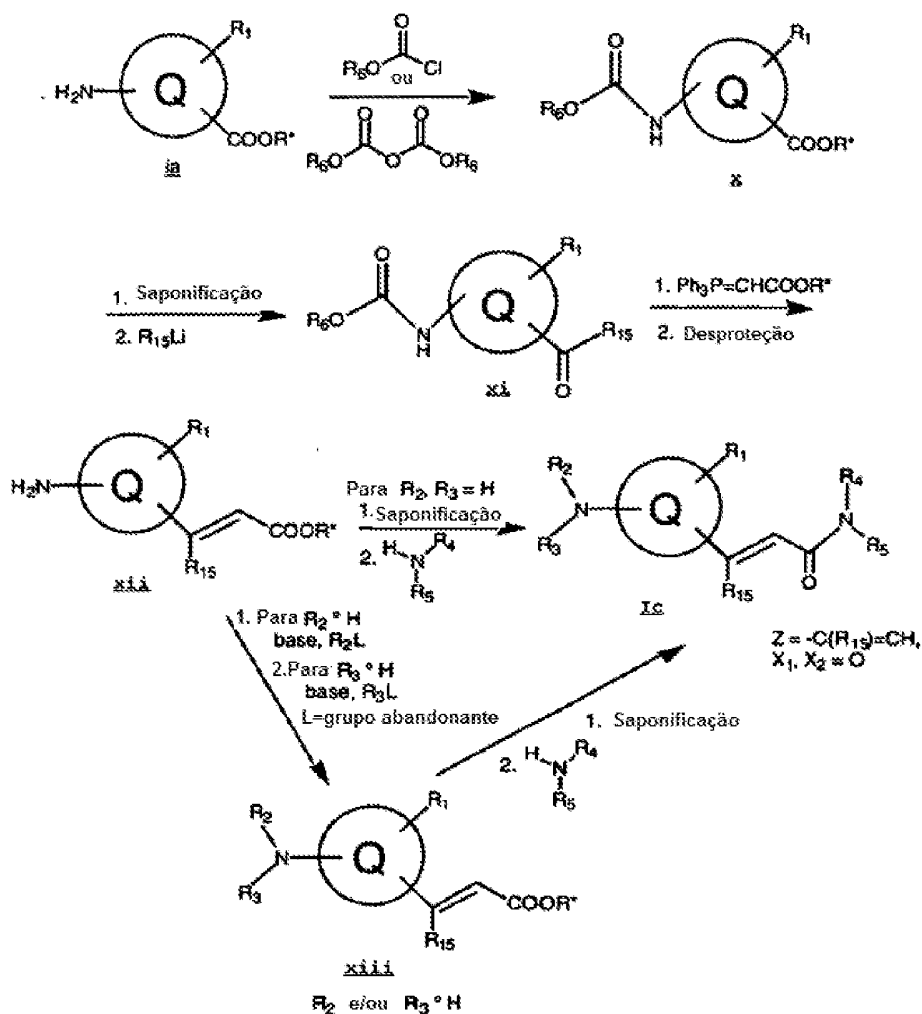
Esquema B



O Esquema B ilustra um método geral para a formação do

composto Ib, que é um composto de fórmula I onde Z é -CH=CH- e X₁ e X₂ juntos formam =O. Como é mostrado no Esquema B, um composto 2-halo vi pode ser preparado pela reacção de um composto de 2-amino apropriadamente substituído ia com haleto de cobre (ii) e um nitrito de alquilo tal como nitrito de *terc*-butilo num solvente aprótico tal como acetonitrilo para formar o composto 2-halo iv (veja-se J. Het. Chem. 22, 1621 (1985)). O composto iv pode ser reduzido com um agente de redução tal como boroidreto de sódio em etanol ou tetraidrofurano aquoso para formar um álcool, que pode ser oxidado com um agente de oxidação tal como clorocromato de piridínio ou dicromato de piridínio para formar o aldeído v. Pode fazer-se reagir o composto v com um acetato de alquil(trifenilfosforilideno) para formar o carboxilato vi. O composto vi pode ser saponificado e depois faz-se reagir com uma amina iii por métodos conhecidos por aqueles qualificados na especialidade para formar vii. O composto vii pode ser feito reagir com uma amina R₂R₃NH para formar Ib onde Z é -CH=CH- e X₁, X₂ juntos formam =O. Como alternativa, os compostos de fórmula Ib onde R₂ e R₃ são H, podem ser formados pela reacção do composto vii com uma benzil amina apropriadamente substituída tal como 4-metoxibenzil amina para formar o composto ix, que pode ser submetido a hidrogenólise ou tratado com um ácido tal como ácido trifluorometanossulfónico e ácido trifluoroacético na presença de anisol para formar Ib onde R₂ e R₃ são hidrogénio.

Os métodos para a preparação dos substituintes preferidos dos compostos I são ilustrados nos seguintes Esquemas de I a XI.

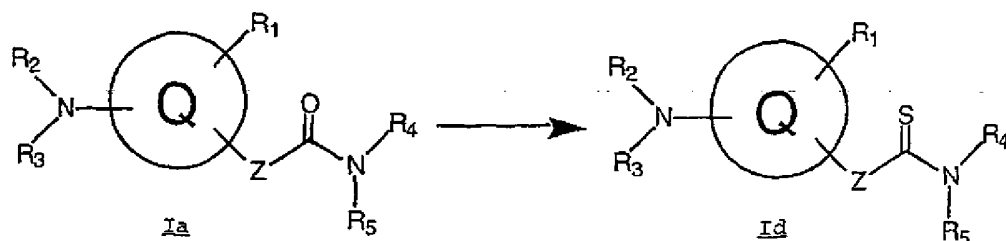
Esquema C

O Esquema C ilustra um método geral para a formação do composto **Ic**, que é um composto de fórmula I onde Z é $-R_{15}C=CH-$ e X_1 e X_2 juntos formam $=O$. Como é mostrado no Esquema C, um composto de 2-amino **ia** pode ser feito reagir com um cloroformiato ou dicarbonato para formar **x**, que pode ser saponificado e tratado com um reagente de organolítio para formar o composto **xi**. O composto **xi** pode ser feito reagir com um acetato de alquil(trifenilfosforilideno), seguido pela desprotecção do grupo de protecção de carbamato para formar **xii**. Como alternativa, o composto **Ic**

onde R_2 e R_3 são hidrogénio pode ser formado por saponificação de xii seguido pela reacção com uma amina R_4R_5NH por métodos conhecidos por aqueles qualificados na especialidade. Como alternativa, o composto xii pode ser feito reagir com R_2L onde L é um grupo abandonante tal como halogéneo (por exemplo, em parcelas equimolares), opcionalmente seguido pela reacção com R_3L (por exemplo, em parcelas equimolares) para formar xiii, que pode ser saponificado e feito reagir com uma amina R_4R_5NH por métodos conhecidos por aqueles qualificados na especialidade para formar Ia onde R_2 e/ou R_3 são diferentes de hidrogénio.

Os métodos para a preparação dos substituintes preferidos dos compostos I são ilustrados nos Esquemas de I a XI que seguem.

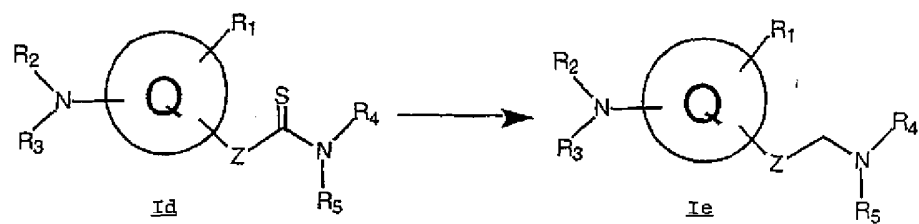
Esquema D



O Esquema D ilustra um método geral para a formação do composto Id, que é um composto da fórmula I onde X_1 e X_2 juntos formam $=S$. Os compostos da fórmula Ia obtidos no Esquema A podem ser convertidos na tioamida correspondente Id utilizando um reagente tal como o reagente de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-dissulfureto (veja-se Bull. Soe. Chim. Belg., 87, 223 (1978)).

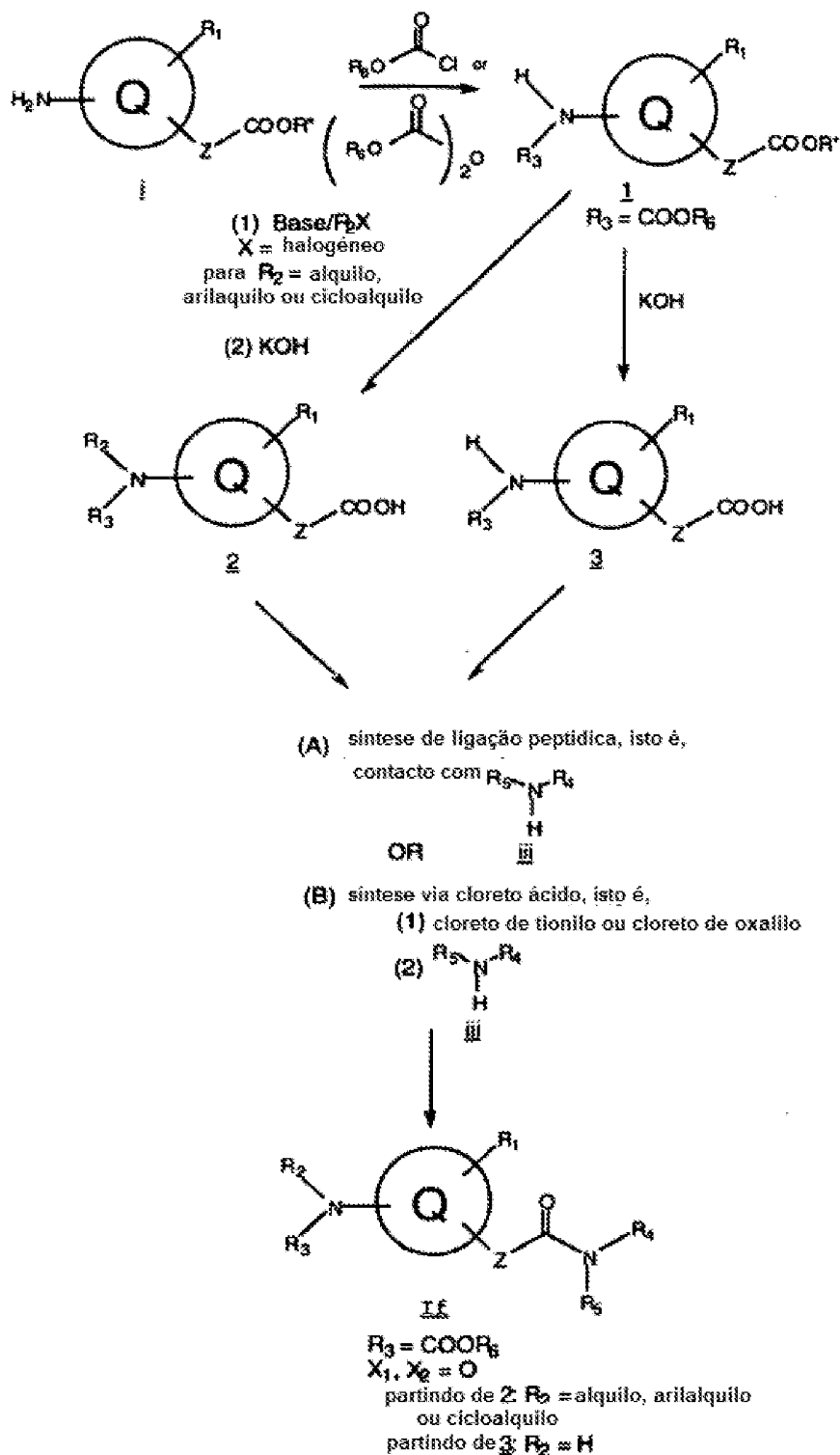
Os métodos para a preparação dos substituintes preferidos dos compostos I são ilustrados nos seguintes

Esquemas de I a XI.

Esquema E

O Esquema E ilustra um método geral para a formação do composto **Ie**, que é um composto da fórmula I onde X_1 e X_2 são cada um hidrogénio. Como é mostrado no Esquema E, o composto da fórmula **Id** obtido no Esquema D pode ser convertido na amina correspondente **Ie** mediante redução, por exemplo, pela reacção com níquel Raney.

Os métodos para a preparação dos substituintes preferidos dos compostos I são ilustrados nos Esquemas que seguem de I a XI.

Esquema I

Como é mostrado no Esquema I, o carboxilato i pode ser

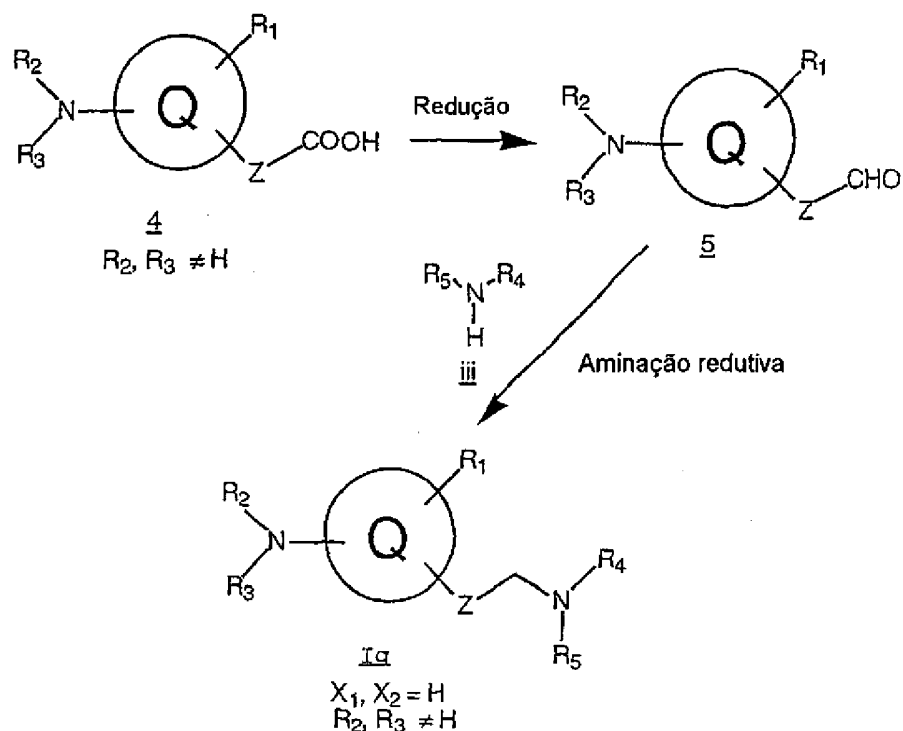
feito reagir com um cloroformiato ou dicarbonato para formar 1. O composto 1 pode ser tratado com uma base tal como hidreto de sódio, hexametildissilazido de sódio/potássio, ou diisopropilamida de lítio (LDA), e um agente de alquilação R_2X onde X é halogéneo e R , é preferivelmente alquilo, arilalquilo, ou cicloalquilalquilo, e depois saponificado com uma base aquosa tal como hidróxido de potássio para dar 2. Como alternativa, 1 pode ser submetido à aminação reductiva utilizando o aldeído ou cetona apropriado e saponificado com uma base aquosa tal como hidróxido de potássio para dar 2. O composto 1 pode, como alternativa, ser simplesmente saponificado com uma base aquosa tal como hidróxido de potássio para dar 3 onde R_2 é hidrogénio.

O ácido 2 pode ser feito reagir com uma amina iii utilizando as condições de reacção bem conhecidas na técnica para a síntese da ligação de péptido (veja-se, por exemplo, Bodanszky and Bodanszky, *The Practice of Peptide Chemistry*, Springer-Verlag, 1984; Bodanszky, *Principies of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, 1984) para dar o composto Id em que um composto da fórmula I onde X , e X_2 juntos formam $=O$, R_3 é $COOR_6$, e, visto que 2 é o material de partida, R_2 é preferivelmente alquilo, arilalquilo ou cicloalquilalquilo. Por exemplo, os reagentes que activam o grupo de carboxilo de 2 para a reacção com a amina iv incluem cloreto de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (cloreto BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfónio (reagente BOP), [0-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio]hexafluorofosfato (HATU), e carbodiimidas tais como dicicloexilcarbodiimida (DCC) ou 3-etil-3'-

(dimetilamino) propilcarbodiimida (EDCI) ou isoladamente ou em combinação com um hidroxibenzotriazol. Como alternativa, o intermediário de éster activado pode ser isolado e depois tratado com a amina apropriada iv num solvente não prótico tal como tetraidrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF) na presença de uma base, por exemplo, uma base orgânica tal como hexametildissilazido de sódio/potássio, trietilamina, diisopropiletilamina ou 1,8- diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), ou uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, potássio ou cézio ou hidreto de sódio ou potássio. Como alternativa, o haleto ácido de 2 pode ser preparado, por exemplo, pela reacção com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo, seguido pela reacção subsequente com amina iii para fornecer o composto If, que é um composto da fórmula I onde R_3 é COORE, X_1 e X_2 juntos formam =O, e R_2 é alquilo, arilalquilo ou cicloalquilalquilo.

Reacções similares como as utilizadas acima para a conversão de 2 a If podem ser usadas para converter de 3 a If onde R_3 é COORE, X_1 e X_2 juntos formam =O, e R_2 é hidrogénio.

Esquema II

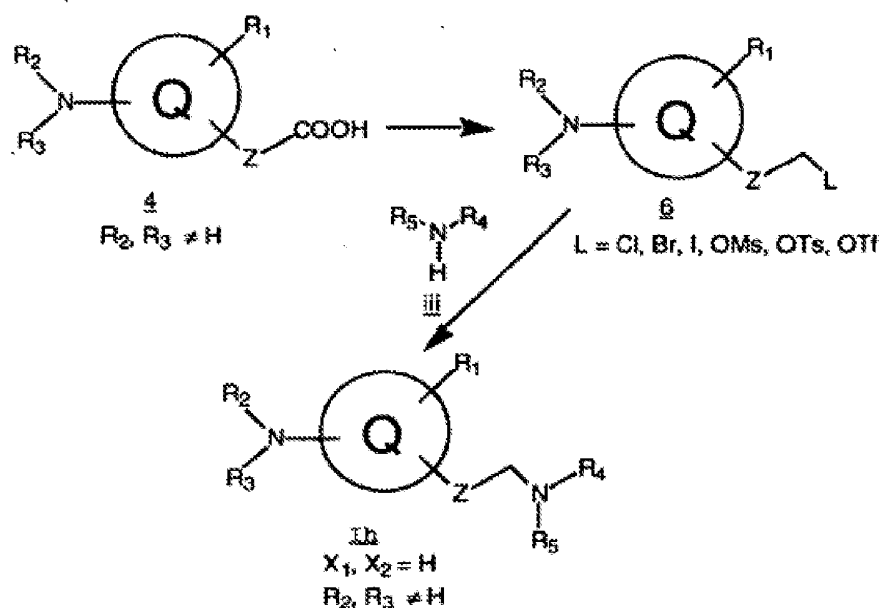


Como é mostrado no Esquema II, o ácido 4 onde R_2 e R_3 não são hidrogénio e são seleccionados tais que o azoto a qual eles são ligados é não básico, é reduzido no aldeído 5 por métodos bem conhecidos na técnica (veja-se March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 1985). Por exemplo, o ácido 4 pode ser convertido em seu éster correspondente seguido pela redução com hidreto de diisobutilalumínio. Como alternativa, o ácido 4 pode ser reduzido no álcool primário correspondente, por exemplo, mediante o tratamento com borano/THF, LiAlH_4 , ou através da redução de um anidrido misturado, seguido por subsequente oxidação no aldeído 5 utilizando Cr(VI) (por exemplo, clorocromato de piridínio, "PCC") ou sob as condições de Swern ou Moffatt (por exemplo, $(\text{COCl})_2$ /dimetilsulfóxido). O ácido de partida 4 pode ser obtido, por exemplo, por saponificação de ii.

A aminação redutiva (veja-se Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, Wiley, 1984) do aldeído 5 com amina iii

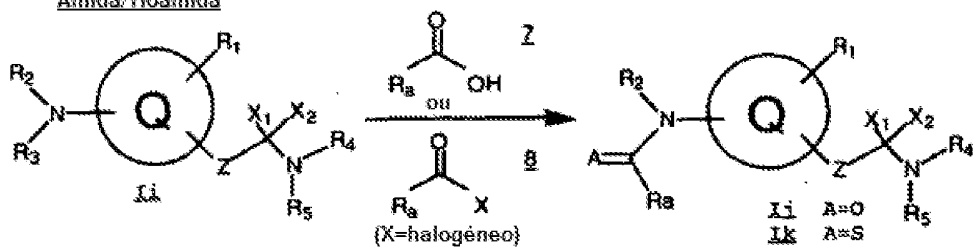
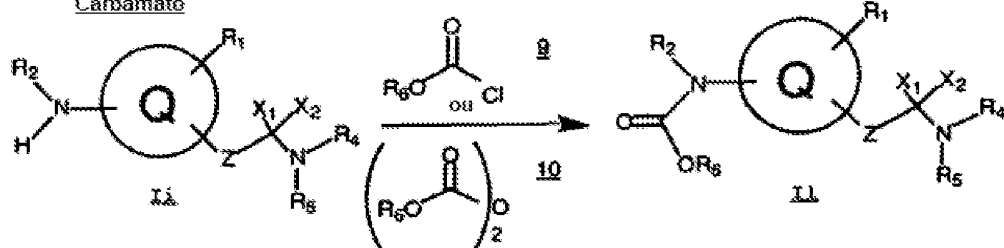
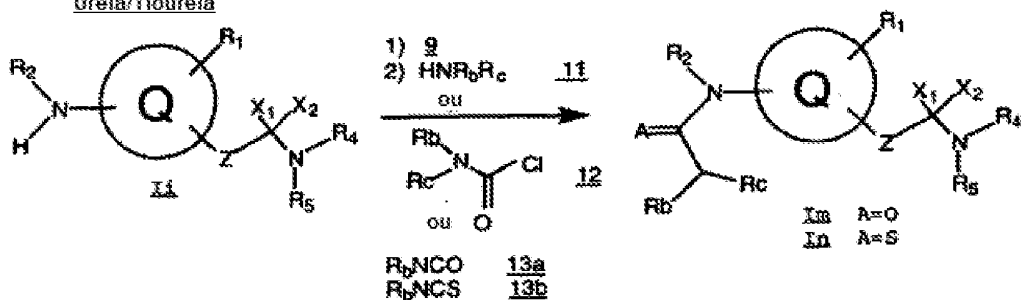
na presença de um agente de redução tal como NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Ac = acetil) ou hidrogénio e um catalisador de paládio produz o composto de amina Ig, que é um composto da fórmula I onde X_1 e X_2 são cada um hidrogénio e R_2 e R_3 são cada um não hidrogénio.

Esquema III



Como é mostrado no Esquema III, a redução do ácido **4** num álcool primário (por exemplo, mediante o tratamento com borano/tetraidrofurano, LiAlH_4 , ou através da redução de um anidrido misto), seguido pela conversão por métodos bem conhecidos na técnica (veja-se March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 1985), fornece **6** que contém um grupo de partida tal como um haleto, tosilato (OTs), mesilato (OMs) ou triflato (OTf). Os grupos R_2 e R_3 são seleccionados tais que o azoto resultante a qual eles são ligados é não básico. O composto **6** pode depois ser convertido no composto **1h**, que é um composto da fórmula I onde X_1 e X_2 são cada um hidrogénio e R_2 e R_3 são cada um não hidrogénio, mediante

uma reacção de remoção com a amina iii, preferivelmente onde a amina iii for usada em excesso.

Esquema IV R_2 = qualquer grupo como definido R_3 = acilo ou tioaciloAmida/TioamidaCarbamatoUreia/Tioureia $[X_1, X_2 \neq H]$

O Esquema IV ilustra os métodos que podem ser utilizados para a preparação dos compostos I_j , I_k , II , Im e In . I_j , I_k , II , Im e In são compostos da fórmula I onde R_2 é qualquer grupo como foi definido, R_3 é um grupo de acilo ou tioacilo, X_1 e X_2 não são hidrogénio, e R , não é uma amina primária ou secundária. I_j , I_k , II , Im e In possuem outros substituintes particulares que são especificados neste Esquema e abaixo. O composto de partida I_i pode ser preparado por meio de métodos adequados descritos nos

Esquemas A e D.

A amida Ij pode ser preparada mediante o tratamento do composto de amina Ii com um ácido carboxílico 7 na presença de reagentes que activam o grupo de carboxilo para reacção como descrito anteriormente, por exemplo, reagente BOP, HATU, e carbodiimidas tais como DCC ou EDCI ou isoladamente ou em combinação com um hidroxibenzotriazol. Como alternativa, o haleto ácido 8 pode ser feito reagir com o composto de amina Ii na presença de um sequestrante ácido tal como diisopropiletilamina. A tioamida correspondente Ik pode ser preparada pelo tratamento da amida Ii (onde $X_1, X_2 \neq O$) com reagente de Lawesson como foi descrito anteriormente.

O carbamato II pode ser preparado mediante o tratamento do composto de amina Ii com um cloroformiato 9 ou dicarbonato 10 na presença de um sequestrante ácido tal como diisopropiletilamina.

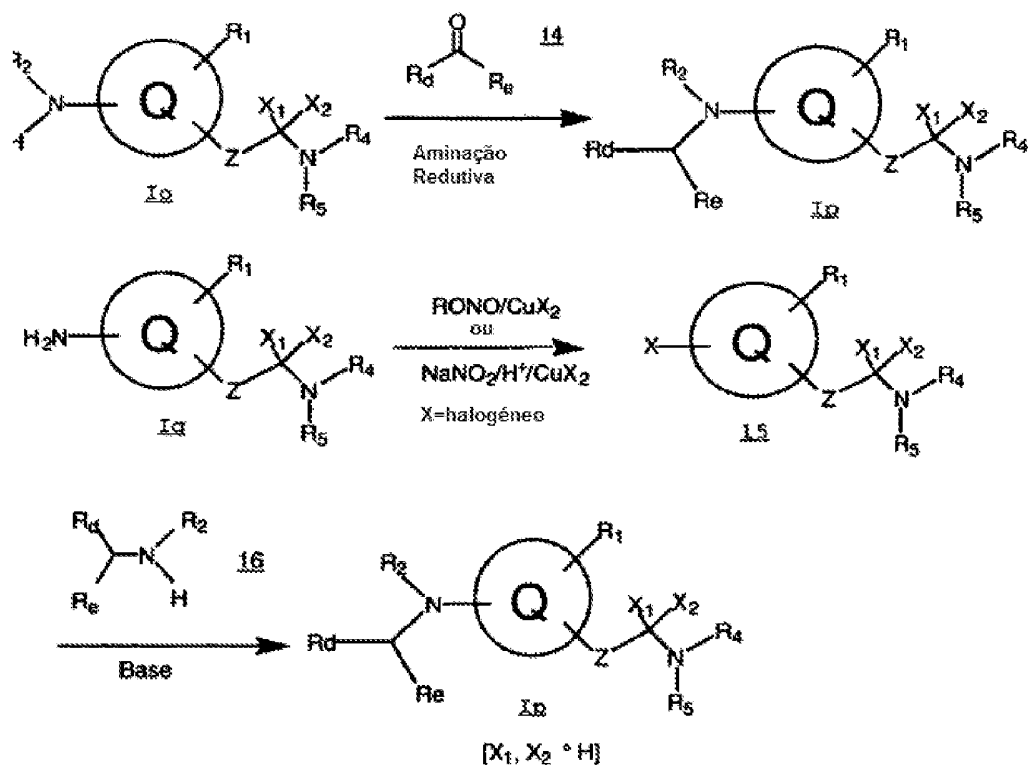
A ureia Im pode ser preparada mediante o tratamento do composto de amina Ii com ou: 1) um cloroformiato 9, tal como fenilcloroformiato, seguido pela reacção com uma amina 11; 2) um cloreto de carbamoilo 12 na presença de um sequestrante tal como diisopropiletilamina; ou 3) reacção com um isocianato 13a (onde R_c em Im = H). A tioureia correspondente In pode ser preparada mediante o tratamento do composto de amina Ii com um tioisocianato 13b.

R_a é seleccionado a partir daqueles grupos incluídos na definição de R_6 tal que o grupo $-C(=A)-R_a$ é um grupo de acilo ou tioacilo dentro da definição de R_3 . R_b e R_c são seleccionados daqueles grupos incluídos nas definições de R_7 e R_8 , tais que o grupo $-C(=A)-N(R_b)(R_c)$ é um grupo de acilo ou tioacilo dentro da definição de R_3 .

Esquema V

R_2 = qualquer grupo como definido diferente de acilo

R_3 = alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo ou heterociclo saturado



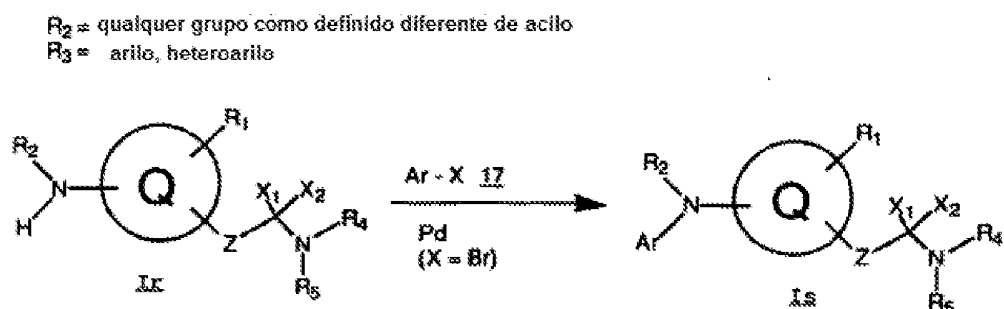
O Esquema V ilustra um método que pode ser usado para a preparação de Ip, que é um composto da fórmula I onde R_2 é qualquer grupo como definido diferente de acilo, e que é seleccionado tal que o azoto a qual é ligado é básico, R_3 é alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilalquilo, aralquilo, ou heterociclo saturado, e X_1 e X_2 não são hidrogénio. Os compostos de partida Io e Iq podem ser preparados por métodos adequados descritos nos Esquemas A e D.

Como é mostrado no Esquema V, o composto de amina Io é feito reagir com um aldeído ou cetona 14 sob as condições de amina reductiva descritas acima para dar a amina Ip. O composto Ip pode da mesma forma ser preparado mediante o

tratamento de um composto de amina Iq, onde R_2 e R_3 são hidrogénio, com nitrito de t-butilo ou nitrito de sódio na presença de um haleto de cobre (II) para dar o composto substituído por halo 15, seguido pelo deslocamento com amina 16 na presença de uma base tal como hidreto de sódio ou potássio ou semelhante (veja-se Lee et al., J. Heterocyclic Chemistry, 22, 1621 (1985)).

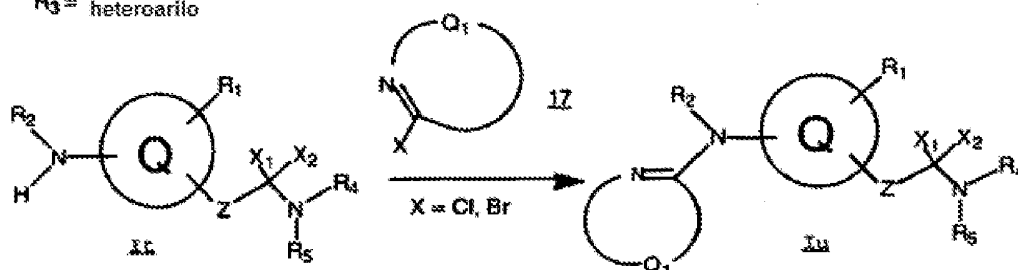
R_d e R_e são independentemente seleccionados de hidrogénio, alquilo, arilo, cicloalquilo ou cicloalcenilo, ou juntos são alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros, tal que o grupo $-CH(R_d)(R_e)$ é um grupo dentro da definição de R_3 .

Esquema VI

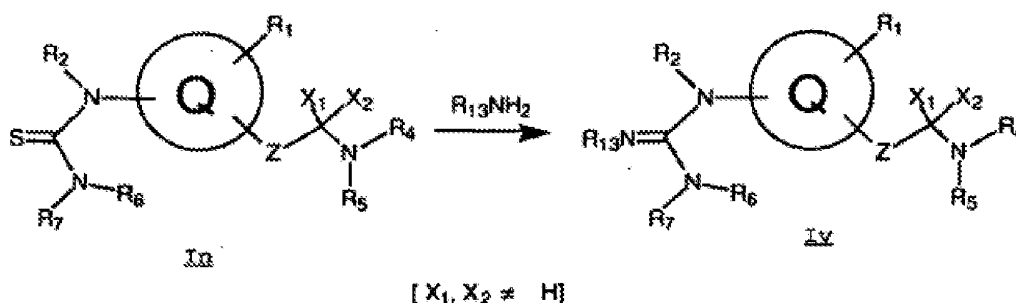


Como é mostrado no Esquema VI, quando R_2 for qualquer grupo como foi definido diferente de acilo, e é seleccionado tal que o azoto a qual é ligado é básico, R_3 é arilo ou heteroarilo, e X_1 e X_2 não são hidrogénio, o composto de amina Ir pode ser feito reagir com um grupo de halofenilo ou haloeteroaromático 17 na presença de um catalisador de paládio (0) (veja-se J. Am. Chem. Soc., 118, 7215 (1996)) para dar a amina Is, que é um composto da fórmula I que tem os substituintes particulares descritos neste Esquema. O composto de partida Ir pode ser preparado

por meio de métodos adequados descritos nos Esquemas A e D.

Esquema VII R_2 = qualquer grupo como definido R_3 = heteroarilo

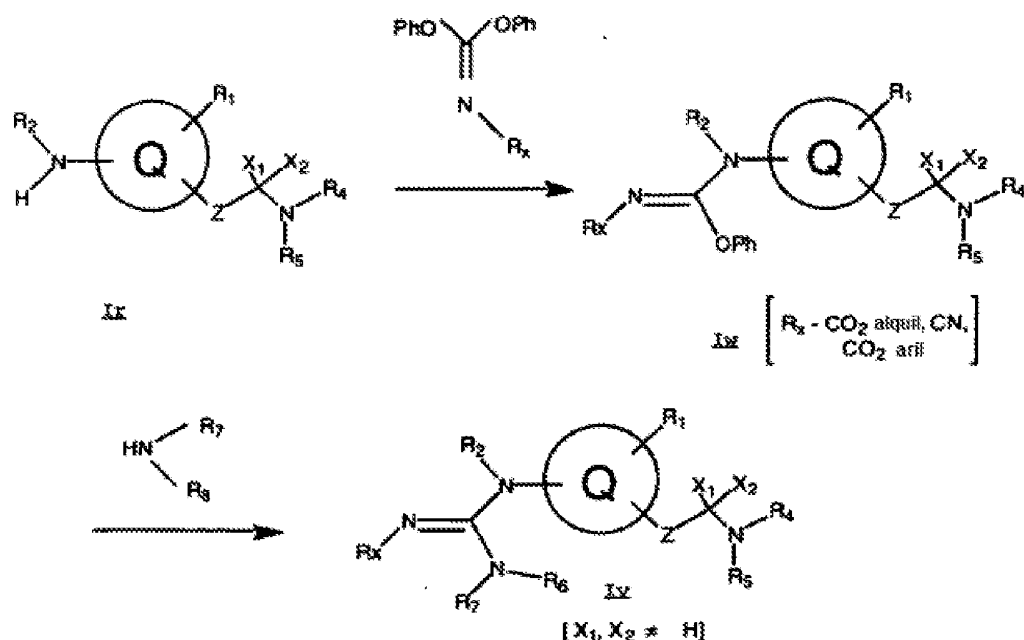
Como é mostrado no Esquema VII, quando R for qualquer grupo como definido e R_3 for um grupo heteroaromático, o composto de amina pode ser feito reagir, na presença de uma base se necessário, com um composto heteroaromático 2-halossustituído 17 onde Q_1 , juntamente com os átomos aos quais é ligado, forma um grupo heteroaromático monocíclico de 5 ou 6 membros ou bicíclico de 10 a 12 membros (tal como formando 2-cloropiridina ou 2-c(oropirimidina) para dar a amina Iu, onde Iu é um composto da fórmula I que tem os substituintes particulares descritos neste Esquema. O composto de partida It pode ser preparado por meio de métodos adequados descritos nos Esquemas A e D.

Esquema VIII

Como é mostrado no Esquema VIII, o composto de tioureia In (onde X_1 e X_2 não são hidrogénio) pode ser feito reagir com a amina apropriada na presença de cloreto

de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (cloreto BOP) hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfônio (reagente BOP), [0-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio]hexafluorofosfato (HATU) e carbodiimida, tal como dicicloexil carbodiimida (DCC) ou 3-etil-3'-(dimetilamino)propil carbodiimida (EDCI) ou diisopropil carbodiimida (DIC) na presença de uma base orgânica tal como trietilamina, diisopropiletilamina ou dimetilaminopiridina em solventes tais como dimetilformamida, diclorometano ou tetraidrofurano para formar o composto Iv, que é um composto da fórmula I que tem os substituintes particulares descritos neste Esquema.

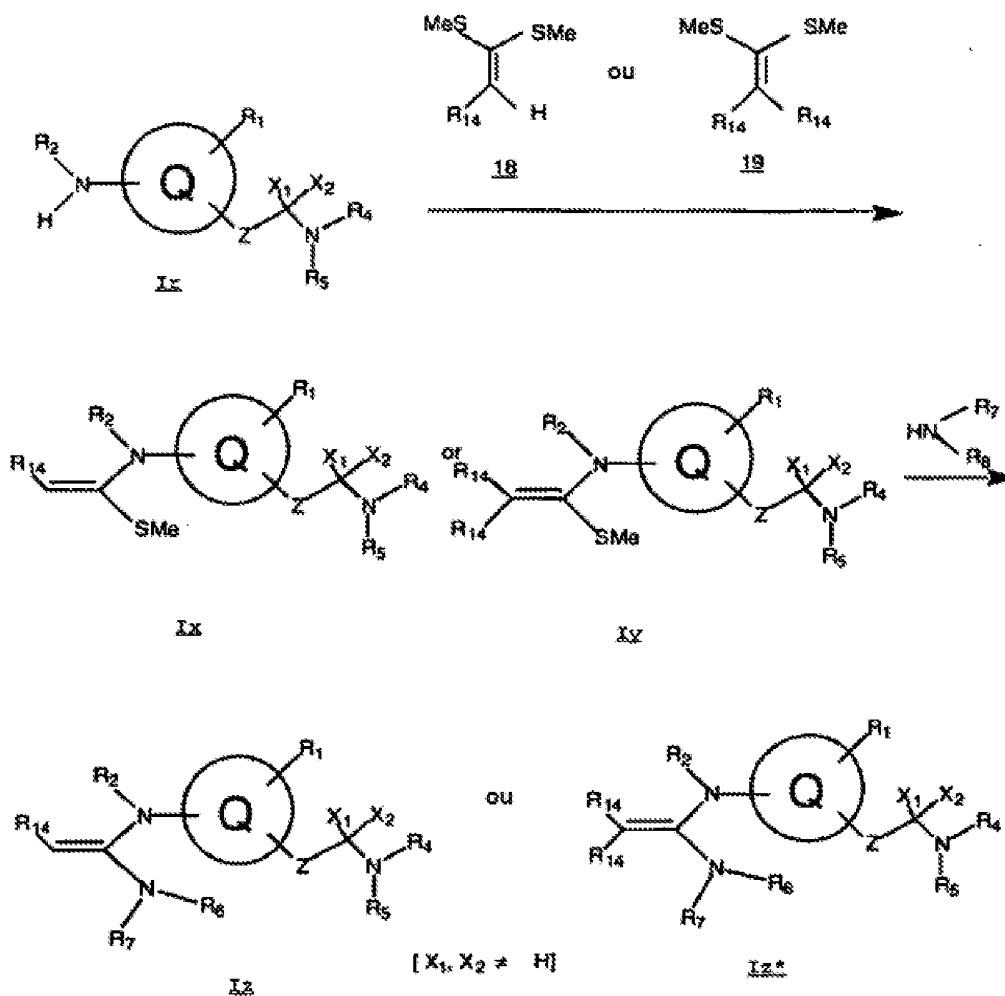
Como alternativa, o Composto In pode ser feito reagir com a amina apropriada na presença de um sal de mercúrio (II) tal como cloreto de mercúrio, ou por outros métodos conhecidos na literatura, para formar Iv. Esquema IX



Como é mostrado no Esquema IX, a amina Ir (onde X_1 e

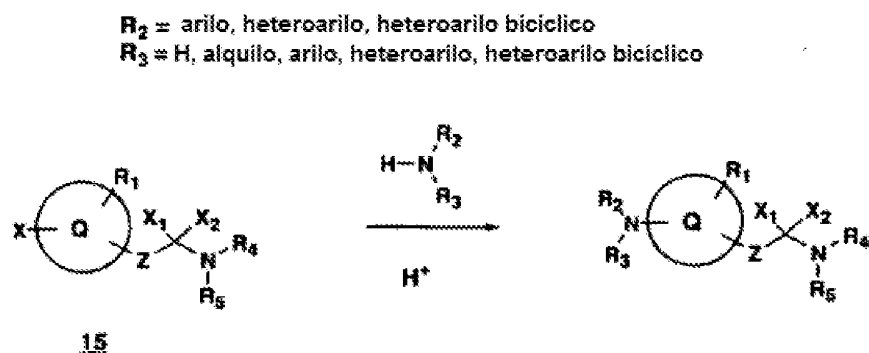
X_2 não são hidrogénio) pode ser colocada para reagir com difenilcianocarbonimidato isoladamente ou na presença de um base tal como hidreto de sódio, hexametildissilazido ou dimetilaminopiridina em acetonitrilo, tetraidrofurano, ou dimetilformamida em temperatura ambiente ou temperatura elevada para formar o composto intermediário Iw. O Composto Iw pode ser feito reagir com uma amina R_7R_8NH para formar o composto Iv, que é um composto da fórmula I que tem os substituintes particulares descritos neste Esquema.

Esquema X



Como é mostrado no Esquema X, o composto Ir (onde X_1 e X_2 não são hidrogénio) pode ser feito reagir com 18 ou 19 isoladamente ou na presença de uma base tal como hidreto de sódio, hexametil diasilazido de sódio ou dimetilaminopiridina em dimetil formamida ou tetraidrofurano na temperatura ambiente ou em temperatura mais elevada para formar os compostos Ix ou Iy respectivamente, que podem ser feitos reagir com uma amina R_7R_8NH em temperatura ambiente ou temperatura elevada para formar os compostos Iz ou Iz* respectivamente. O Composto Iz é um composto da fórmula I que tem os substituintes particulares descritos neste Esquema. O Composto Iz* é um composto da fórmula I que tem os substituintes particulares descritos neste Esquema.

Esquema XI



Como é mostrado no Esquema XI, os compostos de fórmula I podem da mesma forma ser preparados a partir de 15 mediante o tratamento com a amina definida na presença de um catalisador ácido (por exemplo, veja-se: Gunzenhauser *et al.* *Helv. Chim. Acta*, 71, 33 (1988)).

Utilidade

Os compostos da presente invenção inibem as proteína tirosina cinases, especialmente as cinases da família Src

tais como Lck, Fyn, Lyn, Src, Yes, Hck, Fgr e Blk, e são desta maneira úteis no tratamento, incluindo prevenção e terapêutica, de distúrbios associados com a proteína tirosina cinase tais como distúrbios imunológicos e oncológicos. Os compostos também inibem as tirasinas cinase receptoras incluindo HER₁ e HER₂ e são portanto úteis no tratamento de distúrbios proliferativos tais como psoríase e cancro. A capacidade destes compostos em inibir a HER₁ e outras cinases receptoras também permitirá a sua utilização com agentes anti-angiogénicos para tratar distúrbios tais como cancro e retinopatia diabética. Os "distúrbios associados à proteína tirosina cinase" são aqueles distúrbios que resultam da actividade de tirosina cinase anómala, e/ou que são aliviados pela inibição de uma ou mais destas enzimas. Por exemplo, os inibidores Lck são valiosos no tratamento de vários de tais distúrbios (por exemplo, o tratamento de doenças auto-imunes), uma vez que a inibição de Lck bloqueia a activação da célula T. O tratamento de doenças mediadas pelas células T, incluindo a inibição da activação e proliferação das células T, é uma forma de realização particularmente preferida da presente invenção. Os compostos que selectivamente bloqueiam a activação e proliferação das células T são preferidos. Os compostos da presente invenção que bloqueiam a activação da PTK da célula endotelial por stress oxidativo, desse modo limitando a expressão superficial das moléculas de adesão que induzem a ligação do neutrófilo, e que inibem a PTK necessária para a activação de neutrófilo, são úteis, por exemplo, no tratamento de isquemia e lesão por reperfusão.

A presente invenção proporciona assim compostos para utilização no tratamento de distúrbios associados à

proteína tirosina cinase, pela administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de pelo menos um composto da fórmula I numa quantidade eficaz para isto. Outros agentes terapêuticos tais como aqueles descritos a seguir podem ser utilizados com os compostos da invenção nos presentes métodos. Tal(is) outro(s) agente(s) terapêutico(s) pode(m) ser administrado(s) antes, simultaneamente ou logo após a administração do(s) composto(s) da presente invenção.

A utilização dos compostos da presente invenção no tratamento de distúrbios associados com a proteína tirosina cinase é exemplificada mediante o tratamento de uma variedade de distúrbios tais como: rejeição de transplante (tal como o transplante de órgão, transplante agudo ou heteroenxerto ou homoenxerto (tal como é utilizado no tratamento de queimaduras)); protecção da lesão isquémica ou de reperfusão tal como a lesão isquémica ou de reperfusão contraída durante o transplante de órgão, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou outras causas; indução a tolerância de transplante; artrite (tal como a artrite reumatóide, artrite psoriática ou osteoartrite); esclerose múltipla; doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), tal como enfisema; doença inflamatória do intestino, incluindo a colite ulcerativa e doença de Crohn; lúpus (lúpus eritematoso sistémico); doença de enxerto vs. hospedeiro; doenças de hipersensibilidade mediada pelas células T, incluindo a hipersensibilidade de contacto, hipersensibilidade do tipo retardada, e enteropatia sensível a glúten (doença celíaca); psoríase; dermatite de contacto (incluindo aquela devido a sumagre venenosa); tiroidite de Hashimoto; síndrome de Sjogren; hipertireoidismo auto-imune, tal como a

doença de Grave; doença de Addison (doença auto-imune das glândulas adrenais); doença poliglandular auto-imune (também conhecida como síndrome poliglandular auto-imune); alopecia auto-imune; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo auto-imune; síndrome Guillain-Barre; outras doenças auto-imunes; cancros, incluindo cancros onde a Lck ou outras cinases da família Src tais como Src são activadas ou superexpressas, tais como carcinoma do cólon ou timoma, e cancros onde a actividade de cinase da família Src facilita o desenvolvimento ou sobrevivência tumoral; glomerulonefrite; doença do soro; urticária; doenças alérgicas tais como alergias respiratórias (asma, febre do feno, rinite alérgica) ou alergias da pele; escleroderma; micose fungiforme; respostas inflamatórias agudas (tais como síndrome da angústia respiratória aguda e lesão de isquemia/reperfusão); dermatomiosite; alopecia areata; dermatite actínica crónica; eczema; doença de Behcet; Pustulose palmar e plantar; piodermatite gangrenosa; síndrome de Sezary; dermatite atópica; esclerose sistémica; e morfeia. A presente invenção também fornece um composto para utilização no tratamento dos distúrbios anteriormente mencionados tais como dermatite atópica mediante a administração de qualquer composto capaz de inibir a proteína tirosina cinase.

As cinases da família Src diferentes da Lck, tais como Hck e Fgr, são importantes nas respostas de receptor Fc gama de monócitos e macrófagos. Os compostos da presente invenção inibem a produção dependente de Fc gama de TNF alfa na linha celular de monócitos THP-1 que não expressa Lck. A capacidade em inibir as respostas de monócitos e de macrófagos dependentes do receptor Fc gama resulta na

actividade anti-inflamatória adicional com relação aos presentes compostos além de seus efeitos sobre as células T. Esta actividade é especialmente de valor, por exemplo, no tratamento de doenças inflamatórias tais como artrite ou doença inflamatória do intestino. Em particular, os presentes compostos são de valor para o tratamento de glomerulonefrite auto-imune e outros exemplos de glomerulonefrite induzida pela deposição de complexos auto-imunes no rim que desencadeiam as respostas do receptor Fc gama levando ao dano dos rins.

Além disso, as cinases da família Src diferentes de Lck, tais como Lyn e Src, são importantes na desgranulação induzida pelo receptor Fc épsilon das mastócitos e basófilos que desempenham um papel importante na asma, rinite alérgica, e outras doenças alérgicas. Os receptores Fc épsilon são estimulados por complexos antigénios IgE. Os compostos da presente invenção inibem as respostas de desgranulação induzida por Fc épsilon, incluindo na linha celular de basófilo RBL que não expressa Lck. A capacidade em inibir as respostas de mastócitos e basófilos dependentes do receptor Fc épsilon resulta na actividade anti-inflamatória adicional para os presentes compostos além de seu efeito sobre as células T. Em particular, os presentes compostos são de valor para o tratamento de asma, rinite alérgica e outros exemplos de doença alérgica.

A actividade combinada dos presentes compostos com respeito aos monócitos, macrófagos, células T, etc. pode ser de valor no tratamento de qualquer um dos distúrbios anteriormente mencionados.

Numa forma de realização particular, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento dos

distúrbios exemplares anteriormente mencionados independente de sua etiologia, por exemplo, para o tratamento de rejeição de transplante; artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença inflamatória do intestino, lúpus, doença de enxerto vs. hospedeiro, doenças de hipersensibilidade mediada pela célula T, psoríase, tiroidite de Hashimoto, síndrome Guillain-Barre, cancro, dermatite de contacto, doença alérgica tal como rinite alérgica, asma, lesão isquémica ou de reperfusão, ou dermatite atópica quer sim quer não associados com PTK.

Em virtude de sua capacidade em inibir as cinases HER₁ e HER₂, os compostos da presente invenção podem também ser utilizados para o tratamento de doenças proliferativas, incluindo psoríase e cancro. A cinase receptora de HER₁ foi mostrada ser expressa e activada em muitos tumores sólidos incluindo cancro do pulmão de células não pequenas, colorretal e da mama. Similarmente, a cinase receptora de HER₂ foi mostrada ser superexpressa em cancro da mama, ovariano, do pulmão e gástrico. Os anticorpos monoclonais que regulam negativamente a abundância do receptor de HER₂ ou inibem a sinalização pelo receptor de HER₁ têm mostrado eficácia anti-tumoral em estudos pré-clínicos e clínicos. É portanto esperado que os inibidores das cinases HER₁ e HER₂ terão eficácia no tratamento de tumores que dependem da sinalização de cada um dos dois receptores. Estes compostos são esperados de terem eficácia ou como um agente isolado ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos tais como placlitaxel (Taxol), cloridrato de doxorubicina (adriamicina) e cisplatina (Platinol). Veja-se os seguintes documentos e referências citadas nos mesmos: Cobleigh, M.

A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehren- bacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., e Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER₂ monoclonal antibody in women who have HER₂-overexpressing metastatic breast cancro that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", J. of Clin. Oncol. 17(9), p. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M.R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H. , e Mendel- sohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", J. Clin. Oncol. 18 (4), p. 904-914(2000).

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um dos compostos da fórmula I capaz de tratar um distúrbio associado com a proteína tirosina cinase numa quantidade eficaz para isto, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. As composições da presente invenção podem conter outros agentes terapêuticos como é descrito a seguir, e podem ser formulados, por exemplo, mediante a utilização de veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais, assim como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo de administração desejado (por exemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acordo com as técnicas tais como aquelas bem conhecidas na especialidade de formulação farmacêutica.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados por qualquer meio adequado, por exemplo, por via oral, tal como na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós;

sublingual; bucal; parentérica, tal como por técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraesternal (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas injectáveis estéreis); nasalmente, tal como por pulverização de inalação; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; ou rectalmente tal como na forma de supositórios; em formulações unitárias de dosagem contendo veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos. Os presentes compostos podem, por exemplo, ser administrados numa forma adequada para a libertação imediata ou libertação prolongada. A libertação imediata ou libertação prolongada pode ser obtida pela utilização de composições farmacêuticas adequadas compreendendo os presentes compostos, ou, particularmente no caso de libertação prolongada, pela utilização de dispositivos tais como implantes subcutâneos ou bombas osmóticas. Os presentes compostos podem também ser administrados lipossomicamente.

As composições exemplares para a administração oral incluem suspensões que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina para transmitir volume, ácido algínico ou alginato de sódio como um agente de suspensão, metilcelulose com um intensificador da viscosidade, e agentes adoçantes ou aromatizantes tais como aqueles conhecidos na técnica; e comprimidos de libertação imediata que podem conter, por exemplo, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio, amido, estearato de magnésio e/ou lactose e/ou outros excipientes, aglutinantes, prolongadores, desintegrantes, diluentes e lubrificantes tais como aqueles conhecidos na técnica. Os presentes compostos podem também ser libertados através da cavidade

oral mediante a administração sublingual e/ou bucal. Comprimidos moldados, comprimidos comprimidos ou comprimidos liofilizados são formas exemplares que podem ser usadas. As composições exemplares incluem aquelas que formulam o(s) presente(s) composto(s) com diluentes de dissolução rápida tais como manitol, lactose, sacarose e/ou ciclodextrinas. Também incluídos em tais formulações podem ser excipientes de peso molecular elevado tais como celulosas (avicel) ou polietileno glicóis (PEG). Tais formulações podem também incluir um excipiente para auxiliar a aderência a mucosa tal como hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropilmetil celulose (HPMC), carboxi metil celulose de sódio (SCMC), copolímero de anidrido maléico (por exemplo, Gantrez), e agentes para controlar a libertação tais como copolímero de poliacrílico (por exemplo, Carbopol 934). Agentes lubrificantes, deslizantes, aromatizantes, colorantes e estabilizantes podem também ser adicionados para facilidade de fabrico e utilização.

As composições exemplares para administração nasal por aerossol ou inalação incluem soluções em solução salina que podem conter, por exemplo, álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para intensificar a biodisponibilidade, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes tais como aqueles conhecidos na técnica.

As composições exemplares para a administração parentérica incluem soluções ou suspensões injectáveis que podem conter, por exemplo, diluentes ou solventes não tóxicos parentericamente aceitáveis adequados, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer, uma solução de cloreto de sódio isotónica, ou outros agentes

dispersantes ou humectantes e de suspensão adequados, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos, e ácidos gordos, incluindo ácido oleico.

Composições exemplares para a administração rectal incluem supositórios que podem conter, por exemplo, um excipiente não irritativo adequado, tal como manteiga de cacau, ésteres glicéridos sintéticos ou polietileno glicóis, que são sólidos em temperatura usual, mas se liquefaz e/ou dissolve na cavidade rectal para libertar o medicamento.

As composições exemplares para a administração tópica incluem um portador tópico tal como Plastibase (óleo mineral formado gel com polietileno).

A quantidade eficaz de um composto da presente invenção pode ser determinada por uma pessoa de habilidade usual na especialidade, e inclui quantidades de dosagem exemplares para um ser humano adulto de cerca de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de composto activo por dia, que podem ser administradas numa dose única ou na forma de doses divididas individuais, tais como de 1 a 4 vezes por dia. Será compreendido que o nível de dose específica e frequência de dosagem para qualquer indivíduo particular pode ser variado e dependerá de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto específico utilizado, a estabilidade metabólica e extensão de acção deste composto, a espécie, idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do indivíduo, o modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de medicamento, e gravidade da condição particular. Os indivíduos preferidos para o tratamento incluem animais, mais preferivelmente espécies de mamífero tais como seres humanos, e animais domésticos

tais como cães, gatos e semelhantes, sujeitos aos distúrbios associados com a proteína tirosina cinase.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados isoladamente ou em combinação de um com o outro e/ou outros agentes terapêuticos adequados úteis no tratamento dos distúrbios associados com a proteína tirosina cinase tais como inibidores da PTK diferentes daqueles da presente invenção, anti-inflamatórios, anti-proliferativos, agentes quimioterapêuticos, imunossuppressores, agentes anticâncer e agentes citotóxicos.

Tais outros agentes terapêuticos de exemplo incluem os seguintes: ciclosporinas (por exemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticorpos tais como anti-ICAM-3, anti-IL-2 receptor (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticorpo monoclonal OKT3, agentes que bloqueiam a interação entre CD40 e gp39, tais como anticorpos específicos para CD40 e/ou gp39 (isto é, CD154), proteínas de fusão construídas a partir de CD40 e gp39 (CD40lg e CD8gp39), inibidores, tais como inibidores da translocação nuclear, de função NF-kappa B, tais como deoxiespergualina (DSG), medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs) tais como ibuprofeno, esteróides tais como prednisona ou dexametasona, compostos de ouro, agentes antiproliferativos tais como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos tais como azatiprina e ciclofosfamida, inibidores da TNF- α tais como tenidap, anticorpos anti-TNF ou receptor de TNF solúvel tais como etanercept (Enbrel), rapamicina (sirolimus ou Rapamune), leflunimida (Arava), e inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2) tais como celecoxib (Celebrex) e rofecoxib (Vioxx), ou derivados destes, e os

inibidores da PTK apresentados nos seguintes Pedidos de Patente U.S. N° de Série 60/056.770, depositado em 25/8/97 (Attorney Docket No. QA202*), N° de Série 60/069.159, depositado em 9/12/97 (Attorney Docket No. QA202a*), N° de Série 09/097.338, depositado em 15/6/98 (Attorney Docket No. QA202b), N° de Série 60/056.797, depositado em 25/8/97 (Attorney Docket No. QA205*), N° de Série 09/094.797, depositado em 15/6/98 (Attorney Docket No. QA205a), N° de Série 60/065.042, depositado em 10/11/97 (Attorney Docket No. QA207*), N° de Série 09/173.413, depositado em 15/10/98, (Attorney Docket No. QA207a), N° de Série 60.076.789, depositado em 4/3/98 (Attorney Docket No. QA208*), e No. de Série 09.262.525, depositado em 4/3/99 (Attorney Docket No. QA208a). Veja-se os seguintes documentos e referências citados nos mesmos: Hollenbaugh, D., Douthwright, J., McDonald, V., e Aruffo, A., "Cleavable CD40lg fusion proteins and the binding to sgp39", J. Immunol. Methods (Países baixos), 188(1), p. 1-7 (Dec 15 1995); Hollenbaugh, D., Grosmaire, L. S., Kullas, C.D., Chalupny, N.J., Braesch-Andersen, S., Noelle, R. J., Stamenkovic, I., Ledbetter, J.A., and Aruffo, A., "The human T cell antigen gp39, a member of the TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor: expression of a soluble form of gp39 with B cell co-stimulatory activity", EMBO J (England), 11 (12), p 4313-4321 (Dec 1992); e Moreland, L. W. et al., "Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor(p75)-Fc fusion protein, New England J. of Medicine, 337 (3), p. 141-147 (1997).

As classes exemplares de agentes anticâncer e agentes citotóxicos incluem agentes de alquilação, tais como

mostardas de azoto, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, e triazenos; antimetabólitos, tais como antagonistas de folato, análogos de purina, e análogos de pirimidina; antibióticos, tais como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, e plicamicina; enzimas, tais como L- asparaginase; inibidores da proteína farnesil transferase; agentes hormonais, tais como glucocorticóides, estrogénio/antiestrogénios, androgénios/antiandrogénios, progestinas, e antagonistas da hormona de libertação da hormona de luteinização, acetato de octreótido; agentes disruptivos microtubulares, tais como ecteinascidinas ou seus análogos e derivados; agentes estabilizantes microtubulares tais como paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) e epotilonas A-F ou seus análogos ou derivados; produtos derivados de planta, tais como alcalóides da vinca, epipodofilotoxinas, taxanos; e inibidores da topoisomerase; inibidores da proteína prenil transferase; e agentes variados tais como hidroxiureia, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complexos de coordenação de platina tais como cisplatina e carboplatina; e outros agentes utilizados como agentes anticancro e citotóxicos tais como modificadores de resposta biológica, factores do crescimento; imunomoduladores, e anticorpos monoclonais. Os compostos da invenção podem também ser utilizados em conjunto com a terapêutica de radiação.

Exemplos representativos destas classes de anticancro e agentes citotóxicos incluem, mas não são limitados a eles, cloridrato de mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalan, ifosfamida, busulfan, carmustin, lomustina, semustina, estreptozocina, tiotepa, dacarbazona, metotrexato, tioguanina, mercaptopurina, fludarabina,

pentastatina, cladribin, citarabina, fluorouracilo, cloridrato de doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina, sulfato de bleomicina, mitomicina C, actinomicina D, safracinas, saframicinas, quinocarcinas, discodermolídeos, vincristina, vinblastina, tartrato de vinorelbina, etopósido, tenipósido, paclitaxel, tamoxifen, estramustina, fosfato sódico de estramustina, flutamida, busserelina, leuprolídeo, pteridinas, diineses, levamisol, aflacon, interferon, interleucinas, aldesleucina, filgrastima, sargramostima, rituximab, BCG, tretinoína, cloridrato de irinotecan, betametosona, cloridrato de gencitabina, altretamina, e topoteca e qualquer análogo ou derivado destes.

Os membros preferidos destas classes incluem, mas não são limitados a eles, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorubicina, carminomicina C, ecteinascidina 743, porfiomicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gencitabina, citosina arabinosídeo, podofilotoxina ou derivados de podofilo-toxina tais como etoposido, fosfato de etiposido ou teniposido, melfalan, vinblastina, vincristina, leurosídina, vindesina e leurosina.

Exemplos de agentes anticâncer e outros agentes citotóxicos incluem os que seguem: derivados de epotilona como observados no documento U.S. número de série 09/506.481 depositado em 17 de Fevereiro de 2000 (Attorney Docket no. LD186); Patente Alemã nº 4138042.8; documento WO 97/19086, documento WO 98/22461, documento WO 98/25929, documento WO 98/38192, documento WO 99/01124, documento WO 99/02224, documento WO 99/02514, documento WO 99/03848, documento WO 99/07692, documento WO 99/27890, documento WO 99/28324, documento WO 99/43653, documento WO 99/54330,

documento WO 99/54318, documento WO 99/54319, documento WO 99/65913, documento WO 99/67252, documento WO 99/67253 e documento WO 00/00485; inibidores de cinase dependente da ciclina como observado no documento WO 99/24416; e inibidores da proteína prenil transferase como observado nos documentos WO 97/30992 e WO 98/54966.

Os outros agentes terapêuticos anteriores, quando são utilizados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser utilizados, por exemplo, naquelas quantidades indicadas na Physicians' Desk Reference (PDR) ou como de outra maneira determinado por uma pessoa de habilidade usual na especialidade.

Os seguintes ensaios podem ser utilizados na verificação do grau de actividade de um composto ("composto de teste") como um inibidor da PTK.

Os compostos descritos nos Exemplos que seguem foram testados num ou mais destes ensaios, e têm mostrado actividade.

Ensaio de Enzima Utilizando Lck, Fyn, Lyn, Hck, Fgr, Src, Blk ou Yes

O ensaio que segue foi realizado utilizando as proteínas tirosina cinases Lck, Fyn, Lyn, Hck, Fgr, Src, Blk e Yes.

A proteína tirosina cinase de interesse é incubada em tampão de cinase (20 mM de MOPS, pH 7, 10 mM de MgCl₂) na presença do composto de teste. A reacção é iniciada pela adição dos substratos à concentração final de 1 µM de ATP, 3,3 µCi/ml [33P] gama-ATP, e 0,1 mg/ml enolase desnaturada por ácido (preparada como descrito em Cooper, J. A., Esch, F. S., Taylor, S. S., e Hunter, T., "Phosphorylation sites in enolase and lactate dehydrogenase utilized by tyrosine

protein kinases in vivo and in vitro", J. Biol. Chem., 259, 7835-7841 (1984)). A reacção é interrompida após 10 minutos pela adição de ácido tricloroacético a 10 %, 100 mM de pirofosfato de sódio seguido durante 2 mg/ml de albumina de soro bovino. O substrato de proteína enolase marcado é precipitado em 4 graus, colhido em placas Packard Unifilter e contado num contador de cintilação Topcount para averiguar a actividade inibidora da proteína tirosina cinase do composto de teste (actividade inversamente proporcional à quantidade da proteína enolase marcada obtida). A concentração exacta dos reagentes e a quantidade de marcador podem ser variadas conforme seja necessário.

Este ensaio é vantajoso já que utiliza um substrato exógeno (enolase) para cinética enzimática mais exacta, e pode ser conduzido num formato de 96 poços que é facilmente automatizado. Além disso, as proteínas tirosina cinases marcadas com His (descrito a seguir) oferecem rendimentos de produção muito mais elevados e pureza em relação a proteína de fusão GST-proteína tirosina cinase.

A proteína tirosina cinase pode ser obtida a partir de fontes comerciais ou por métodos recombinantes descritos em anexo. Para a preparação de Lck recombinante, Lck humano foi preparado como uma proteína de fusão marcada com His utilizando o vector de baculovírus da Life Technologies (Gibco) pFastBac Hta (comercialmente disponível) nas células de insecto. Um Lck humano que codifica o ADNc isolado por PCR (reacção em cadeia da polimerase) foi inserido no vector e a proteína foi expressa utilizando os métodos descritos pelo fabricante. O Lck foi purificado por meio de cromatografia de afinidade. Para a produção de Lck em células de insecto utilizando baculovírus, veja-se

Spana, C., O'Rourke, E. C., Bolen, J. B., e Fargnoli, J., "Analysis of the tyrosine kinase p56lck expressed as a glutathione S-transferase protein in *Spodoptera frugiperda* cells", Protein expression and purification, Vol. 4, p. 390- 397 (1993). Métodos similares podem ser utilizados para a produção recombinante de outras cinases da família Src.

Ensaio de Enzima Utilizando HER₁ ou HER₂

Os compostos de interesse foram analisados num tampão de cinase que continha 20 mM de Tris.HCl, pH 7,5, 10 mM de MnCl₂, 0,5 mM de ditioneitol, albumina de soro bovino em 0,1 mg/ml, poli(glu/tyr, 4:1) em 0,1 mg/ml, 1 µM de ATP, e 4 µCi/ml de [gama-³³P]ATP. Poli(glu/tyr, 4:1) é um polímero sintético que serve como um aceitador de fosforilo e é adquirido da Sigma Chemicals. A reacção de cinase é iniciada pela adição da enzima e as misturas de reacção foram incubadas a 26 °C durante 1 h. A reacção é terminada pela adição de EDTA a 50 mM e as proteínas são precipitadas pela adição de ácido tricloroacético a 5 %. As proteínas precipitadas são recuperadas pela filtração nas placas Packard Unifilter e a quantidade de radioactividade incorporada é medida num contador de cintilação Topcount.

Para a preparação de HER₁ recombinante, a sequência citoplásmica do receptor foi expressa nas células de insecto como uma proteína de fusão GST, que foi purificada por meio de cromatografia de afinidade como foi descrito anteriormente para Lck. A sequência citoplásmica de HER₂ foi subclonada no vector de expressão baculovírus pBlueBac4 (Invitrogen) e foi expressa como uma proteína não marcada nas células de insecto. A proteína recombinante foi parcialmente purificada por meio cromatografia de permuta

iónica.

Ensaaios Celulares

(1) Fosforilação de tirosina celular

Células T Jurkat são incubadas com o composto de teste e depois estimuladas pela adição de anticorpo em CD3 (anticorpo monoclonal G19-4). As células são submetidas a lise após 4 minutos ou em outro tempo desejado pela adição de um tampão de lise contendo detergente NP-40. A fosforilação das proteínas é detectada por imunoblotting anti-fosfotirosina. A detecção de fosforilação das proteínas específicas de interesse tais como ZAP-70 é detectada por imunoprecipitação com anticorpo anti-ZAP-70 seguido pelo imunoblotting de fosfotirosina. Tais procedimentos são descritos em Schieven, G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kirihara, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B., and Ledbetter, J. A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H₂O₂ induced T cell signal transduction", J. Biol. Chem., 269, 20718-20726 (1994), e as referências citadas nos mesmos. Os inibidores de Lck inibem a fosforilação de tirosina das proteínas celulares induzidas por anticorpos anti-CD3.

Para a preparação de G19-4, veja-se Hansen, J. A., Martin, P. J., Beatty, P. G., Clark, E. A., and Ledbetter, J. A., "Human T lymphocyte cell surface molecules defined by the workshop monoclonal antibodies", in Leukocyte Typing I, A. Bernard, J. Boumsell, J. Dausett, C. Milstein, and S. Schlossman, eds. (New York: Springer Verlag), p. 195-212 (1984); e Ledbetter, J. A., June, C. H., Rabinovitch, P. S., Grossman, A., Tsu, T. T., and Imboden, J. B., "Signal transduction through CD4 receptors: stimulatory vs. inhibitory activity is regulated by CD4 proximity to the CD3/T

cell receptor", *Eur. J. Immunol.*, 18, 525 (1988).

(2) Ensaio de cálcio

Os inibidores de Lck bloqueiam a mobilização do cálcio nas células T estimuladas com anticorpos anti-CD3. As células são carregadas com o corante indicador de cálcio indo-1, tratadas com anticorpo anti-CD3 tal como o anticorpo monoclonal G19-4, e a mobilização do cálcio é medida utilizando citometria de fluxo mediante o registo das mudanças na relação de indo-1 azul/violeta como descrito em Schieven, G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kirihara, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B., e Ledbetter, J. A., "ZAP- 70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H₂O₂ induced T cell signal transduction", *J. Biol. Chem.*, 269, 20718-20726 (1994), e as referências incorporadas nos mesmos.

(3) Ensaios de proliferação

Os inibidores Lck inibem a proliferação das células T do sangue periférico humano normais estimuladas para crescimento com anticorpos anti-CD3 acrescido de anti-CD28. Uma placa de 96 poços é revestida com um anticorpo monoclonal contra CD3 (tal como G19-4), deixa-se o anticorpo ligar-se, e depois a placa é lavada. O anticorpo ligado na placa serve para estimular as células. As células T do sangue periférico humano normais são adicionadas aos poços juntamente com o composto de teste acrescido com anticorpo anti-CD28 para fornecer co-estimulação. Após um período de tempo desejado (por exemplo, 3 dias), a [3H]-timidina é adicionada às células, e depois outra incubação para permitir a incorporação do marcador em ADN recentemente sintetizado, as células são colhidas e contadas num contador de cintilação para medir a

proliferação celular.

Os seguintes Exemplos 319 a 321, 376, 378, 379, 381 a 385, 390 a 392, 400, 404, 405, 413 a 416, 418, 419, 422, 429 a 432, 436, 437, 439, 440, 443 a 462, 464, 466 a 469, 471, 473, 474, 477, 479, 481, 482, 493, 503, 512, 520, 523, 525, 532 a 535, 537, 538, 542, 544, 548 a 550, 554, 555, e 566 a 574 ilustram formas de realização da presente invenção. Todos os outros exemplos não são de acordo com a invenção.

Abreviações

aq. = aquoso

conc. = concentrado

DMSO = dimetilsulfóxido

EtOAc = acetato de etilo

Et₂O = éter dietílico

h = horas

HATU = hexafluorofosfato N-óxido de N-[dimetilamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanamínio

MeOH = metanol

MOPS = ácido 4-morfolino-propanossulfônico

MS = espectrometria de massa

Tempo de Ret = tempo de retenção

RT = temperatura ambiente

satd. = saturado

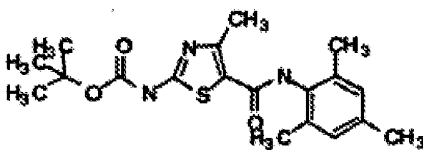
TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetraidrofurano

DMF = N,N-dimetilformamida

Exemplo 1

Preparação de Éster 1,1 dimetiletílico de ácido [5-
[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-metil-2-

tiazolil]carbâmico

A. 2-*terc*-butoxicarboniloxamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo

Uma suspensão de 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (18,6 g, 100 mmol), dicarbonato de di-*t*-butilo (26,2 g, 120 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (800 mg, 6,55 mmol) em tetraidrofurano seco (300 ml) foi agitada sob azoto durante 18 h. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi suspenso em diclorometano (1 L) e filtrado através de um tampão de celite. O filtrado foi lavado com 1 N de solução de HCl aquosa (300 ml, 2x), água e salmoura, seco (MgSO₄), e concentrado a vácuo. O resíduo foi triturado com hexanos. O sólido foi filtrado e seco a vácuo para se obter o composto do título (20 g, 72 %) como um sólido ocre.

B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma solução agitada de 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (10 g, 34,95 mmol) em tetraidrofurano-etanol (250 ml, 2 : 3) foi tratada com um solução de 6 N de KOH (250 ml). A mistura foi aquecida até 55 °C durante a noite. A solução foi arrefecida até 0 °C e acidificada com HCl conc. a pH 1. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi lavado com água, éter dietílico, seco a vácuo por pentóxido fosforoso anídrico para se obter o ácido do título (6 g, 89 %) como um sólido branco.

C. Cloreto de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

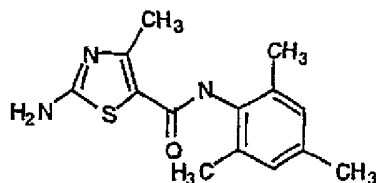
Uma solução 2 M de cloreto de oxalilo em diclorometano (22,5 ml, 45 mmol) foi adicionada gota a gota a uma suspensão agitada de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (10 g, 38,72 mmol) em diclorometano (150 ml) e N,N-dimetil formamida (150 µl) a 0 °C. A suspensão gradualmente se tornou homogênea logo que a adição estava completa. A solução foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada a rt durante 1,5 h. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi co-evaporado com tolueno (300 ml, 2x) e depois seco a vácuo para se obter o cloreto de ácido do título (10,7 g, 99 %) como um sólido ocre.

D. Éster 1,1-dimetiletílico de ácido 15-[[(2,4,6-trimetilfenil)aminolcarbonil]- 4-metil-2-tiazolil]carbâmico

2,4,6-Trimetil anilina (6,3 ml, 38,66 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de cloreto de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (10,7 g, 38,66 mmol) em diclorometano (150 ml) a 0 °C. Após 20 min, diisopropiletilamina (8,8 ml, 44,88 mmol) foi adicionada gota a gota. A solução foi deixada a aquecer até a rt e agitada por um adicional de 2 h. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi suspenso em EtOAc (700 ml), lavado com 1 N de solução de HCl aq. (300 ml, 2x), água, e salmoura; seco (MgSO₄), filtrado e concentrado. O resíduo foi triturado com éter para se obter o composto do título (12,5 g, 86 %) como um sólido ocre.

Exemplo 2

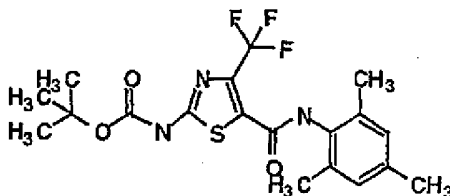
Preparação de 2-Amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)4-metil-5-tiazolcarboxamida



Uma solução de éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[[(2,4,6-Trimetilfenil)amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico (10 g, 26,63 mmol) em ácido trifluoroacético (100 ml) foi agitada em rt durante 3 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com EtOAc (700 ml), lavado com 5 % de solução de KHCO_3 aq. (400 ml, 2x), água, e salmoura; seco (MgSO_4), filtrado e concentrado. O resíduo foi lavado com éter (200 ml) e acetonitrilo (100 ml) para se obter o composto do título (6,7 g, 91 %) como um sólido branco.

Exemplo 3

Preparação de éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)aminolcarbonyl]-4-trifluorometil-2-tiazolil]carbâmico



A. 2-terc-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxilato de etilo

Uma suspensão de 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxilato de etil (5,05 g, 21,02 mmol), dicarbonato de di-t-butilo (4,82 g, 22,07 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (260 mg, 2,1 mmol) em diclorometano (209 ml) foi agitada sob azoto durante 1,5 h. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel. Eluição com 5 % de EtOAc em hexanos, seguido

durante 15 % de EtOAc em hexanos proporcionou o composto do título (6,57 g, 92 %) como um sólido branco.

B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

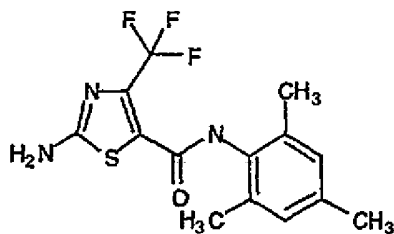
Uma solução agitada de 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxilato de etilo (6,5 g, 19,1 mmol) em metanol (100 ml) foi tratada com um 1 N de solução de NaOH aq. (573 ml). A mistura foi agitada a rt durante a noite. A solução foi arrefecida até 0 °C e acidificada com uma solução 6 M de HCl aq. a pH 1 e extraída com clorofórmio (150 ml, 6x). Os extractos de clorofórmio foram combinados, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida e a vácuo para se obter o ácido do título (5,75 g, 96 %) como um sólido branco.

C. Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[(2,4,6-Trimetilfenil)amino]carbonil]-4-trifluorometil-2-tiazolil]carbâmico

4-Metilmorfolino (40 µl, 0,39 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (46 µl, 0,32 mmol), e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)fosfónio (reagente BOP, 380 mg, 0,4 mmol) em DMF (2 ml). A solução foi agitada em rt durante 72 h, diluída com diclorometano e lavada com 0,25 M solução de KHSO₄ aq. seguido por solução de KHCO₃ aq. sat. O extracto de diclorometano foi separado, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluído com 5 % de EtOAc em hexanos seguido durante 10 % de EtOAc em hexanos para se obter o composto do título (90 mg, 65 %) como um sólido branco.

Exemplo 4

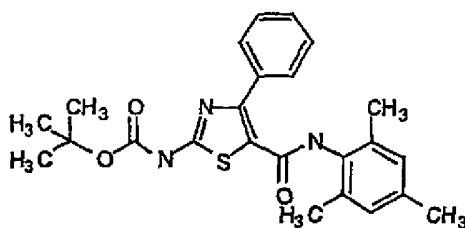
Preparação de 2-Amino-N-(6-trimetilfenil)-4-trifluorometil-6-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



Uma solução de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[(2,4,6- Trimetilfenil)amino]carbonil]-4-trifluorometil-2-tiazolil]carbâmico (120 mg, 0,28 mmol) em ácido trifluoroacético (5 ml) foi agitada a 0 °C durante 1 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi co-evaporado com éter para se obter um sólido que foi triturado com hexanos para se obter o composto do título (96 mg, 76 %) como um sólido amarelo claro.

Exemplo 5

Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[(2,4,6- Trimetilfenil)aminolcarbonil]-4-fenil-2-tiazolil]carbâmico



A. 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-fenil-tiazol-5-carboxilato de etilo

O composto 5A foi preparado por um método análogo como aquele de 3A, excepto pela utilização de -2-amino-4-fenil-tiazol-5-carboxilato etilo para dar o composto do título 5A como um sólido branco (90,5 %).

B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico

O composto 5B foi preparado por um método análogo como aquele de 3B, excepto pela utilização de 5A para dar o composto do título 5B como um sólido branco (99 %).

C. Cloreto de ácido 2-*Terc*-butoxicarboniloxiamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico

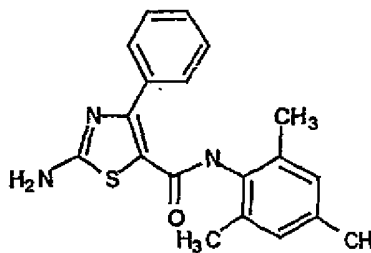
O composto 5C foi preparado por um método análogo como aquele de 1C, excepto pela utilização de 5B para dar o composto do título 5C como um sólido branco (90 %).

D. Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[(2,4,6-Trimetilfenil)aminolcarbonil]-4-fenil-2-tiazolil]carbâmico

O composto 5D foi preparado por um método análogo como aquele de 1D, excepto pela utilização de 5C para dar o composto do título 5D como um sólido amarelo claro (93 %).

Exemplo 6

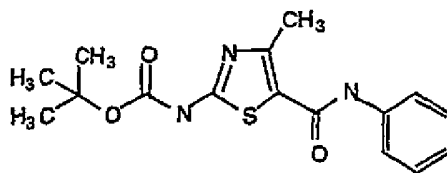
Preparação de 2-Amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-fenil-6-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 6 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 5D para dar o composto do título 6 como um sólido branco (68 %).

Exemplo 7

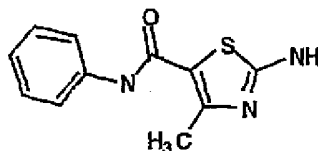
Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[Fenilaminolcarbonil]-4- metil-2-tiazolil]carbâmico



O composto foi preparado por um método análogo como aquele de 1D, excepto pela utilização de anilina em vez de 2,4,6-trimetilanilina e trietilamina em vez de diisopropiletilamina para dar o composto do título 7 como um sólido branco pérola (76 %).

Exemplo 8

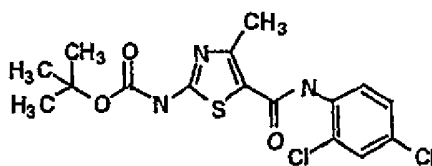
Preparação de 2-Amino-N-(fenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1 :1)



O composto 8 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 7 para dar o composto do título 8 como um sólido branco (68 %).

Exemplo 9

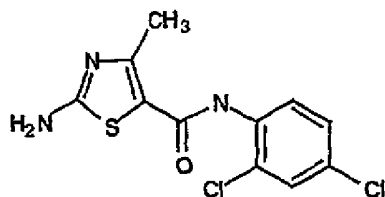
Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[2,4-diclorofenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolilalcarbâmico



O composto 9 foi preparado por um método análogo como aquele de 1D, excepto pela utilização de 2,4-dicloroanilina para dar o composto do título 9 como um sólido branco (28 %).

Exemplo 10

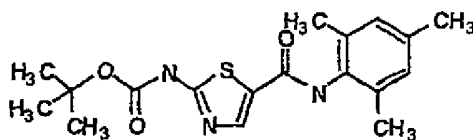
Preparação de 2-Amino-N-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 10 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 9 para dar o composto do título 8 como um sólido branco (100 %).

Exemplo 11

Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido 5-[[(2,4,6-Trimetilfenil)aminolcarbonil]-2-tiazolilalcarbâmico



A. 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxilato de etilo

O composto 11A foi preparado por um método análogo como aquele de 3A, excepto pela utilização de etil-2-amino-tiazol-5-carboxilato para dar o composto do título 11A como um sólido branco (79,5 %).

B. Ácido 2-*Terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico

O composto 11B foi preparado por um método análogo como aquele de 3B, excepto pela utilização de 11A para dar o composto do título 11B como um sólido branco (95,5 %).

C. Cloreto de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico

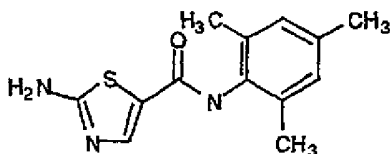
O composto 11C foi preparado por um método análogo como aquele de 1C, excepto pela utilização de 11B para dar o composto do título 11C.

D. Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[(2,4,6-Trimetilfenil)aminolcarbonil]-2-tiazolilalcarbâmico

O composto 11D foi preparado por um método análogo como aquele de 1 D, excepto pela utilização de 11C para dar o composto do título 11D como um sólido branco pérola (70 %).

Exemplo 12

Preparação de 2-Amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-fenil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 12 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 11D para dar o composto do título 12 como um sólido amarelo claro (88 %).

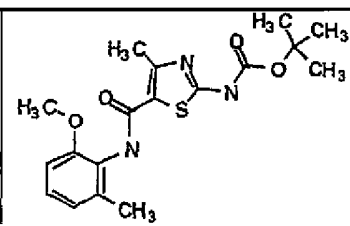
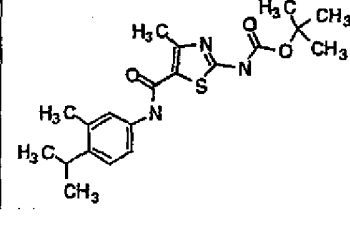
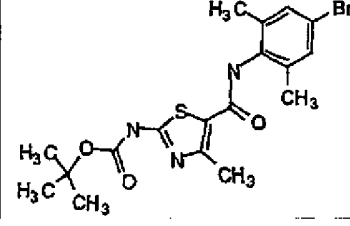
Exemplos de 13 a 53

Procedimento Geral

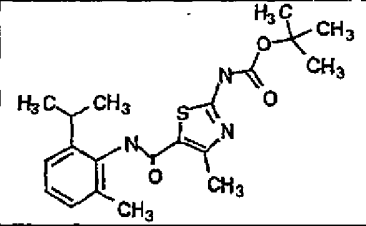
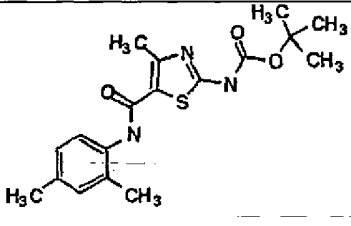
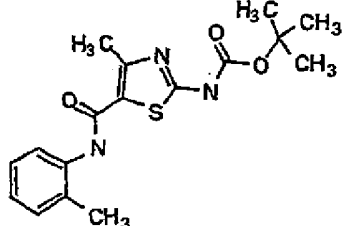
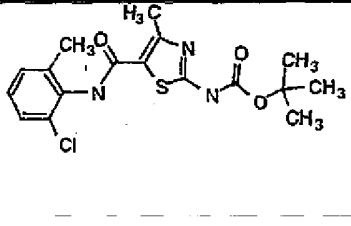
Os compostos de 13 a 53 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir. As aminas apropriadas (0,40 mmol) e diisopropiletilamina (70 µl, 0,40 mmol) foram adicionadas a uma suspensão de 1C (100 mg, 0,36 mmol) em diclorometano (3 ml). A solução foi agitada mecanicamente num tubo lacrado em rt durante 16 h. As misturas de reacção foram diluídas com metanol (200 µl) e carregadas em colunas de permuta iónica Varian SCX (2 g/6 cc) pré-tratadas com metanol-diclorometano (8 ml, 1:1) seguido por diclorometano (8 ml). A filtração da Coluna SCX foi executada utilizando uma unidade de robot Gilson. A coluna foi lavada sequencialmente com diclorometano (9 ml), diclorometano-metanol (9 ml, 4:1), diclorometano-metanol (9 ml, 1:1), metanol (9 ml), 0,01 M de hidróxido de amónio em metanol (9 ml) e 0,05 M de hidróxido de amónio em metanol (9 ml). Os eluatos foram colhidos separadamente pelo robot e depois

concentrados utilizando um speed vac. As fracções contendo os produtos foram combinadas.

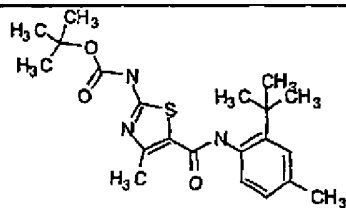
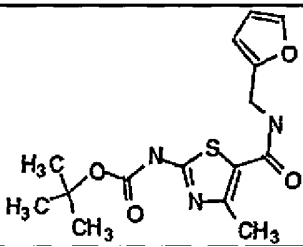
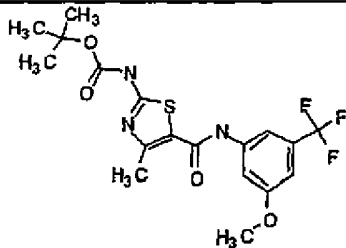
"Tempo de retenção de HPLC " é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄), taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nm.

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
13		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[2-metoxi-6-metilfenil)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,79
14		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[[[3-metil-4-(1-metil-etil)fenil]amino]-carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	4,51
15		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[4-bromo-2,6-dimetilfenil)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	4,24

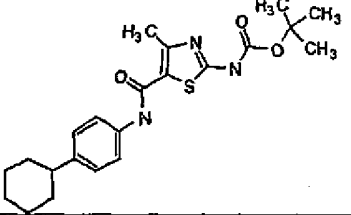
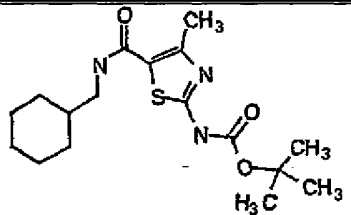
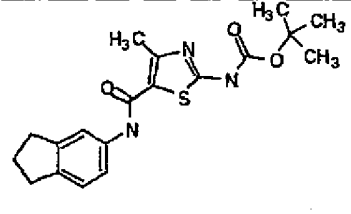
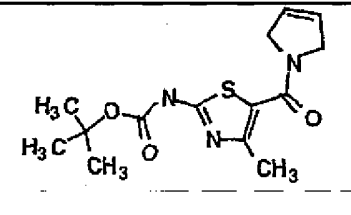
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
16		Éster dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[[[2-metil-6-(1-metiletil)fenil]amino]-2-carbonil]-2-tiazolil]-carbâmico	1,1-4,17
17		Éster dimetiletílico de ácido [5-[[[(2,4-dimetilfenil)amino]-2-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	1,1-4,05
18		Éster dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[[[(2-metilfenil)amino]-2-carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,87
19		Éster dimetiletílico de ácido [5-[[[(2-cloro-6-metilfenil)amino]-2-carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,86

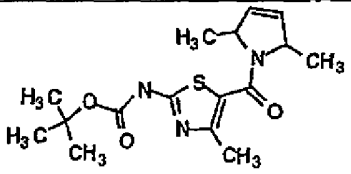
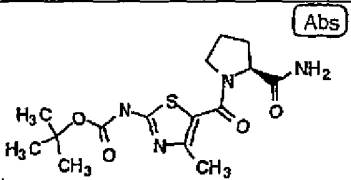
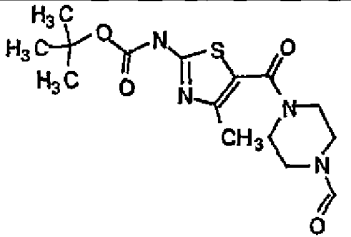
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	
20		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[[(2-(1,1-dimetilfenil)-4-metilfenil]amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolilajcarbâmico	4,30
21		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[[(2-furanilmetil)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolilajcarbâmico	3,54
22		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[[(3-metoxi-5-(trifluorometila)fenil]amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolilajcarbâmico	4,43

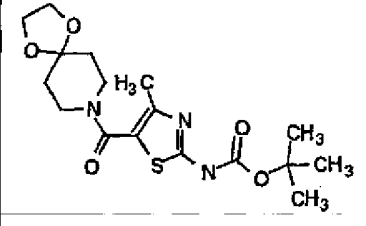
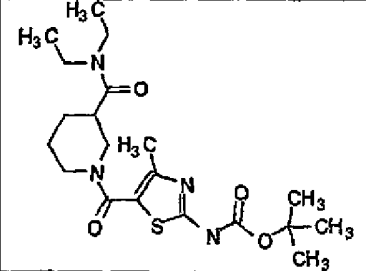
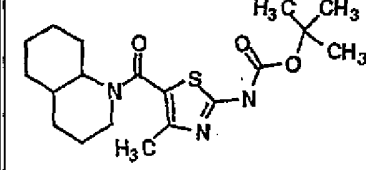
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
23		Éster dimetiletílico de ácido [5-[(4-cicloexilfenil) amino] carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	1,1-4,78
24		Éster dimetiletílico de ácido [5-[(cicloexil metil) amino]- carbonil]-4- metil-2-tiazolil]carbâmico	1,1-4,21
25		Éster dimetiletílico de ácido [5-[(2,3-diidro-1H-indenil) amino]- carbonil]- 4-metil-2-tiazolil]carbâmico	1,1-4,30
26		Éster dimetiletílico de ácido [5-[(2,5-diidro-1H- pirrol-1-il) carbonil]-4-	1,1-3,56

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		metil-2-tiazolil]carbâmico	
27		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[(2,5-diidro-2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,86
28		1-[[2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolil]carbonil]-L-prolinamida	2,96
29		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[(4-formil-1-piperazinil)carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	2,90

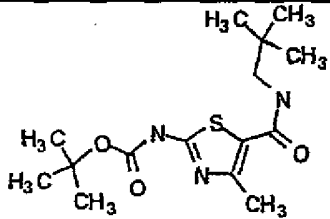
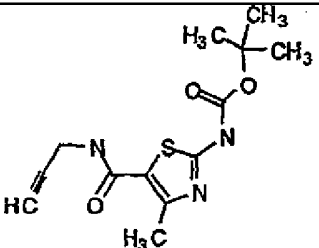
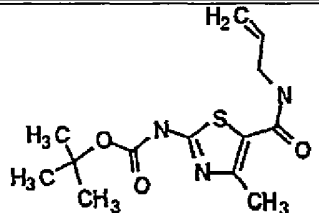
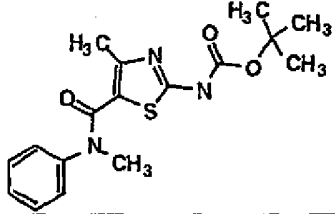
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
30		Éster dimetiletílico de ácido [5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilcarbonil)-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,54
31		Éster dimetiletílico de ácido [5-[[3-[(dietilamino)carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,66
32		Éster dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[(octaidro-1-quinolinil)carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	4,37

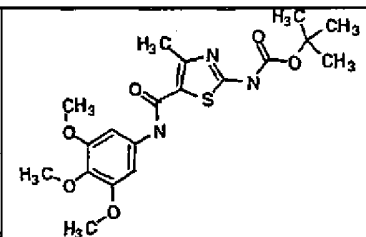
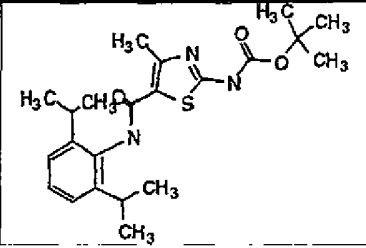
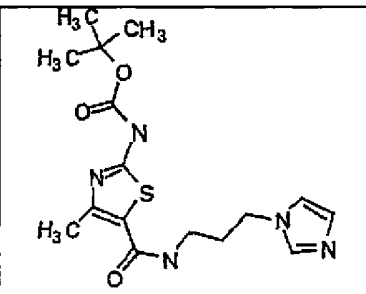
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
33		2-1(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]hidrazida de ácido 2-[[1,1-dimethylethoxy]amino-4-metil-5-tiazolcarboxílico	3,50
34		Éster 1,1-dimethiletílico de ácido [5-[[4-metoxifenil)amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,83
35		Éster 1,1-dimethiletílico de ácido [5-[[4-metilfenil)amino]carbonyl]-2-tiazolil]carbâmico	4,07
36		Éster 1,1-dimethiletílico de ácido [5-[[1,2-dimetilpropil)amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,87

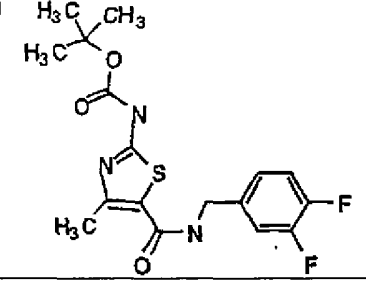
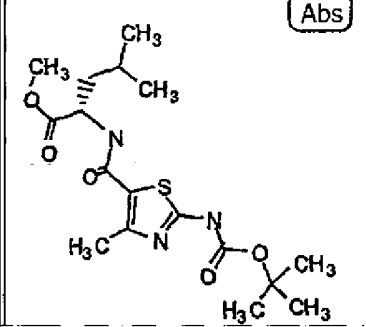
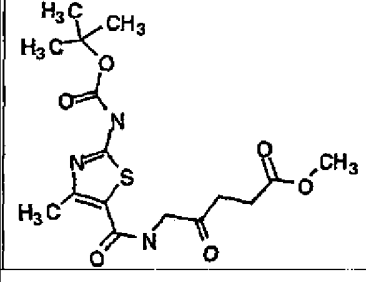
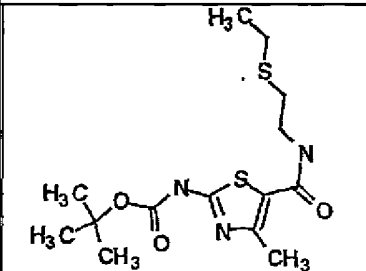
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
37		Éster dimetiletílico de ácido [5-[[[(2,2-dimetilpropil)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,97
38		Éster dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[(2-propinilamino)-carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,22
39		Éster dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[(2-propenilamino)-carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,41
40		Éster dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[(metilfenilamino)-carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,75

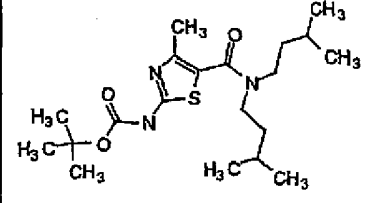
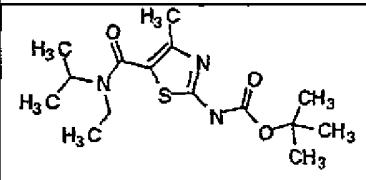
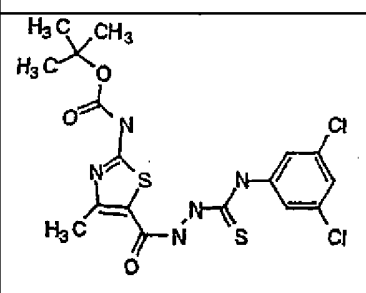
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
41		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[[(3,4,5-trimetoxifenil) amino] carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	3,84
42		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[[2,6-bis(1-metiletil)fenil] amino] carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	4,40
43		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[[3-(1H-imidazol-1-il)propil] amino] carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	2,45

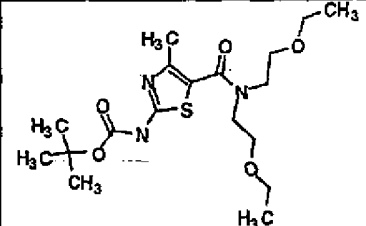
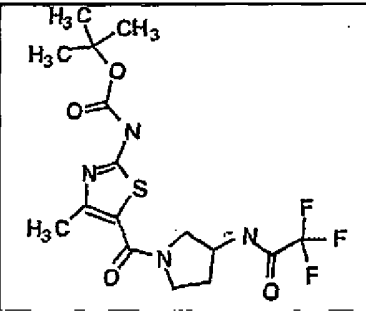
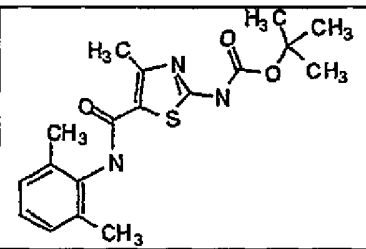
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
44		Éster 1,1-dimetilético de ácido [5-[[[2-[[4-(2,4-difluorofenil)metil]-amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,97
45		Éster metílico de N-[[2-[[[1,1-dimetiletoxi)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolil]carbonyl]-L-leucina	3,99
46		Éster metílico de ácido [5-[[[2-[[[1,1-dimetiletoxi)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolil]carbonyl]amino]-4-oxopentanóico	3,27
47		Éster 1,1-dimetilético de ácido [5-[[[2-(etiltio)etil]amino]-carbonyl]-4-metil-2-	3,75

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolil]carbâmico	
48		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[bis(3-metilbutil)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	4,67
49		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[[etil(1-metiletíl)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	3,84
50		2-[[[(3,5-diclorofenil)amino]-tioxometil]hidrazida de ácido 2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxílico	4,66

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
51		Éster dimetiletílico de ácido [5-[[bis(2-etoxietil)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,83
52		Éster dimetiletílico de ácido [4-metil-5-[[3-[(trifluoroacetil)amino]-1-pirrolidinil]-carbonil]-2-tiazolil]carbâmico	1,1-3,47
53		Éster dimetiletílico de ácido [5-[[2,6-dimetilfenil)amino]-carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbâmico.	1,1-3,87

Exemplos de 54 a 129

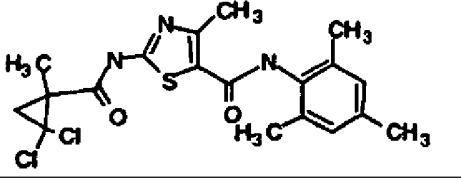
Procedimento Geral

Os compostos de 54 a 129 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir. Diisopropiletil amina (60 µl, 0,34 mmol) foi adicionada a uma mistura de amina 2 (30

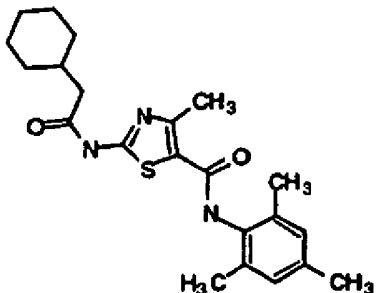
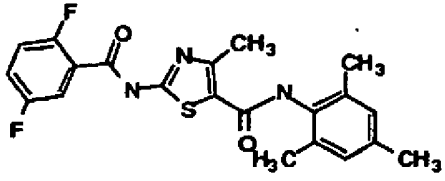
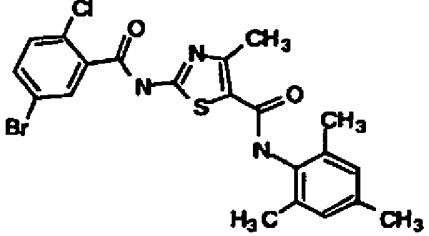
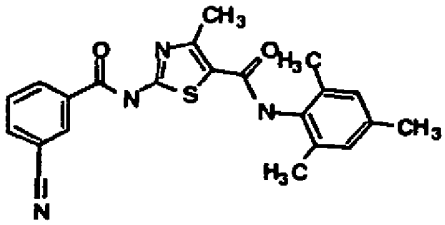
mg, 0,11 mmol), ácido carboxílico apropriado (0,13 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19,5 mg, 0,14 mmol), e cloridrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propil carbodiimida (26,8 mg, 0,14 mmol) em THF. A mistura foi aquecida num tubo lacrado sob árgon a 45 °C durante 24 h. A mistura de reacção foi diluída com diclorometano (e ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aq. (2 ml, 3x). A solução de diclorometano foi passada através de uma coluna de permuta catiónica Varian SCX (2 g/6 cc) num robot Gilson. A coluna foi eluída sequencialmente com acetonitrilo-metanol (10 ml, 4:1), metanol-2 M de amónia metanólica (3 ml, 4:1), e 2 M de solução de amónia metanólica (3 ml, 4x). As fracções foram colhidas separadamente utilizando o robot Gilson. A fracção contendo o produto foi concentrada e seca a vácuo.

"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄), taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nM para os compostos de 54 a 127. Para os compostos 128-129 as condições de HPLC são: Zorbax S8-C18 4,5 mm x 7,5 cm coluna curta, 8 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄), taxa de fluxo 2,5 ml/min, X = 217 nM.

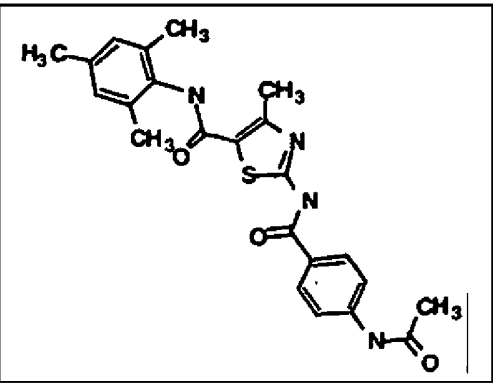
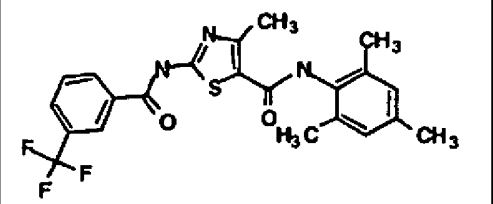
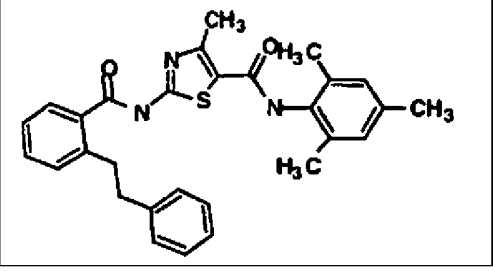
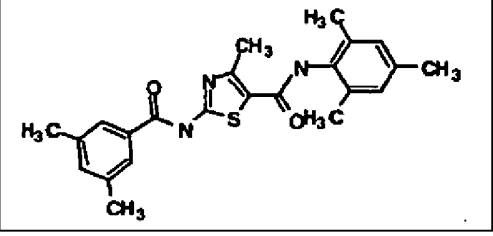
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)

54		2-[[[(2,2-Dicloro-1-metilciclopropil)carbonyl]amino]- 4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,22
----	---	---	------

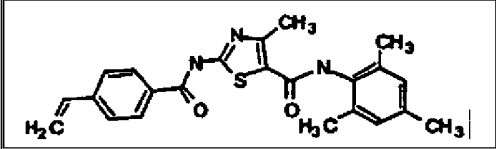
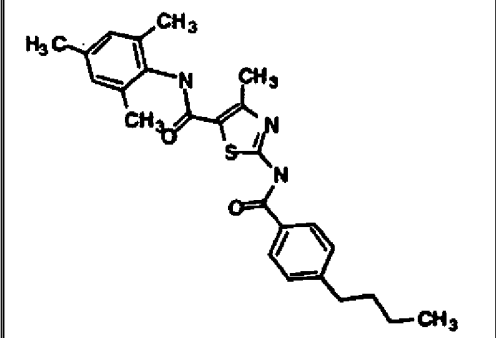
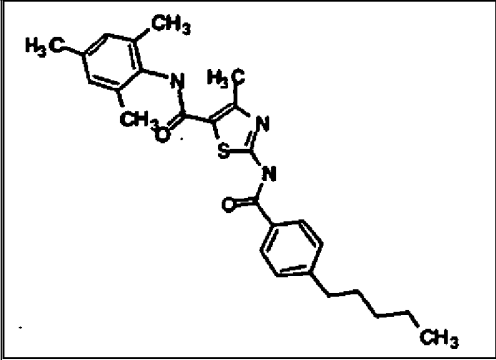
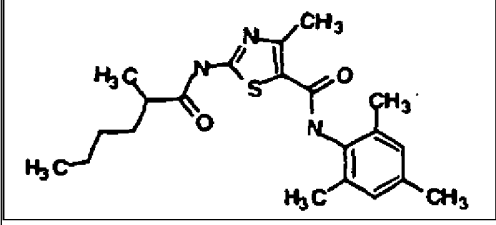
(continuação)

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
55		2-[(Ciclohexilo acetil)amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,47
56		2-[(2,5-Difluoro- benzoil)amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,15
57		2-[(5-Bromo-2- clorobenzoil) amino]- 4-metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,37
58		2-[(3-Ciano- benzoil)amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,06

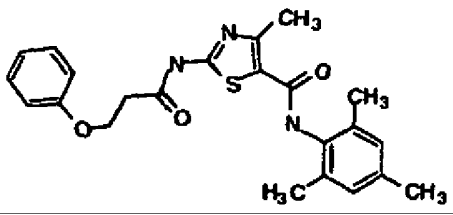
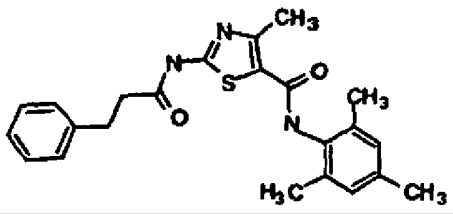
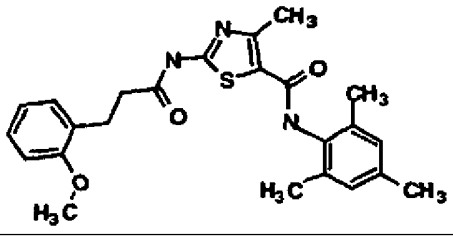
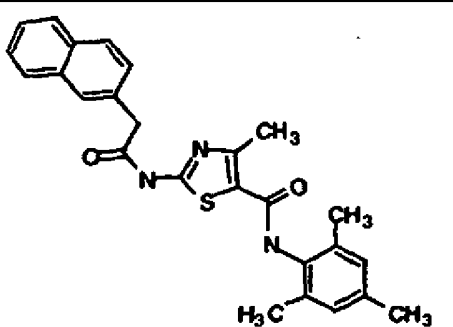
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
59		2-[[4-(Acetilamino)- benzoil]amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,60
60		4-Metil-2-[[3- (trifluorometil)benzo il]amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)- 5-tiazolcarboxamida	4,45
61		4-Metil-2-[[2-(2- feniletil) benzoil]- amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,64
62		2-[(3,5-Dimetil- benzoil)amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,49

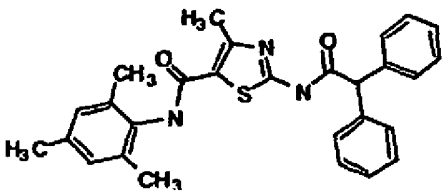
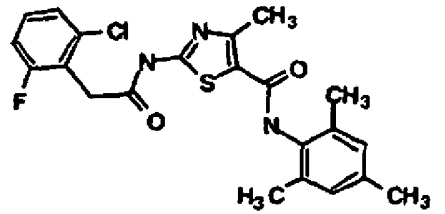
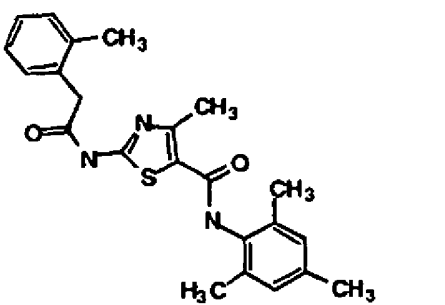
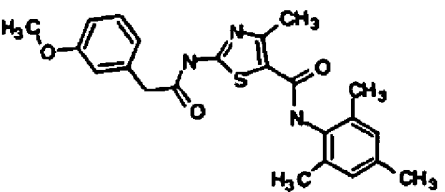
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
63		2-[(4-Etenil- benzoil) amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	
64		2-[(4-Butil- benzoil) amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,58
65		4-Metil-2-[(4- pentilbenzoil) amino]- N-(2,4,6-trimetil- fenil)-5-tiazol- carboxamida	4,76
66		4-Metil-2-[(2-metil- 1-oxohexil) amino]-N- (2,4,6-trimetil- fenil)-5-tiazol- carboxamida	4,41

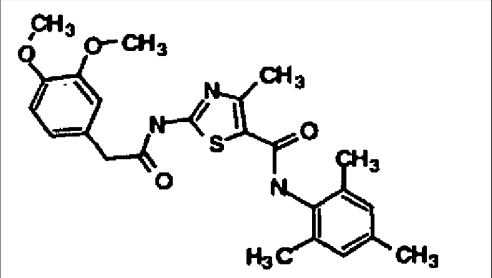
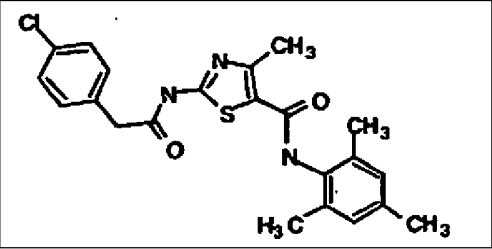
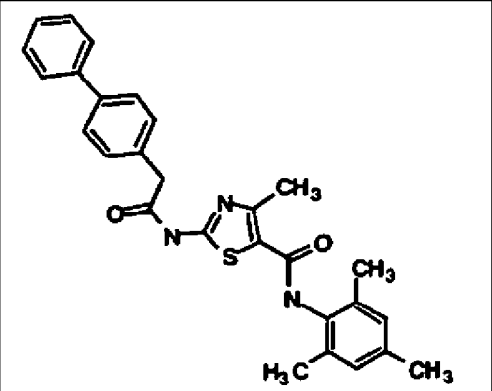
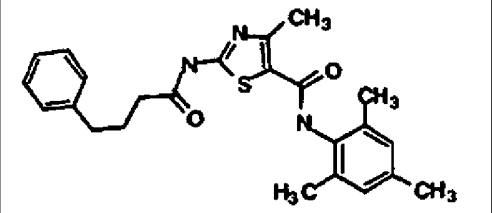
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
67		4-Metil-2-[(1-oxo-3-fenoxipropil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,21
68		4-Metil-2-[(1-oxo-3-fenilpropil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,26
69		2-[[3-(2-Metoxifenil)-1-oxopropil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,31
70		4-Metil-2-[(2-naftalenilacetil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,43

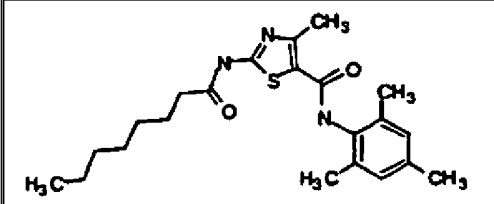
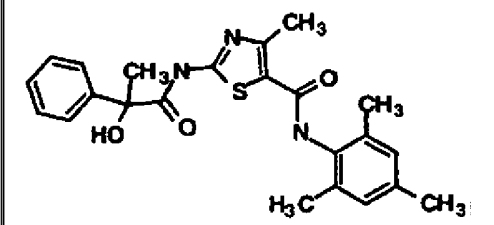
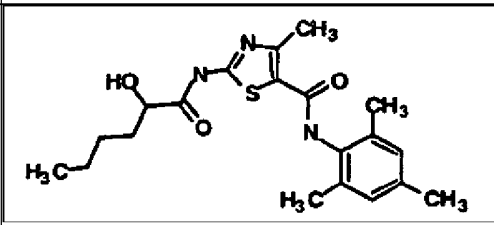
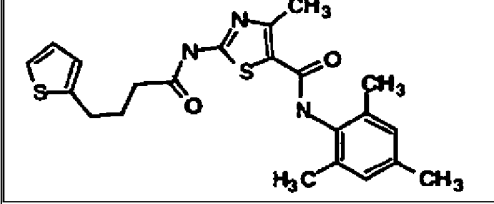
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
71		2-[(Difenil- acetil)amino]-4- metil- N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,13
72		2-[[(2-Cloro-6- fluorofenil) acetil]- amino]-4-metil-N- (2,4,6- trimetil- fenil)-5-tiazol- carboxamida	4,17
73		4-Metil-2-[[(2- metilfenil)-acetil] amino]-N-(2,4,6- trimetil-fenil)-5- tiazolcarboxamida	3,95
74		2-[[(3-metoxi- fenil)acetil]amino]- 4-metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,11

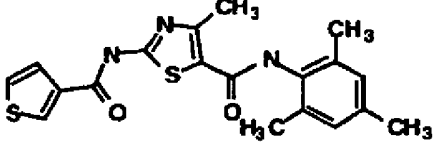
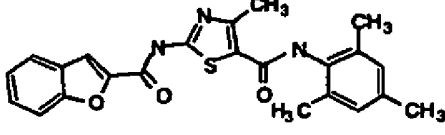
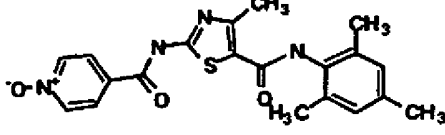
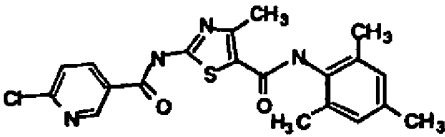
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
75		2-[[[(3,4-Dimetoxi-fenil)acetil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,90
76		2-[[[(4-Cloro-fenil)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,34
77		2-[[[([1,1'-Bifenil]-4-yl)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,60
78		4-Metil-2-[(1-oxo-4-fenilbutil)amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,40

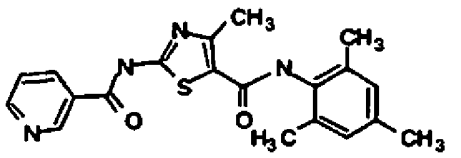
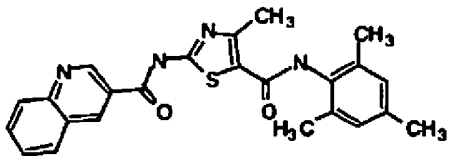
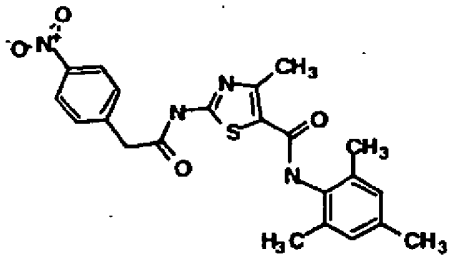
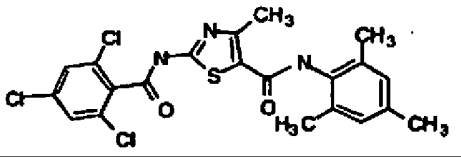
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
79		4-Metil-2-[(1-oxooctil)amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,65
80		2-[(2-Hidroxi-2-fenil-1-oxopropil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,13
81		2-[(2-Hidroxi-1-oxohexil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,14
82		4-Metil-2-[[1-oxo-4-(2-thienil)-butil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,32

(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
83		4-Metil-2-[(3-thienilcarbonil) amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,04
84		2-[(2-Benzofuranil-carbonil) amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,37
85		N-[4-Metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil) amino] carbonil]-2-tiazolil]-4-piridinacarboxamida, N-óxido	3,50
86		6-Cloro-N-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil) amino] carbonil]-2-tiazolil]-3-piridinacarboxamida	4,08

(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
87		N-[4-Metil-5- [[[(2,4,6-trimetil- fenil)amino]carbonil] -2-tiazolil]-3- piridinacarboxamida	3,56
88		N-[4-Metil-5- [[[(2,4,6-trimetil- fenil)amino]carbonil] -2-tiazolil]-3- quinolinacarboxamida	4,11
89		4-Metil-2-[[[(4- nitrofenil) acetil]- amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,08
90		4-Metil-2-[(2,4,6- triclorobenzoil) amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,45

(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
91		4-Metil- 2-[[2-[[3-(trifluorometil)- fenil] amino]benzoil]- amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,86
92		4-Metil-2-[[4-(4- nitrofenil)-1- oxobutil]amino]-N- (2,4,6-trimetil- fenil)-5-tiazol- carboxamida	4,28
93		1-Metil-2-[[4-(metil- sulfonil)-benzoil]- amino]-N-(2,4,6- trimetil-fenil)-5- tiazol- carboxamida	3,79

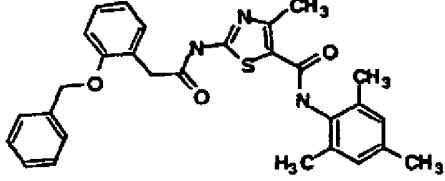
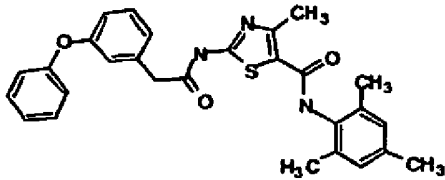
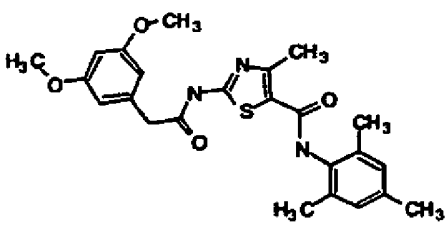
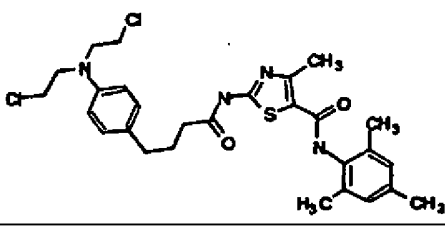
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
94		2-[(4-Heptilbenzoil) amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	
95		2-[[2-(2,4-Difluoro-fenil)acetil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,15
96		(S)-2-[[2-(Dipropilamino)-1-oxopropil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,20
97		2-[(2-Bifenil-enecarbonil) amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,64

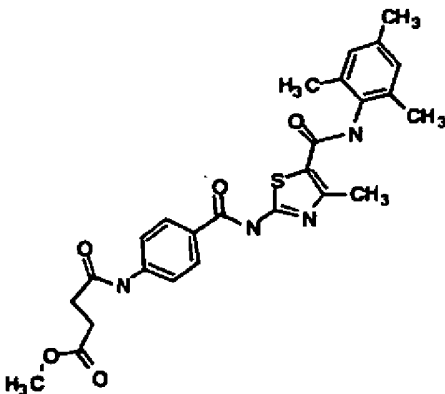
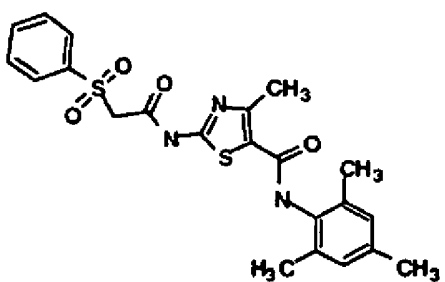
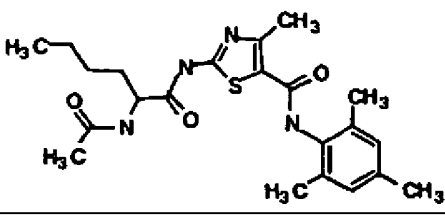
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
98		2-[[3-(3-Metoxifenil)-1-oxopropil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,26
99		4-Metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)-2-[[2-(2,4,6-trimetilfenil)acetil]amino]-5-tiazolcarboxamida	4,52
100		4-Metil-2-[(1-oxo-6-heptenil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,47
101		2-[[[(1,3-Benzodioxol-5-il)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,07

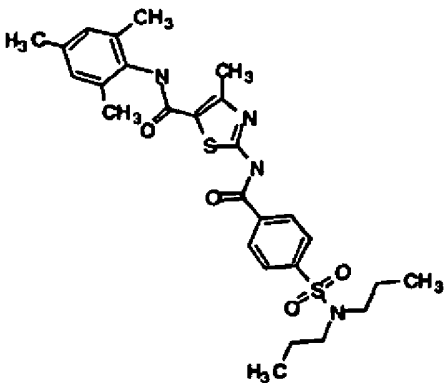
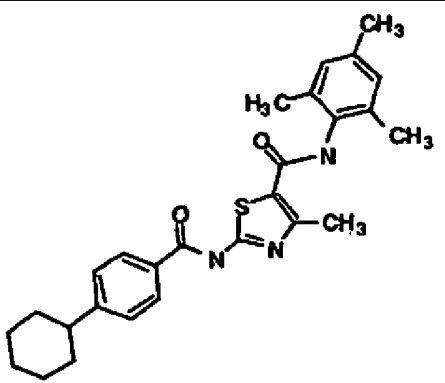
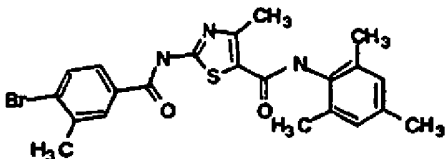
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
102		4-Metil-2-[[[2-(fenilmetoxi) fenil]acetil]amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,46
103		4-Metil-2-[[[3-fenoxifenil]acetil]ummino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,56
104		2-[(3,5-Dimetoxi-fenil)acetil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,13
105		2-[[[4-[4-[Bis(2-cloroetil)amino] fenil]-1-oxobutil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,75

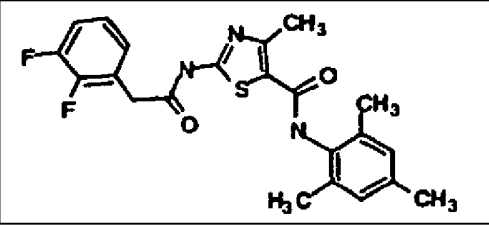
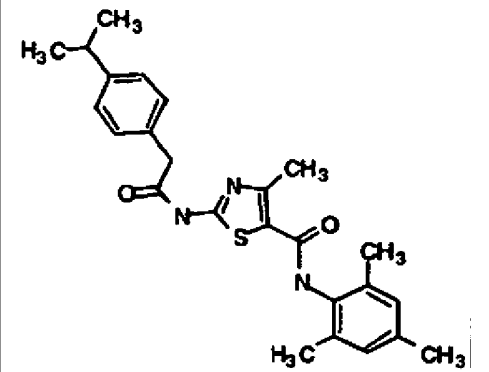
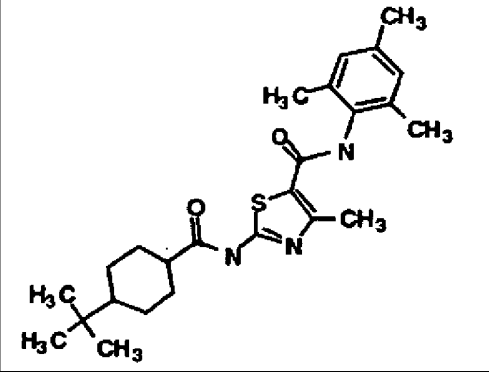
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
106		éster metílico do ácido 4-[[4-[[[4- metil-5-[(2,4,6- trimetil- fenil)amino]carbonyl]- 2- tiazolil]-amino]- carbonyl] fenil]- amino]-4-oxobutanoico	4,03
107		4-Metil-2-[[(fenil- sulfonil)acetil] amino] -N-(2,4,6- trimetil-fenil)-5- tiazol-carboxamida	3,77
108		2-[[2-(Acetilamino)- 1-oxohexil] amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	3,99

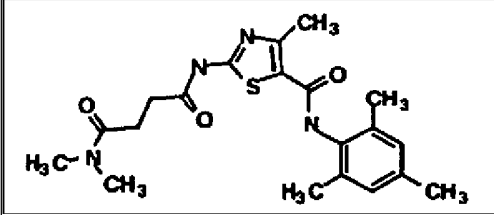
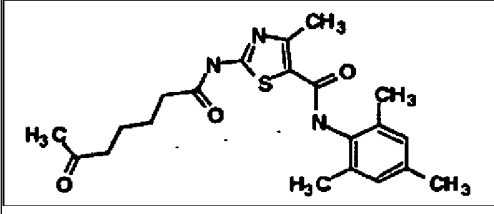
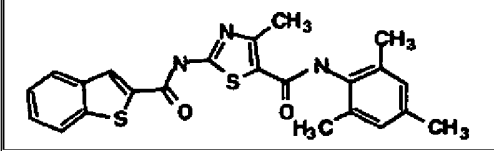
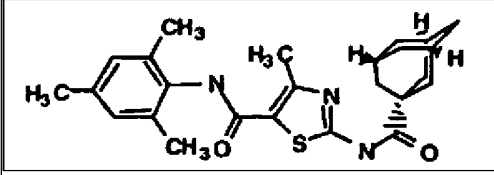
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
109		2-[[4-[(Dipropil- amino) sulfonil] benzoilo] amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetil-fenil)-5- tiazol- carboxamida	4,51
110		2-[(4-Ciclohexil- benzoil) amino]-4- metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,94
111		2-[(4-Bromo-3- metilbenzoil) amino]- 4-metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,80

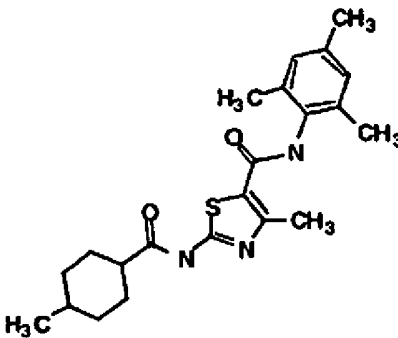
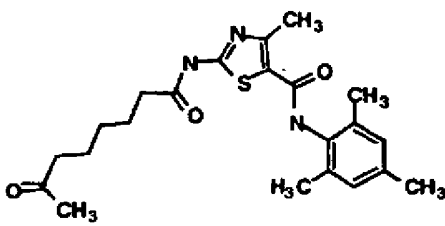
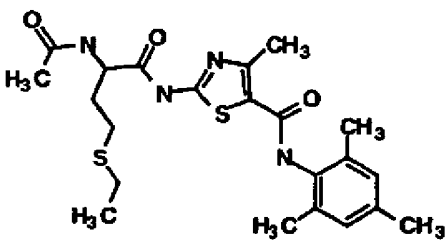
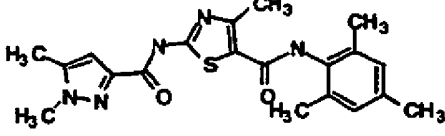
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
112		2-[[[(2,3-Difluorofenil)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,14
113		4-Metil-2-[[[4-(1-metiletil)fenil]acetil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,56
114		2-[[[4-(1,1-Dimetiletil)ciclohexil]carbo nil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol- carboxamida	4,85

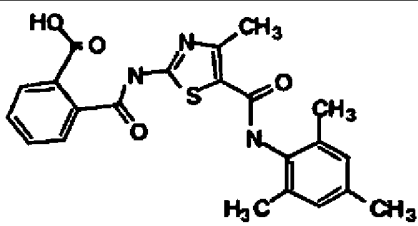
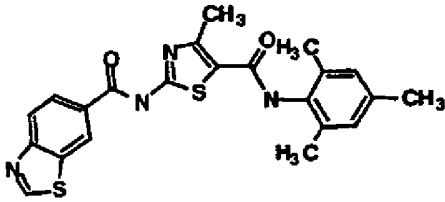
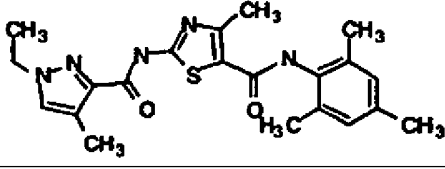
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
115		N,N-Dimetil-N'-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]butanodiamida	3,50
116		2-[(1,6-Dioxohexil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,40
117		2-[(Benzo[b]tiofen-2-ilcarbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,53
118		2-[(1-Adamantil-carbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,66

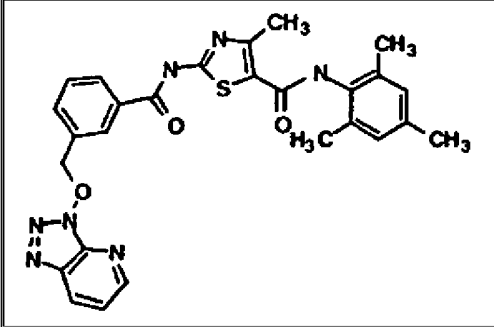
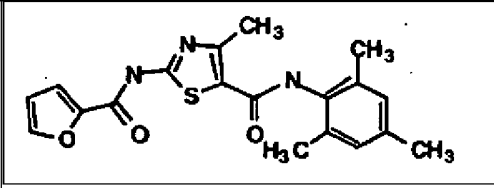
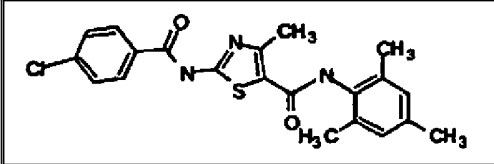
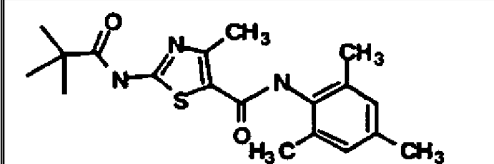
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
119		4-Metil-2-[[(4-metilciclohexil) carbo nil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,48
120		2-[(1,7-Dioxooctil)-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	3,88
121		2-[[2-(Acetilamino)-4-(etiltio)-1-oxobutil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,93
122		1,5-Dimetil-N-[4-metil-5-[[(2,4,6-trimetilfenil) amino] carbonil]-2-tiazolil]-1H-pirazol-3-carboxamida	3,91

(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
123		ácido 2-[[[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]carbonil]benzoico	3,70
124		N-[4-Metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-6-benzo-tiazolcarboxamida	4,18
125		1-Etil-4-metil-N-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]carbonil]-2-tiazolil]-1H-pirazol-3-carboxamida	4,09

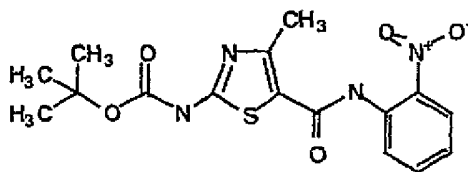
(continuação)

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
126		4-Metil-2-[[3-[(3H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridin-3-iloxy)metil]benzoil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,15
127		2-[(2-Furanil-carbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,45
128		2-[(4-Cloro-benzoil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,85
129		2-[(2,2-Dimetil-1-oxopropil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,30

Exemplo 130

Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [4-metil-

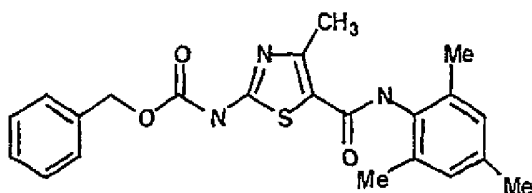
5[[2- nitrofenil)amino]carbonil]-2-tiazolil] carbámico



2-Nitroanilina (55 mg, 0,4 mmol) e diisopropiletilamina (70 µl 0,4 mmol) foram adicionados gota a gota a uma solução agitada de cloreto de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico 1C (100 mg, 0,36) em diclorometano (3 ml). Após 16 h em rt, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (22 mg, 0,18 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 3,5 horas adicionais. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel. Eluição com 5 % de EtOAc em hexanos seguido durante 20 % de EtOAc em hexanos proporcionou o composto do título (15 mg, 11 %) como um sólido amarelo.

Exemplo 131

Preparação de Éster fenilmetílico de ácido [4-Metil-5[[2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico



A. 2-benziloxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo

Uma solução 3 M de NaHCO₃ aq. (10 ml, 30 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (372 mg, 2 mmol) em THF (20 ml) a 0 a 5 °C. Cloroformiato de benzilo (500 µl) foi adicionado. Após 2 h, cloroformiato de benzilo adicional (500 µl) e a

solução bifásica foram agitadas durante um adicional de 2 h a 0 a 5 °C. A mistura foi diluída com diclorometano (50 ml) e água (30 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel. Eluição com 10 % de EtOAc em hexanos seguido durante 20 % e 30 % de EtOAc em hexanos proporcionou o composto do título (310 mg, 48 %) como um sólido branco.

B. Ácido 2-Benziloxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

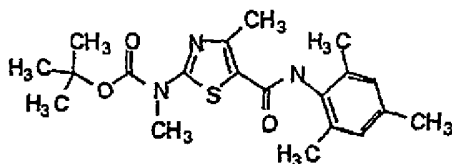
O composto 131B foi preparado por um método análogo como aquele de 3B, excepto pela utilização de 131A para dar o composto do título 131B como um pó branco (77 %).

C. Éster fenilmetílico de ácido [4-Metil-5-IT(2,4,6-Trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbâmico

Diisopropiletilamina (70 nl, 0,41 mmol) foi adicionada a uma solução de 131B (100 mg, 0,34 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (60 gel, 0,41 mmol), e hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio] (HATU, 160 mg, 0,41 mmol). A mistura foi agitada em rt durante 24 h, diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aq. (3x), salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado com éter (40 ml) para se obter o composto do título (100 mg, 77 %) como um sólido branco pérola.

Exemplo 132

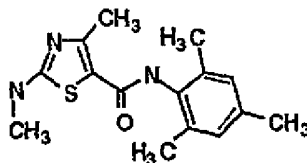
Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido Metil[4-metil-5-nY2,4,6-trimetilfenil)aminol]carbonil]-2-tiazolil]carbâmico



O composto 132 foi preparado por um método análogo como aquele de 1, excepto pela utilização de 2-*tert*-butoxicarboniloxiaminometil-4-metil- tiazol-5- carboxilato de etilo para dar o composto do título 132 como um sólido ocre.

Exemplo 133

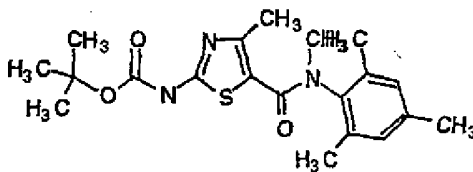
Preparação de 4-Metil-2-(metilamino)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 133 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 132 para dar o composto do título 133 como um sólido branco (91 %).

Exemplo 134

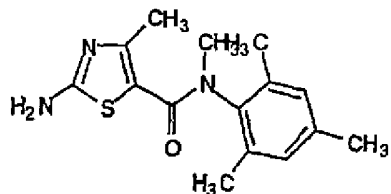
Preparação de Éster 1,1-dimetiletilico de ácido [4-Metil-5-[[metil(2,4,6-trimetilfenil)aminolcarbonil]-2-tiazolil]alcarbâmico



O composto 134 foi preparado por um método análogo como aquele de 1, excepto pela utilização de N-metil-2,4,6-trimetilanilina para dar o composto do título 134 como um sólido branco (60 %).

Exemplo 135

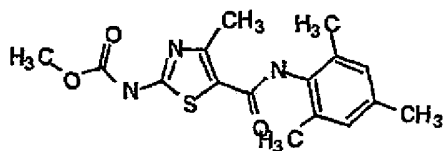
Preparação de 2-Amino-N,4-dimetil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 135 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 134 para dar o composto do título 135 como um sólido branco (97 %).

Exemplo 136

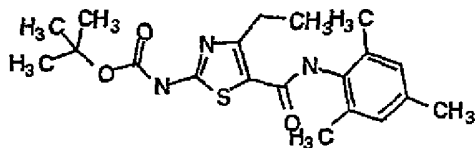
Preparação de Éster metílico de ácido f4-Metil-5-[[(2,4,6-trimetilfenil)aminolcarbonil]-2-tiazolilalcarbâmico



Uma mistura de 2 (100 mg, 0,36 mmol), piridina (87 µl, 1,08 mmol), cloroformiato de metilo (111 µl, 1,44 mmol) em diclorometano (3 ml) foi agitada em rt durante 1,5 h. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com solução de NaHCO₃ aq. (20 ml, 2x), salmoura; seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado com éter para se obter o composto do título (88 mg, 82 %) como um sólido branco.

Exemplo 137

Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [4-Etil-5[[(2,4,6-trimetilfenil)aminolcarbonil]-2-tiazolilalcarbâmico

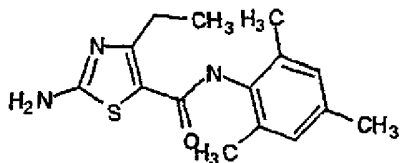


O composto 137 foi preparado por um método análogo

como aquele de 1, excepto pela utilização de 2-amino-4-etil-tiazol-5-carboxilato de metilo para dar o composto do título 137 como um sólido branco (70 %).

Exemplo 138

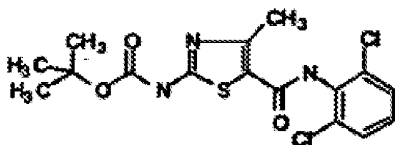
Preparação de 2-Amino-4-etil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato



O composto 138 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 137 para dar o composto do título 138 como um sólido branco (89 %).

Exemplo 139

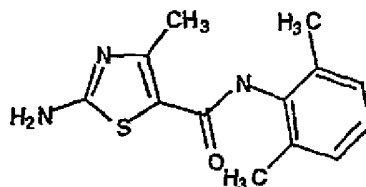
Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[(2,6-Diclorofenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolilalcarbâmico



Uma 1 M solução de bis-trimetilsilil amida de sódio (290 µl, 0,29 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 2,6-dicloroanilina (13,4 mg, 0,08 mmol) em THF (1 ml). Após 30 min, a mistura foi arrefecida até 0 °C e 1C (30 mg, 0,11 mmol) foi adicionado numa parcela. A mistura foi deixada se aquecer até a rt e foi agitada durante 16 h. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com 2 N de solução HCl aq. (2 ml, 3x), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluído com 30 % de EtOAc em hexanos para se obter o composto do título (20 mg, 45 %) como um sólido amarelo claro.

Exemplo 140

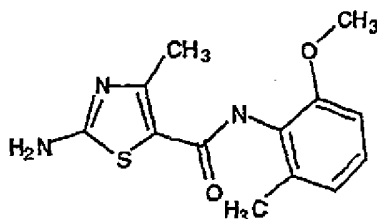
Preparação de 2-Amino-N-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 140 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 53 para dar o composto do título 140 como um sólido ocre claro (100 %).

Exemplo 141

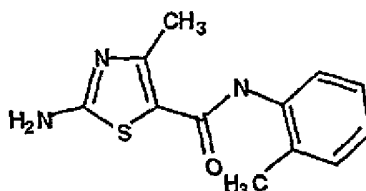
Preparação de 2-Amino-N-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 141 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 13 para dar o composto do título 141 como um sólido branco pérola (100 %).

Exemplo 142

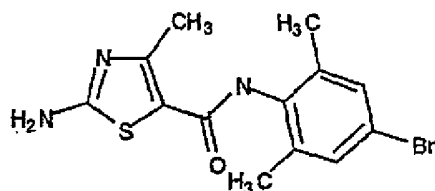
Preparação de 2-Amino-N-(2-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 142 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 18 para dar o composto do título 142 como um sólido ocre clara (90 %).

Exemplo 143

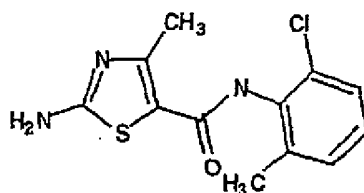
Preparação de 2-Amino-N-(2,6-dimetil-4-bromofenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 143 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 15 para dar o composto do título 143 como um sólido ocre clara (70 %).

Exemplo 144

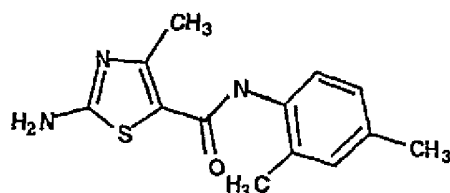
Preparação de 2-Amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 144 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 19 para dar o composto do título 144 como um sólido ocre clara (81 %).

Exemplo 145

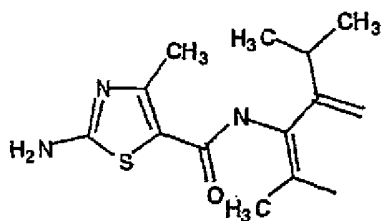
Preparação de 2-Amino-N-(2,4-dimetilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 145 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 17 para dar o composto do título 145 como um sólido ocre clara (68 %).

Exemplo 146

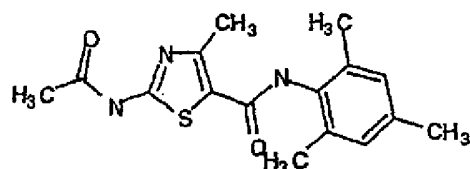
Preparação de 2-Amino-N-(2-metil-6-isopropilfenil)-4-metil-

5-tiazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)

O composto 146 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 16 para dar o composto do título 146 como um sólido ocre clara (100 %).

Exemplo 147

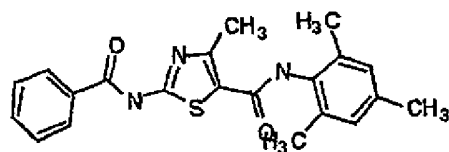
Preparação de 2-(Acetilamino)-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



Uma mistura de 2 (54 mg, 0,2 mmol), anidrido acético (22 ja.1, 0,23 mmol), dimetilaminopiridina (3 mg) em diclorometano (4,5 ml) foi agitada em rt durante 4,5 h. A mistura foi diluída com diclorometano (65 ml) e lavada com 1 N de solução de HCl aquosa (20 ml), água; seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluído com 35 % de EtOAc em hexanos para se obter o composto do título (43 mg, 69 %) como um sólido branco.

Exemplo 148

Preparação de 2-(Benzoilamino)-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

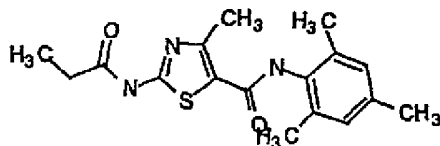


Uma solução de 2 (100 mg, 0,36 mmol) e anidrido

benzóico (226 mg, 1 mmol) em diclorometano (10 ml) e piridina (2 ml) foi agitada em rt durante a noite. A mistura foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aquosa (15 ml, 2x), 10 % de solução de NaHCO₃ aq. (20 ml, 2x); seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluído com 30 % de EtOAc em hexanos seguido durante 50 % de EtOAc em hexanos para se obter o composto do título contaminado com ácido benzóico. O sólido foi dissolvido em EtOAc (40 ml) e lavado com solução de KHCO₃ sat. (15 ml, 4x), seco (MgSO₄), filtrado e concentrado para se obter o composto do título (110 mg, 80 %) como um sólido branco.

Exemplo 149

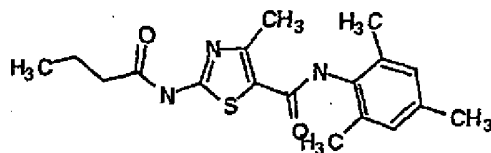
Preparação de 4-metil-2-r(1 -oxopropil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida



Uma mistura de 2 (100 mg, 0,36 mmol), anidrido propiônico (332 mg, 2,58 mmol) em diclorometano (10 ml) e piridina (4 ml) foi agitada em rt durante 3 h. Dimetilaminopiridina (122 mg, 1 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 1,5 h adicional. A mistura foi diluída com diclorometano e lavada com 1 N de solução de HCl aquosa (25 ml, 3x), solução de NaHCO₃ aq. (20 ml, 2x), água (20 ml), salmoura; seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluído com 20 % de EtOAc em hexanos para se obter o composto do título (81 mg, 68 %) como um sólido branco.

Exemplo 150

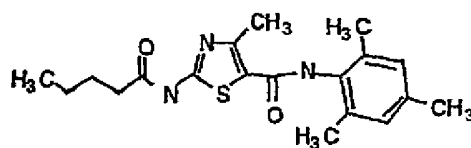
Preparação de 4-metil-2-f(1-oxobutil)aminol-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



O composto 150 foi preparado por um método análogo como aquele de 149, excepto pela utilização de anidrido butírico para dar o composto do título 150 como um sólido branco (76 %).

Exemplo 151

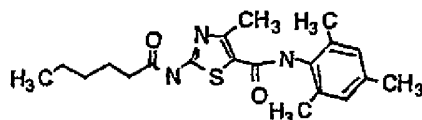
Preparação de 4-metil-2-[(1-oxopentil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



O composto 151 foi preparado por um método análogo como aquele de 149, excepto pela utilização de anidrido valérico para dar o composto do título 151 como um sólido branco (77 %).

Exemplo 152

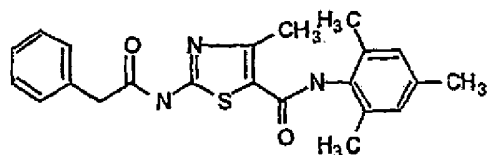
Preparação de 4-metil-2-[(1-oxoexil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



O composto 152 foi preparado por um método análogo como aquele de 149, excepto pela utilização de anidrido hexanóico para dar o composto do título 152 como um sólido branco (75 %).

Exemplo 153

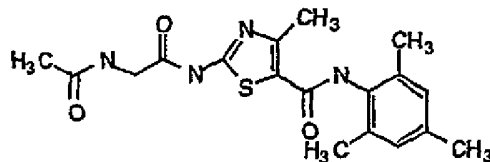
Preparação de 4-Metil-2-[(fenilcetil)aminol-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



Uma solução de amina 2 (50 mg, 0,18 mmol), diisopropiletilamina (101 µl, 0,58 mmol), ácido fenilacético (27,2 mg, 0,20 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (29,4 mg, 0,22 mmol), e cloridrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propil carbodiimida (42,2 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (0,62 ml) foi mecanicamente agitada num frasco lacrado durante 16 h. A mistura de reacção foi passada através de uma coluna de permuta iónica Varian SCX (2g/6 cc) e eluída com acetonitrilo-metanol (10 ml, 4:1) seguido durante 2 M de solução de amónia metanólica (9 ml). As fracções contendo o produto foram combinadas e depois concentradas. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com 2 N de solução de HCl aquosa (3x), seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado para se obter o composto do título (39 mg, 55 %) como um sólido ocre.

Exemplo 154

Preparação de 2-[[Acetilamino)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-6-tiazolcarboxamida

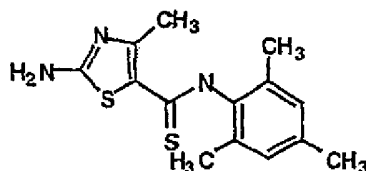


Uma solução de amina 2 (50 mg, 0,18 mmol), diisopropiletilamina (400 µl, 2,3 mmol), N-acetilglicina (42 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol), e cloridrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propil carbodiimida (72 mg, 0,36 mmol) em THF (5 ml) foi aquecida

até 50 °C durante a noite. A mistura foi arrefecida, diluída com diclorometano (60 ml) e lavada com 2 N solução de HCl aquosa (20 ml), solução de KHCO₃ aq. sat. (20 ml), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O sólido bruto foi triturado com éter (10 ml), filtrado, e lavado com éter (5 ml, 3x) para se obter o composto do título (40 mg, 59 %) como um sólido branco pérola.

Exemplo 155

Preparação de 2-Amino-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarbotioamida



Uma suspensão de 2 (50 mg, 0,18 mmol) e reagente de Lawesson (44 mg, 0,11 mmol) em tolueno (0,23 ml) foi aquecida até 100 °C durante 4 h. Reagente de Lawesson adicional (44 mg, 0,11 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida durante 3,5 h adicionais. A mistura bruta foi submetida a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluída com 50 % de EtOAc em hexanos seguido durante 70 % de EtOAc em hexanos para se obter um sólido amarelo que foi triturado com hexanos (6 ml) para se obter o composto do título (11 mg, 21 %) como um sólido amarelo.

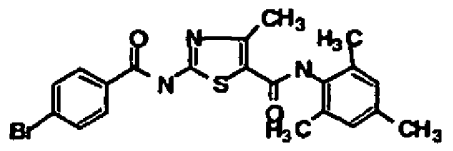
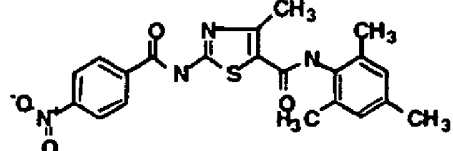
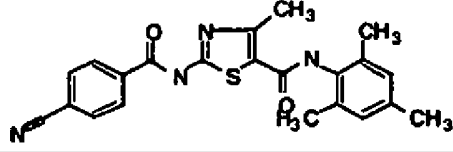
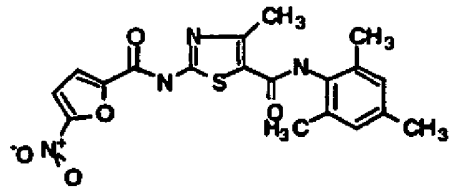
Exemplos de 156 a 170

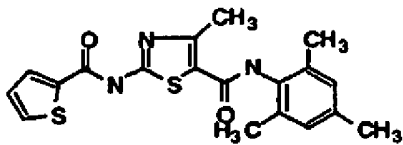
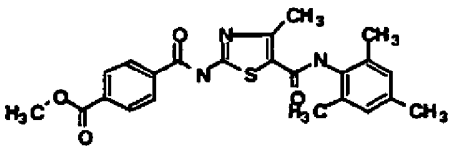
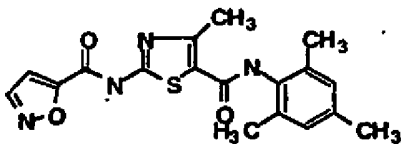
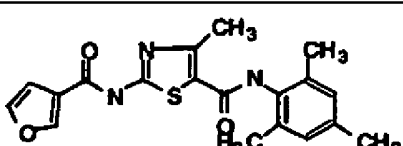
Procedimento Geral

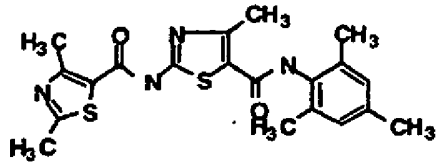
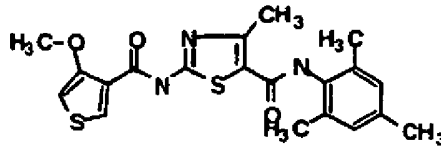
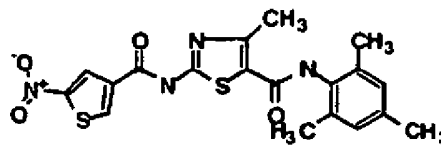
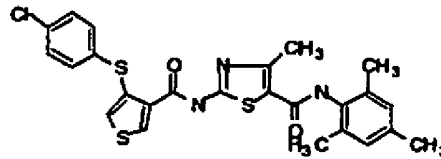
Os compostos de 156 a 170 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir. Diisopropiletil amina (60 µl, 0,34 mmol) foi adicionada a uma mistura de amina 2 (30 mg, 0,11 mmol), ácido carboxílico apropriado (0,13 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19,5 mg, 0,14 mmol), e

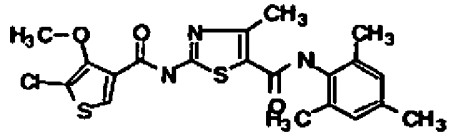
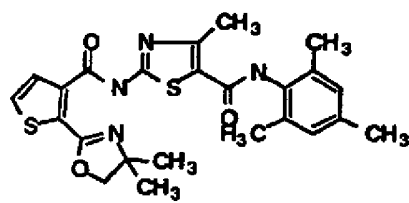
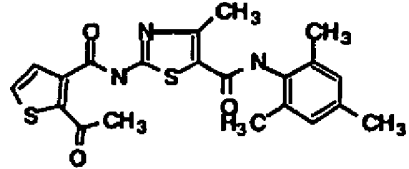
cloridrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propil carbodiimida (26,8 mg, 0,14 mmol) em THF (1 ml). A mistura foi aquecida num tubo lacrado sob árgon a 45 °C durante 24 h. A mistura de reacção foi diluída com diclorometano (4 ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aquosa (2 ml, 3x), seca (Na_2SO_4) e concentrada utilizando um speed vac. Os produtos brutos foram ou triturados com diclorometano-éter (5 ml, 1:1) ou purificados por meio de cromatografia em sílica gel (solvente de eluição: 50 % de EtOAc em hexanos e EtOAc).

"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente de partida de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4), taxa de fluxo 4 ml/min, $\lambda = 220$ nm.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
156		2-[(4-Bromobenzoyl)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,03
157		4-Metil-2-[(4-nitrobenzoyl)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,87
158		2-[(4-Cianobenzoyl)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,70
159		4-Metil-2-[[5-nitro-2-furanil]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,63

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
160		4-Metil-2-[(2-tienilcarbonil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,60
161		éster metílico do ácido 4-[[[4-Metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]carbonil]benzoico	4,99
162		2-[(5-[isoxazolilcarbonil]amino)-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,87
163		2-[(3-Furanilcarbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,54

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
164		2-[[[(2,4-Dimetil-5-tiazolil) carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,74
165		2-[[[(4-Metoxi-3-tienil) carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,75
166		4-Metil-2-[[[(5-nitro-3-tienil) carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,78
167		2-[[[4-[(4-Chlorofenil)tio]-3-tienil]carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,27

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
168		2-[[[(5-Cloro-4-metoxi-3-tienil) carbonil] amino]-4- metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,04
169		2-[[[2-(4,5-Dihidro-4,4-dimetil-2-oxazolil)-3-tienil] carbonil] amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,13
170		2-[[[(2-Acetil-3-tienil) carbonil] amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,54

Exemplos de 171 a 180

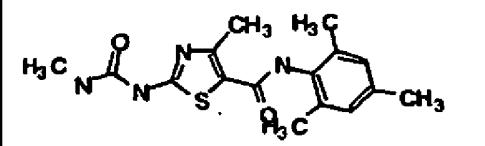
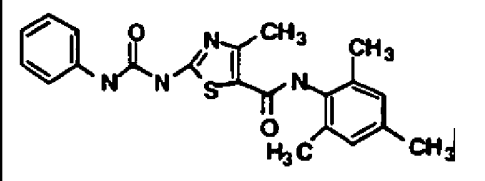
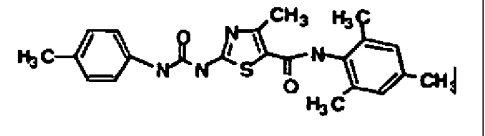
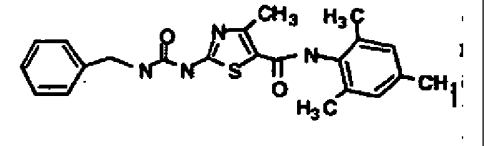
Procedimento Geral

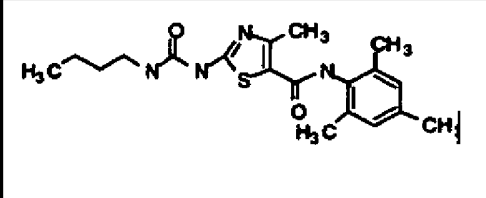
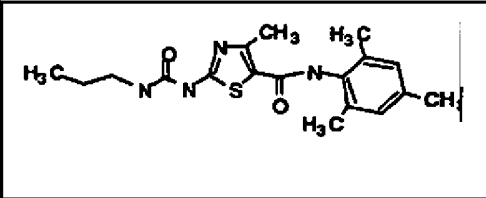
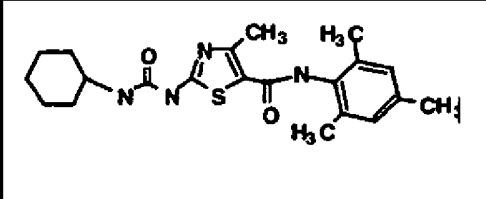
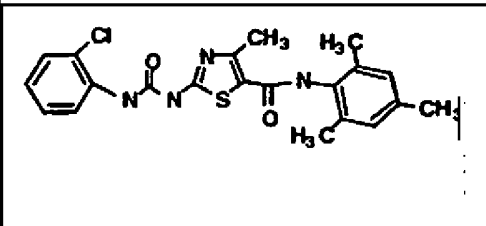
Os compostos de 171 a 180 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir.

Uma mistura de 2 (80 mg, 0,29 mmol), isocianato apropriado (0,87 mmol) e piridina (2 ml) em THF (3,5 ml)

foi agitada em rt durante a noite. Em alguns casos a mistura de reacção foi aquecida até 60-70 °C durante 5 h. Algumas destas reacções foram realizadas em rt durante a noite na presença de N,N-dimetilaminopiridina catalítica. A mistura de reacção foi diluída com diclorometano e lavada com 1 N de solução de HCl aquosa (3x), água, salmoura; seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado ou por meio de trituração com éter ou mistura de éter-hexanos, ou por meio de cromatografia numa coluna de sílica gel (solvente de eluição 20-40 % de EtOAc em hexanos) seguido por trituração ou mediante a passagem através do cartucho Varian cation exchange SCX e sequencialmente eluído com metanol (5 ml), diclorometano (5 ml), acetonitrila-metanol (10 ml, 4:1) e 2 M de amónia metanólica em metanol (10 ml, 4:1) para se obter o composto do título.

"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: Para os compostos 171-172, 175, e 177 as condições de HPLC são: Zorbax S8-C18 4,5 mm x 7,5 cm de coluna curta, 30 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4), taxa de fluxo 2,5 ml/min, $\lambda = 217$ nm. Para os outros compostos as condições de HPLC são: Zorbax S8-C18 4,5 mm x 7,5 cm coluna curta, 8 min gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4), taxa de fluxo 2,5 ml/min, $\lambda = 217$ nm.

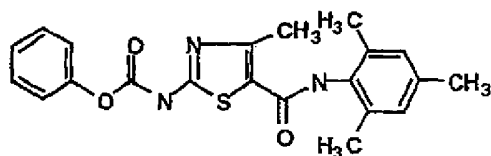
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
171		4-Metil-2- [[(metil-amino) carbonil]amino]- N-(2,4,6- trimetil-fenil)- 5-tiazol- carboxamida	24,48
172		4-Metil-2- [[(fenil-amino) carbonil]amino]- N-(2,4,6- trimetil-fenil)- 5-tiazol- carboxamida	30,45
173		4-metil-2-[[[(4- metilfenil) amino]-carbonil] amino]-N-(2,4,6- trimetil-fenil)- 5-tiazol- carboxamida	8,81
174		4-Metil-2- [[[(fenil-metil) amino]carbonil] amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	8,52

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
175		2-[[[(Butilamino) carbonyl] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	30,49
176		4-Metil-2-[[[(propilamino) carbonyl] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	7,41
177		2-[[[(Ciclohexilamino) carbonyl] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	27,21
178		2-[[[(2-Cloro-fenil) amino] carbonyl] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,99

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
179		2-[[[(3-Fluorofenil) amino] carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,87
180		2-[[[(2,6-Dimetil-fenil) amino] carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,92

Exemplo 181

Preparação de Éster fenílico de ácido [5-[[[(2,4,6-Trimetilfenil)aminolcarbonil]-4-metil-2-tiazolil]alcarbâmico



Uma solução de KHCO_3 aq. a 10 % (170 ml) foi adicionada a uma solução agitada de 2 (1,02 g, 3,7 mmol) em THF (130 ml). Fenilcloro- formiato (1,39 ml, 11,1 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura bifásica foi agitada em rt durante a noite, diluída com diclorometano (200 ml) e

lavada com água (50 ml, 2x) e salmoura. O extracto orgânico foi separado, seco (MgSO_4), filtrado e concentrado. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluído com 10 % de EtOAc em hexanos para se obter o composto do título (980 mg, 69 %) como um sólido.

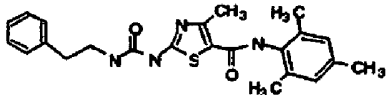
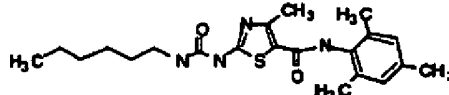
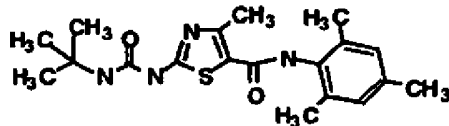
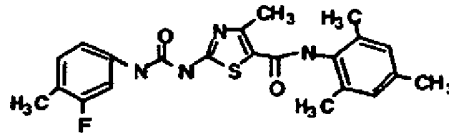
Exemplos de 182 a 236

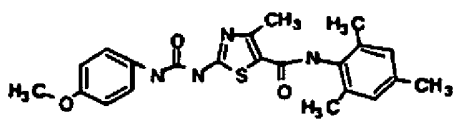
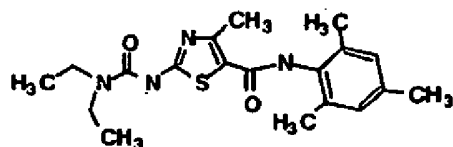
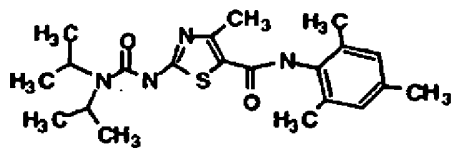
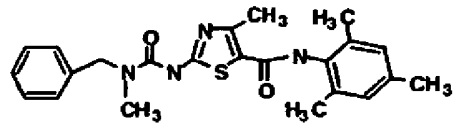
Procedimento Geral

Os compostos de 182 a 236 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir.

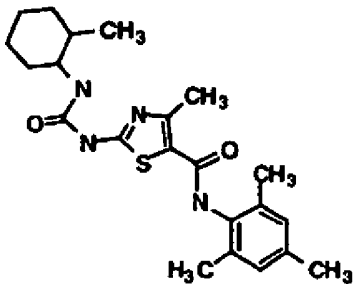
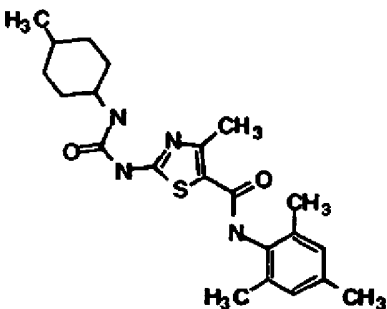
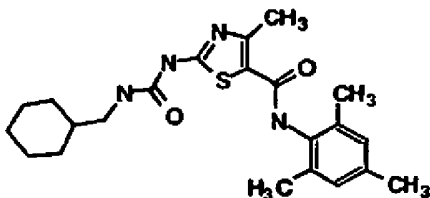
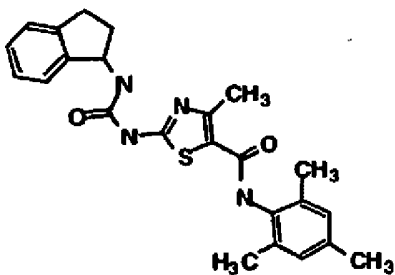
Uma solução de carbamato de fenilo 181 (20 mg, 0,054 mmol) e a amina apropriada (0,08 mmol) em THF-acetonitrilo (3 ml, 1:1) foi agitada em rt durante a noite. Algumas das reacções requereram aquecimento para 60 °C durante 4 h durante a noite. A mistura foi diluída com diclorometano (4 ml) e lavada com 1 N de solução de HCl aquosa (1,5 ml, 2x), 1 N de solução de NaOH aq. (1,5 ml, 2x). O extracto de diclorometano foi separado, seco (MgSO_4), filtrado e concentrado para se obter o produto do título.

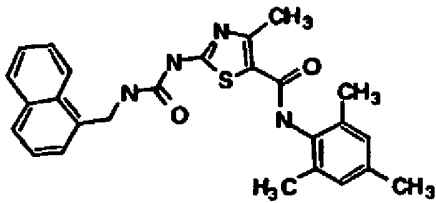
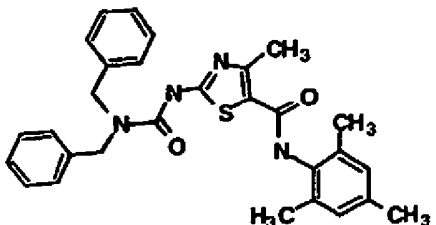
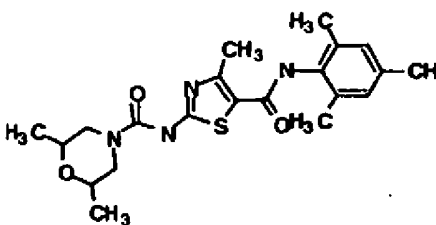
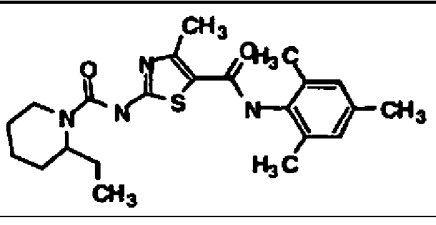
"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: Para os compostos de 182 a 192 as condições de HPLC são: Zorbax SB- C_{18} 4,5 mm x 7,5 cm coluna curta, 8 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4), taxa de fluxo 2,5 ml/min, λ = 217 nm. Para os compostos de 193 a 236 as condições de HPLC são: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4), taxa de fluxo 4 ml/min, λ = 220 nm.

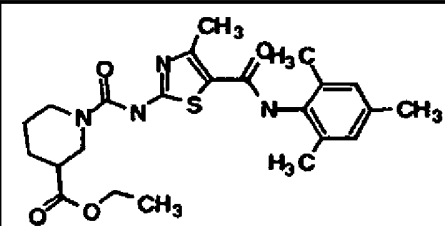
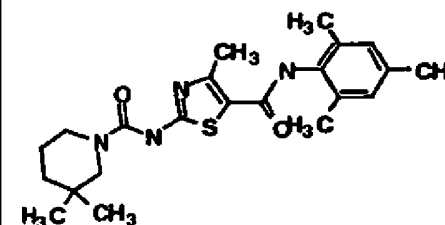
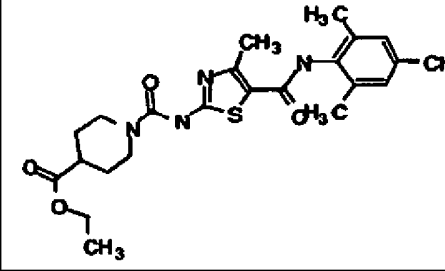
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
182		4-Metil-2-[[[(2-feniletil) amino]-carbonyl] amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,83
183		2-[[[(Hexilamino) carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	9,01
184		2-[[[(1,1-Dimetil-etil) amino] carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,48
185		2-[[[(3-Fluoro-4-metilfenil) amino] carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,92

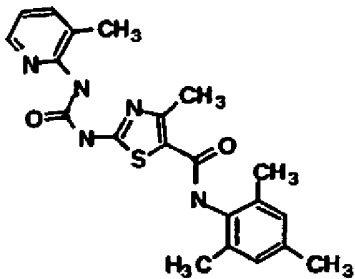
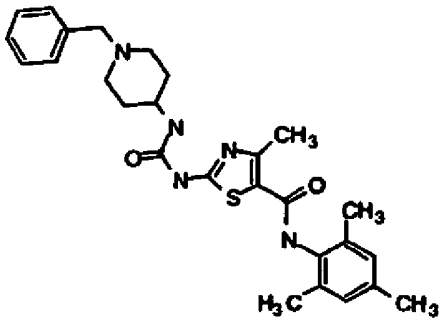
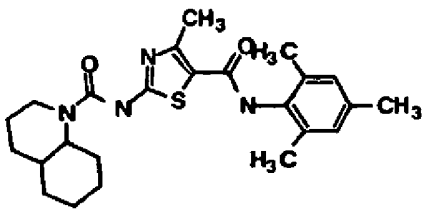
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
186		2-[[[4-Metoxifenil) amino] carbonil]amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,57
187		2-[[(Dietilamino) carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,19
188		2-[[[Bis(1-metil-etil) amino] carbonil]-amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,90
189		4-Metil-2-[[[metil-(fenilmetil) amino]-carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,56

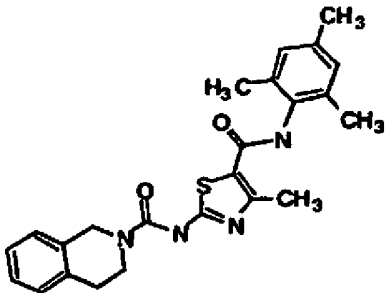
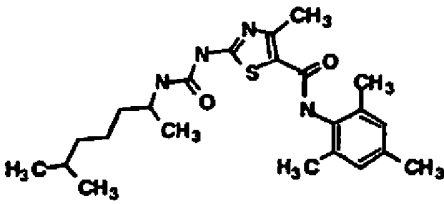
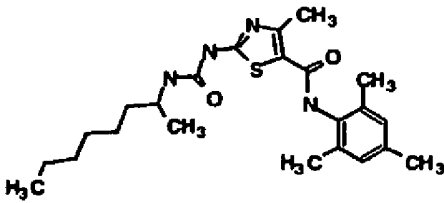
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
190		4-Metil-2-[[[(metil-fenilamino)-carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,39
191		2-[[[(Ciclohexilmetilamino)-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,84
192		4-Metil-2-[[[(1-feniletil)amino]-carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,47
193		2-[[[(Ciclopropilpropilamino)-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,36

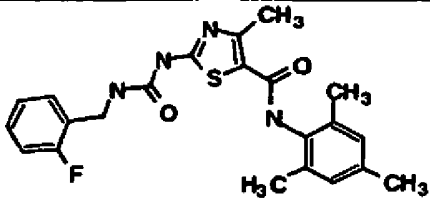
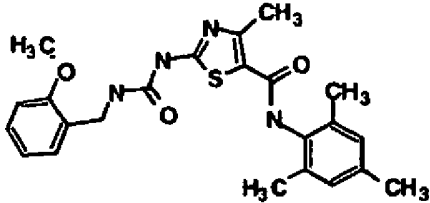
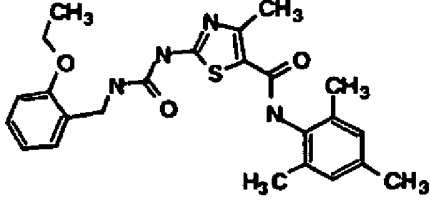
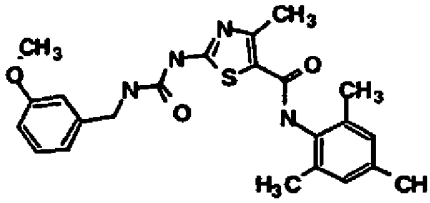
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
194		4-Metil-2-[[[(2-metilciclohexil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,42
195		4-Metil-2-[[[(4-metilciclohexil)-amino]carbonil]-amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,49
196		2-[[[(Ciclohexil-metil)amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,49
197		2-[[[(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,35

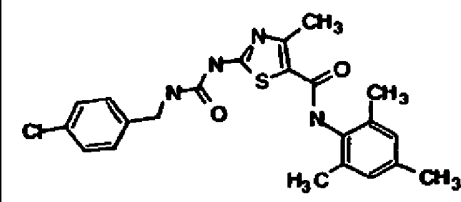
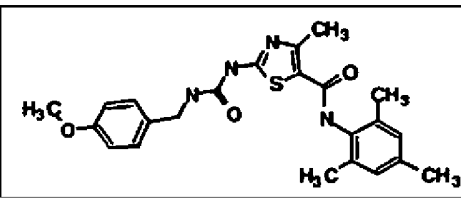
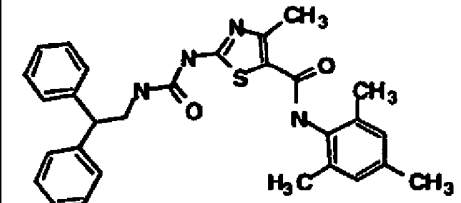
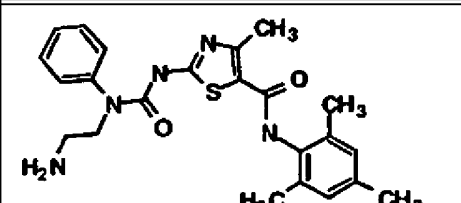
EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
198		4-Metil-2-[[[(1-naftalenilmetil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,43
199		2-[[[Bis(fenilmetil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,66
200		2,6-Dimetil-N-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-4-morfolino]carboxamida	3,97
201		2-Etil-N-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-1-morfolino]carboxamida	4,29

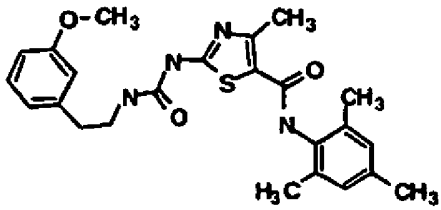
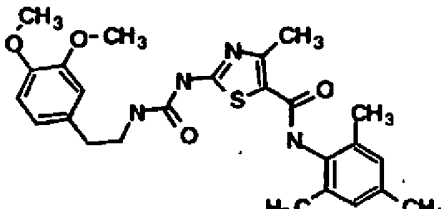
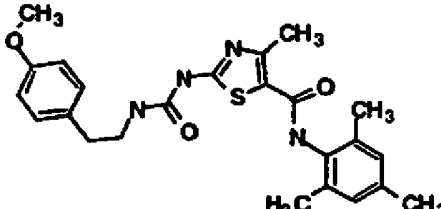
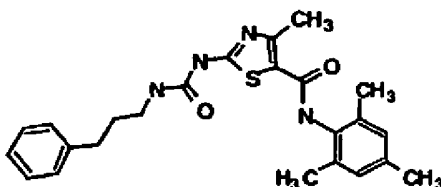
EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		piperidina-carboxamida	
202		éster etílico do ácido 1-[[[4-Metil-5-[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-amino]carbonil]-3-piperidina-carboxílico	4,10
203		3,3-Dimetil-N-[[[4-metil- 5-[(2,4,6-trimetilfenil) amino] carbonil]-2-tiazolil]-1-piperidina-carboxamida	4,32
204		éster etílico do ácido 1-[[[4-Metil-5-[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonil]-2-	4,06

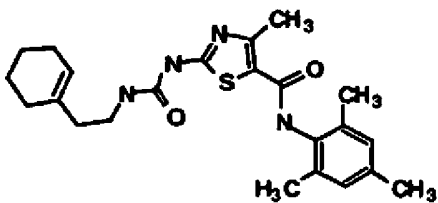
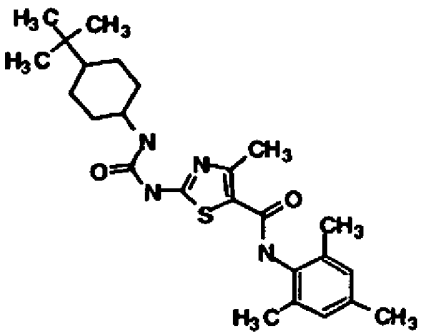
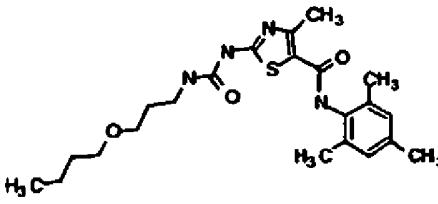
EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolil]-amino] carbonil]-4- piperidina- carboxílico	
205		4-Metil-2-[[[(3-metil-2-piridinil)-amino] carbonil]-amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazolcarboxamida	3,51
206		4-Metil-2-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino] carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	3,28
207		Octahidro-N-[4-metil-5-[(2,4,6-trimetil-fenil) amino] carbonil] -2-tiazolil]-1 (2H)-quinolinacarboxamid	4,55

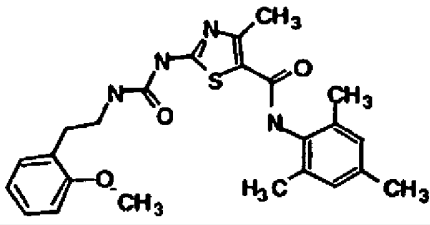
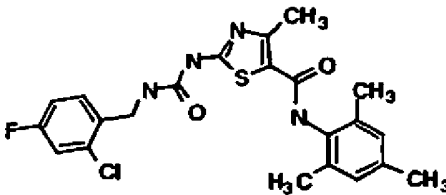
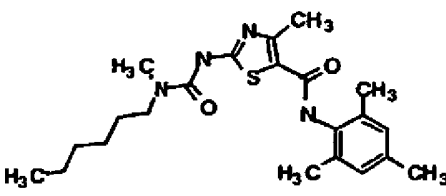
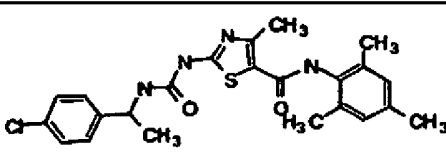
EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		a	
208		3,4-Dihidro-N-[4-metil- 5-[[(2,4,6-trimetilfenil)- amino] carbonil]-2-tiazolil]-2 (1H)-isoquinolina carboxamida	4,35
209		2-[[[(1,5-Dimetil-hexil) amino] carbonil]-amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,72
210		4-Metil-2-[[[(1-metilheptil) amino]-carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,74

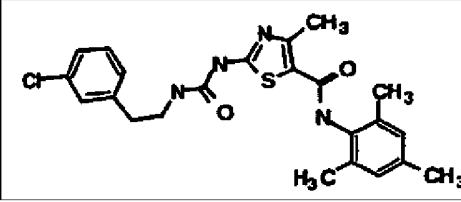
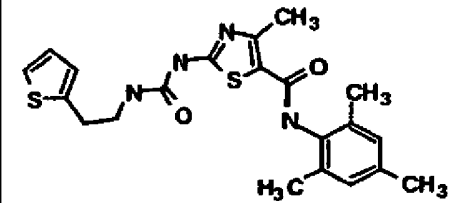
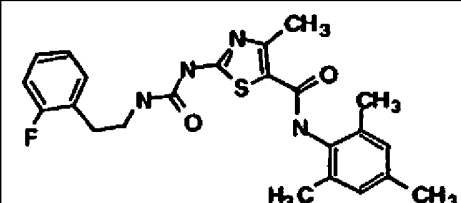
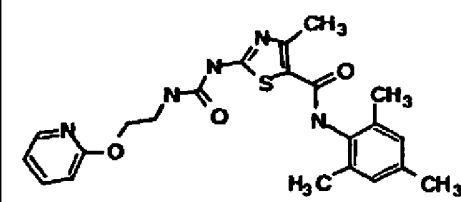
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
211		2-[[[[(2-Fluorofenil)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,17
212		2-[[[[(2-Metoxifenil)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,22
213		2-[[[[(2-Etoxi-fenil)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,36
214		2-[[[[(3-Metoxifenil)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,13

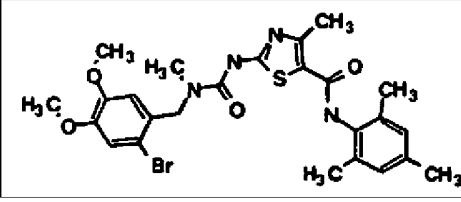
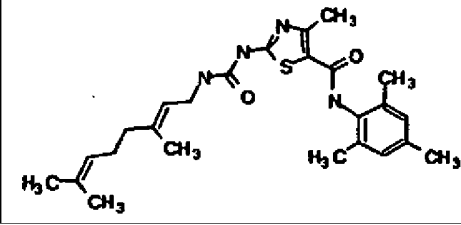
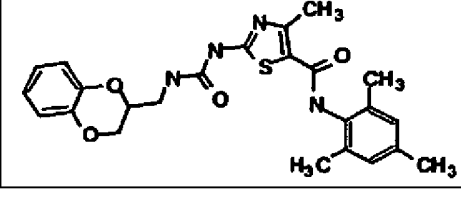
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
215		2-[[[(4-Cloro-fenil)metil]amino]-carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,36
216		2-[[[(4-Metoxi-fenil)metil]amino]-carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,12
217		2-[[[(2,2-Difenil-etil)amino]carbonyl]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,57
218		2-[[[(2-Aminoetil)fenilamino]carbonyl]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	3,70

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
219		2-[[[2-(3-Metoxi-fenil)etil]amino]-carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,26
220		2-[[[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]amino]carbonyl]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,05
221		2-[[[2-(4-Metoxi-fenil)etil]amino]-carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,25
222		4-Metil-2-[[[(3-fenilpropil)amino]-carbonyl]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-	4,40

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		carboxamida	
223		2-[[[2-(Ciclohex-1-en-1-il)etil]-amino]carbonyl]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,11
224		2-[[[4-(1,1-Dimetiletil)ciclohexil]amino]carbonyl]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,85
225		2-[[[(3-Butoxipropil)amino]carbonyl]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,33

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
226		2-[[[2-(2-Metoxi-fenil)etil]amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,46
227		2-[[[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)etil]amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,39
228		2-[[[1-(Hexilmetil-amino) carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,65
229		2-[[[1-(4-Cloro-fenil)etil]amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,42

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
230		2-[[[2-(3-Cloro-fenil)etil]amino]carbonyl]-amino]-4- metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,44
231		4-Metil-2-[[[2-(2-tienil)etil]-amino]-carbonyl]amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,18
232		2-[[[2-(2-Fluoro-fenil)etil]amino]-carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,85
233		4-Metil-2-[[[2-(2-piridiniloxi)-etil]-amino]carbonyl]-amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,28

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
234		2-[[[[(2-Bromo-4,5-dimetoxifenil)-metil] metilamino]-carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,87
235		(E)-2-[[[(3,7-Dimetil-2,6-octadienil) amino]-carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol- carboxamida	4,34
236		2-[[[[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil] amino]carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,27

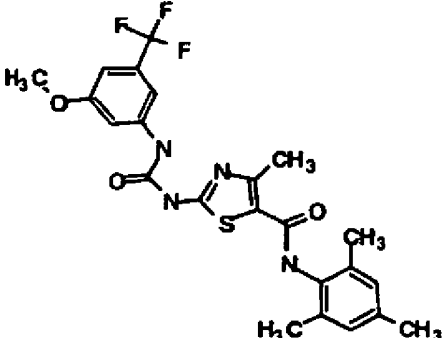
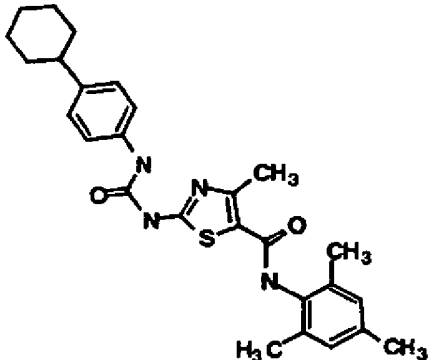
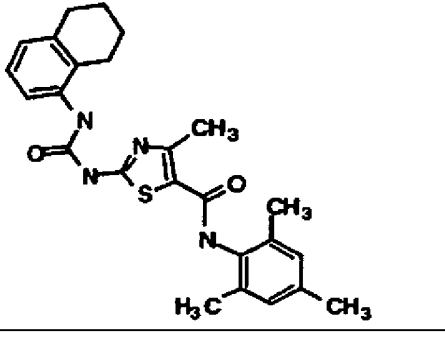
Exemplos de 237 a 285

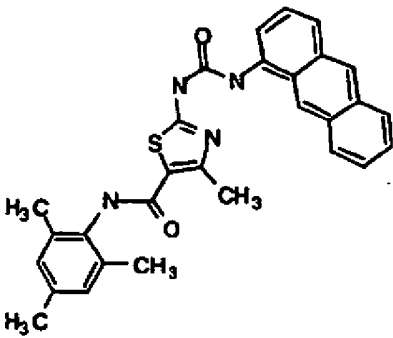
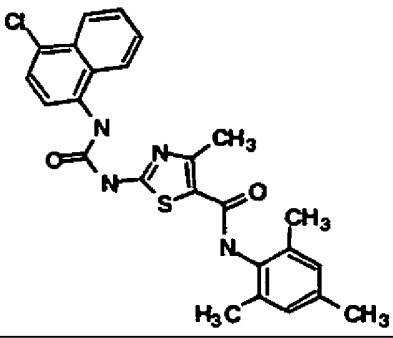
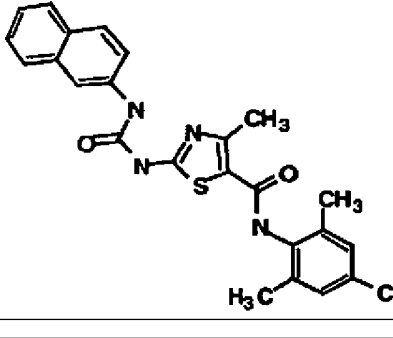
Procedimento Geral

Os compostos de 237 a 285 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir.

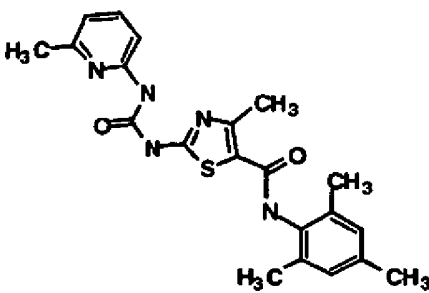
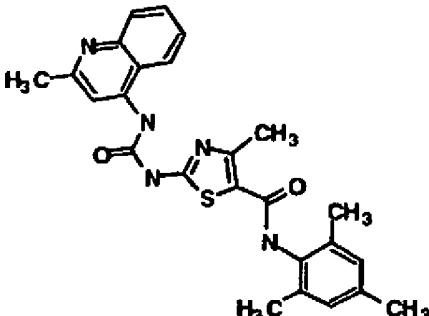
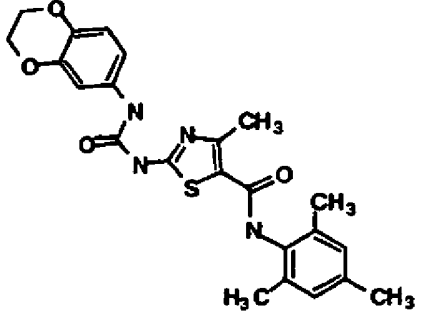
Uma solução de fenilcarbamato 181 (20 mg, 0,054 mmol) e a amina apropriada (0,08 mmol) em THF-acetonitrilo (3 ml, 1:1) foi agitada em rt durante a noite. A mistura foi diluída com diclorometano (4 ml) e lavada com 1 N de solução de HCl aquosa (1,5 ml, 2x), 1 N de solução de NaOH aq. (1,5 ml, 2x). O extracto de diclorometano foi separado, seco (MgSO_4), filtrado e concentrado para se obter o produto do título.

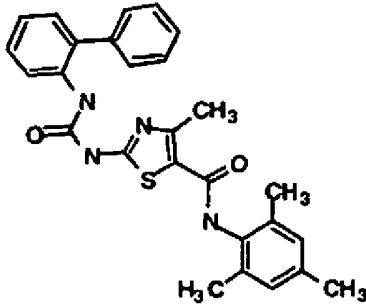
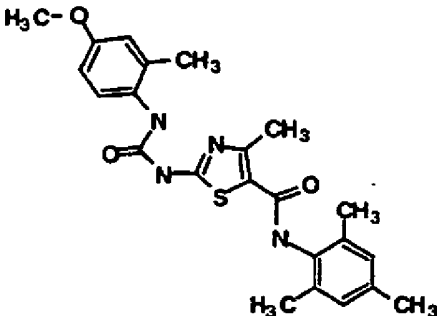
"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: Para os compostos de 237 a 278 as condições de HPLC são: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4), taxa de fluxo 4 ml/min, $X = 220$ nM. Para os compostos de 279 a 285 condições de HPLC são: Zorbax S8-C18 4,5 mm x 7,5 cm de coluna curta, 8 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H_2O , 0,2 % de H_3PO_4) taxa de fluxo 2,5 ml/min, $X = 217$ nM.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
237		2-[[[3-Metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,36
238		2-[[[(4-Ciclohexil-fenil)amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,73
239		4-Metil-2-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]-carbonyl]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,38

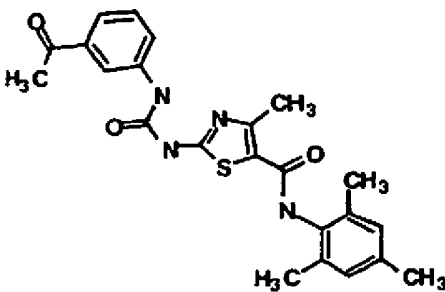
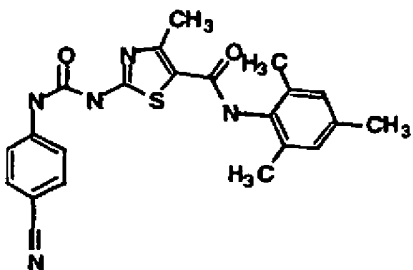
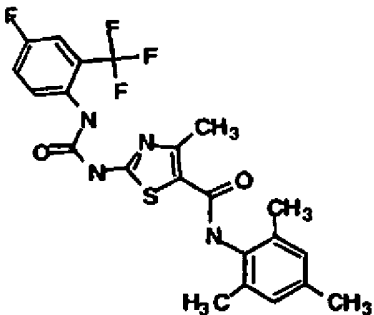
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
240		2-[[[1-Antracenilamino) carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,82
241		2-[[[4-Chloro-1-naftalenil) amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,76
242		4-Metil-2-[[[2-naftalenilamino)-carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,28

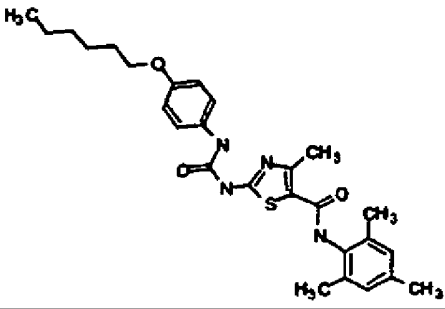
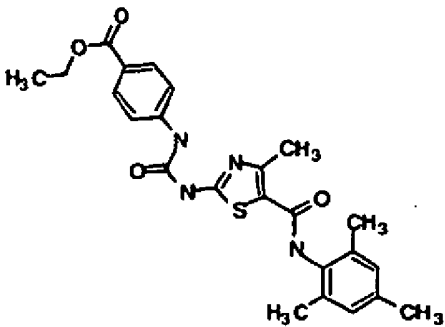
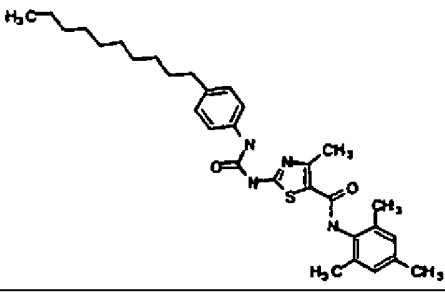
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
243		2-[[[(1H-Indol-5- ilamino) carbonil]amino]-4- metil- N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	5,00
244		2-[[[(1,3- Benzodioxol-5- ilamino)carbonil]a mino]-4-metil-N- (2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,76
245		4-Metil-2-[[[(2- pirazinilamino)- carbonil]amino]-N- (2,4,6-trimetil- fenil)-5-tiazol- carboxamida	3,84
246		2-[[[(5-Cloro-2- piridinil) amino]carbonilo]amino]-4- metil- N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-	4,38

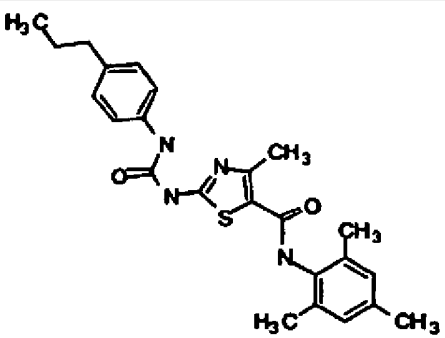
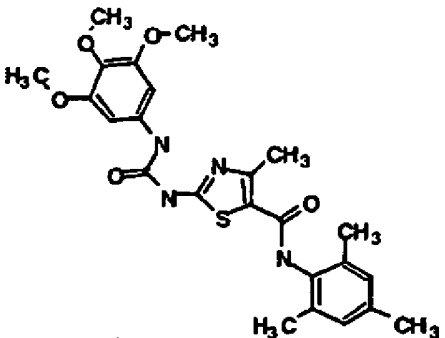
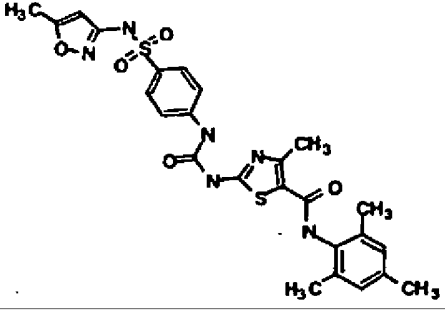
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
247		4-Metil-2-[[[(6-metil-2-piridinil) amino] carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,44
248		4-Metil-2-[[[(2-metil-4-quinolinil) amino] carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,23
249		2-[[[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) amino] carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,72

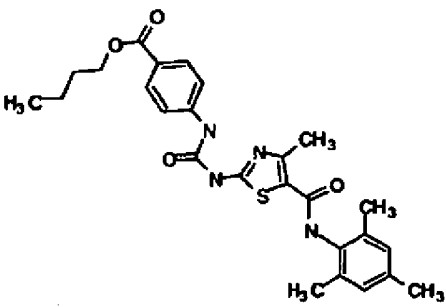
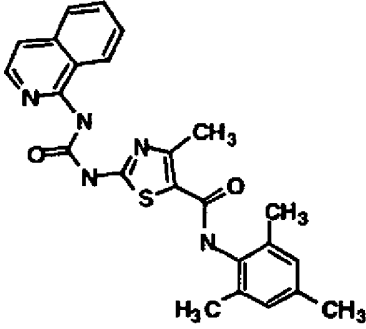
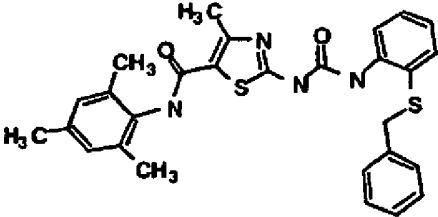
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
250		2-[[[1,1'-Bifenil]-2-ylamino]carbonylamino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,29
251		2-[[[4-Metoxi-2-metilfenil)amino]carbonylamino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,80

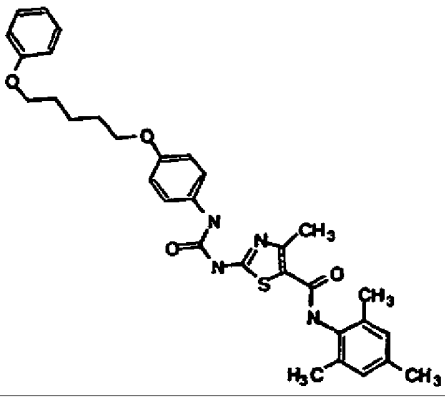
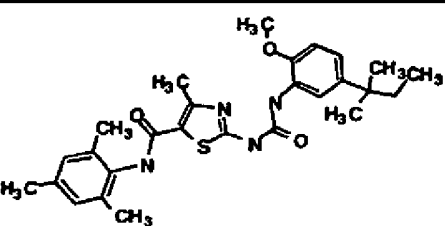
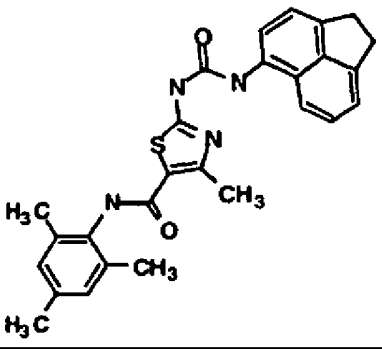
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
252		4-Metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-2-[[[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]-carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	5,06
253		2-[[[(2-Hidroxi-etil)fenil]amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,02
254		2-[[[(3-Metoxifenil)amino]-carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,86
255		2-[[[(4-Metoxi[1,1'-bifenil]-3-il)amino]-carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,81

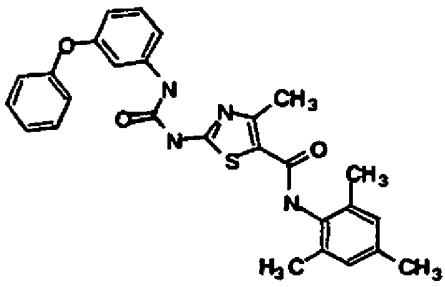
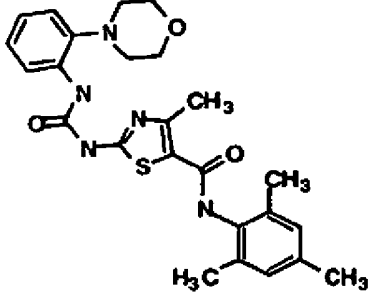
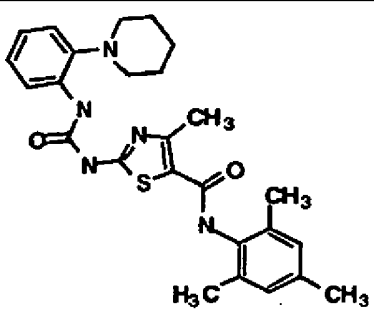
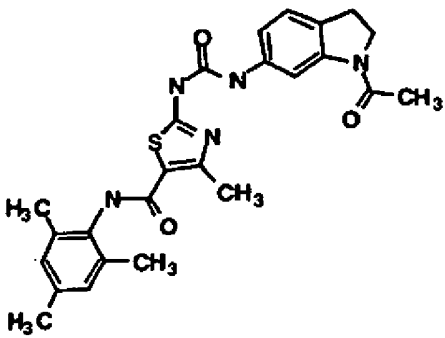
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	
256		2-[[[(3-Acetilfenil) amino] carbonil]amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,12
257		2-[[[(4-Cianofenil) amino] carbonil]amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,15
258		2-[[[(4-Fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]amino]- carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,99

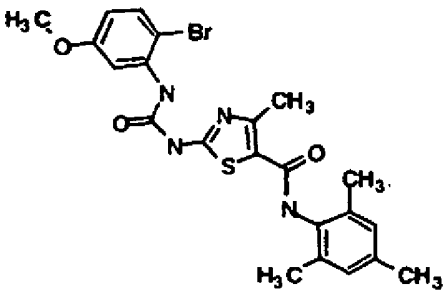
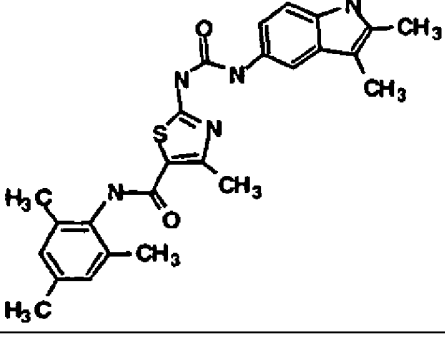
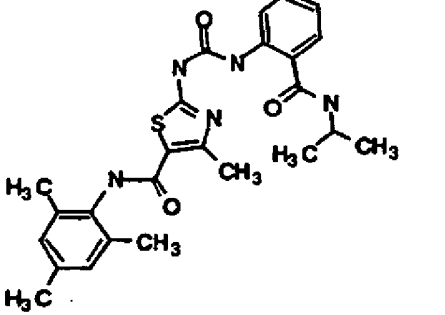
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
259		2-[[[4-Hexiloxifenil) amino]carbonyl]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,42
260		éster etílico do ácido 4-[[[4-Metil-5-[[2,4,6-trimetil-fenil) amino] carbonil]-2-tiazolil]-amino]-carbonil]amino]benzoico	4,26
261		2-[[[4-Decilfenil)-amino] carbonil]amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	

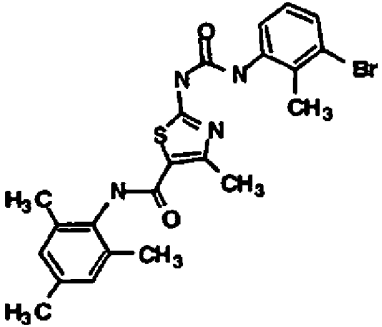
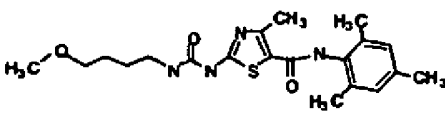
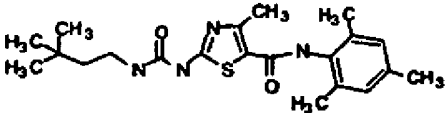
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
262		4-Metil-2-[[[(4-propilfenil) amino]-carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,71
263		4-Metil-2-[[[(3,4,5-trimetoxifenil) amino]-carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,67
264		4-Metil-2-[[[(4-[[[(5-metil-3-isoxazolil) amino]sulfonil]fenil]-amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,27

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
265		ácido butilo éster 4-[[[4-Metil-5- [[[(2,4,6- trimetil fenil)amino] carbonil]-2- tiazolil]-amino] carbonil]-amino]- benzoico	4,75
266		2-[[[(1- Isoquinolinilo amino) carbonil]amino]-4- metil- N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	3,81
267		4-Metil-2-[[[(2- [(fenil- metil)tio]- fenil]amino] carbonil]-amino]- N-(2,4,6- trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	4,42

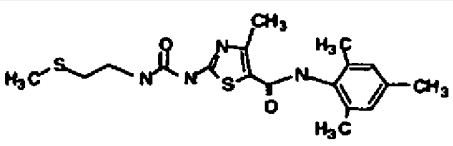
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
268		4-Metil-2-[[[4-[(5-fenoxipentil)oxi]-fenil]amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,96
269		2-[[[5-(1,1-Dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]amino]carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,76
270		2-[[[(1,2-Dihidro-5-acenaftilenil)-amino]carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,70

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
271		4-Metil-2-[[[(3-fenoxifenil)amino]-carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,70
272		4-Metil-2-[[[2-(4-morfolinil)-fenil]-amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,01
273		4-Metil-2-[[[2-(1-piperidinil)-fenil]amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,55
274		2-[[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,08

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
275		2-[[[(2-Bromo-5-metoxifenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,55
276		2-[[[(2,3-Dimetil-1H-indol-5-yl)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,30
277		4-Metil-2-[[[2-[[[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-amino]carbonil]-amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,82

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
278		2-[[[(3-Bromo-2-metil-fenil) amino] carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,60
279		2-[[[(4-Metoxibutil) amino] carbonil]amino]-4-metil- N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	7,62
280		2-[[[(3,3-Dimetil-butyl) amino] carbon il]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	9,13

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
281		4-Metil-2-[[[(2-metilbutil) amino]-carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,90
282		4-Metil-2-[[[(3-metilbutil) amino]-carbo-nil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,98
283		2-[[[(2-Metoxietil)-amino] carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	7,30
284		2-[[[[2-(Dimetil-amino)etil] amino]-carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,73

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
285		4-Metil-2-[[[2-(metiltio)etil]amino]carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,19

Exemplos de 286 a 311

Procedimento Geral

Os compostos de 286 a 311 com a exceção do composto 307 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir.

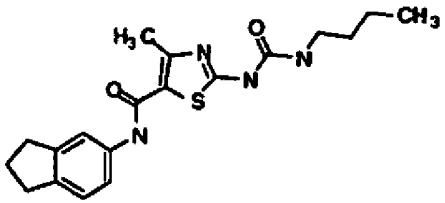
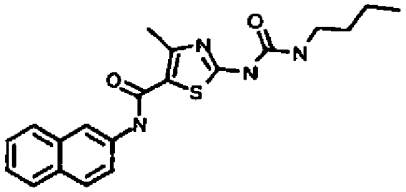
Uma solução de cloreto de ácido 2-[[(Butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazol carboxílico (30 mg, 0,11 mmol), amina apropriada (0,12 mmol) em THF (1 ml) foi tratada com diisopropiletil amina (22,6 ul, 0,13 mmol). A mistura foi purgada com árgon e agitada mecanicamente num frasco durante 22 h, diluída com diclorometano (4 ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aquosa (3x). O extracto orgânico foi separado, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. Os produtos brutos foram purificados ou por trituração com diclorometano-éter (1:1) ou por meio de cromatografia em sílica gel (solvente de eluição: 80 % de EtOAc em hexanos seguido por EtOAc) ou por meio de HPLC preparativa automática (condições: YMC S5 ODS A 20 x 100 mm de coluna, 10 min de gradiente partindo de 30

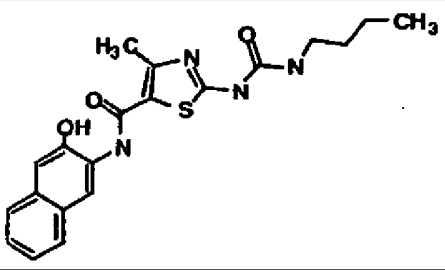
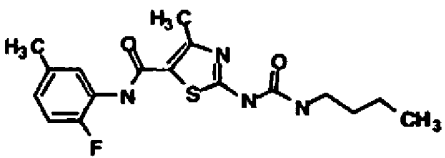
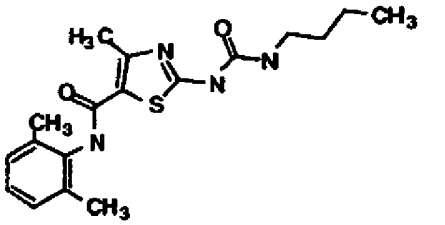
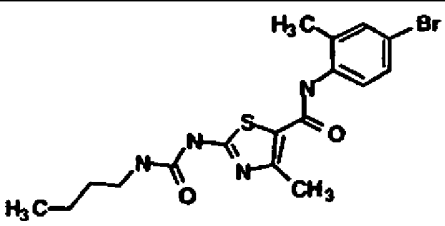
% de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA) e 70 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) a 100 % de solvente B, taxa de fluxo 20 ml/min, X = 220 nM. O composto 307 foi preparado seguindo o procedimento descrito a seguir.

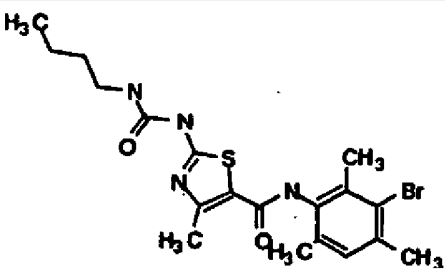
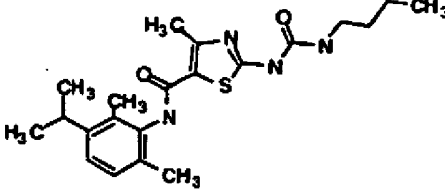
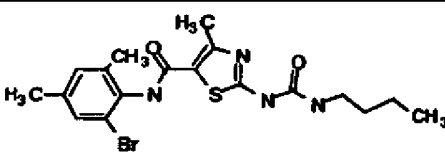
Uma solução em suspensão de ácido 2-[[(Butilamino) carbonil] amino]-4-metil-5-tiazol carboxílico (100 mg, 0,36 mmol), e HATU (170 mg, 0,44 mmol) em DMF (3 ml) foi tratada com diisopropiletil amina (62 ml, 0,44 mmol). A mistura foi aquecida até 60 °C durante 2 h, arrefecida, diluída com diclorometano (12 ml), lavada com 8 M de solução de ureia aq. em 2 N de HCl aq. (6 ml, 3x), 5 % solução de KHCO₃ aq. (6 ml, 3x), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado com EtOAc-éter para se obter o intermediário de anidrido misturado (102 mg, 74 %) como um sólido branco. Uma solução 1 M de bis(trimetilsililamida) de sódio em THF (170 µl, 0,17 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 2,6-dicloroanilina (19,4 mg, 0,12 mmol) em THF (1 ml). Após 15 min, o intermediário de anidrido misturado (41,3 mg, 0,11 mmol) foi adicionado numa parcela. Algumas gotas de DMF foram adicionadas e a solução foi agitada durante 16 h. Solução 1 M adicional de bis(trimetilsililamida) de sódio (110 µl) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 2 h adicionais. A mistura foi diluída com diclorometano (4 ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aquosa (2 ml, 3x), solução de KHCO₃ aq. sat. (3x), seca (Na₂SO₄), filtrado e concentrada. O sólido foi lavado com hexanos (2x) e o resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel. Eluição com 80 % de EtOAc em hexanos seguido por EtOAc proporcionou 307 (12 mg, 27 %) como um sólido ocre

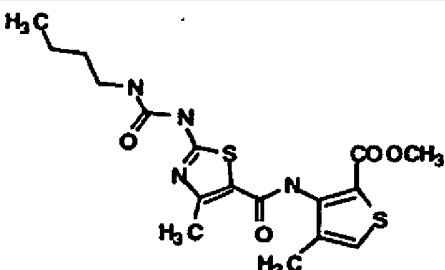
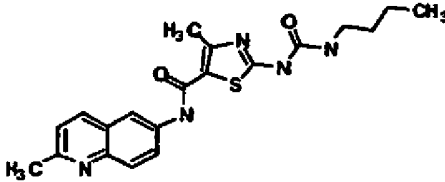
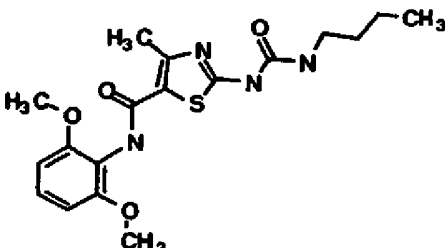
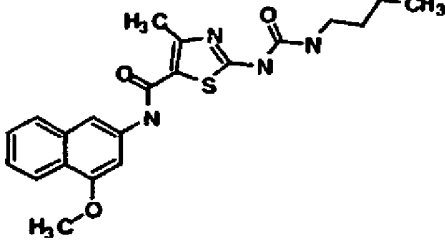
clara.

"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄), taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nM.

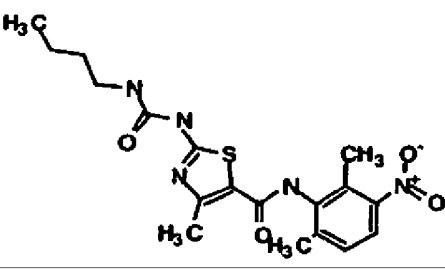
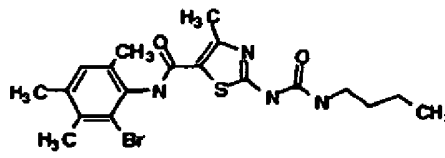
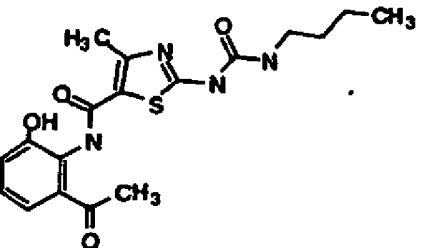
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
286		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-metil-5-tiazol-carboxamida	4,20
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
287		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]-N-2-naftalenil-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,20

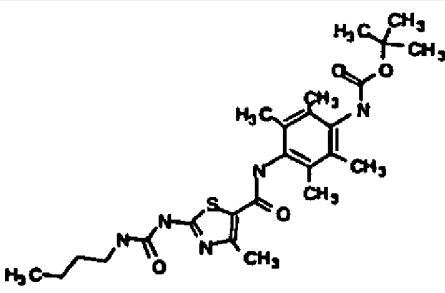
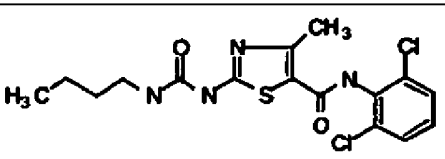
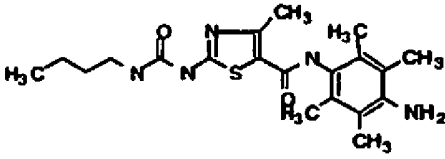
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
288		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]-N-(3-hidroxi-2-nafta-lenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,24
289		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,95
290		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,78
291		N-(4-Bromo-2-metilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonyl] amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,12

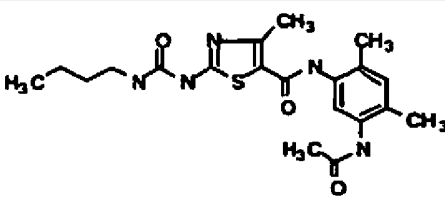
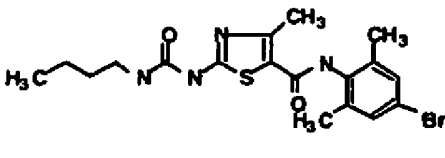
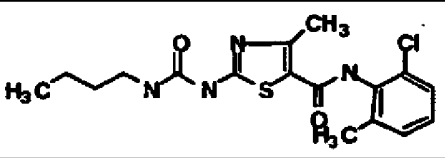
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
292		N-(3-Bromo-2,4,6-trimetilfenil)-2-[[[(butilamino)-carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,28
293		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]-N-[2,6-dimetil-3-(1-metiletil)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,28
294		N-(2-Bromo-4,6-dimetilfenil)-2-[[[(butilamino)-carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,00

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
295		éster metílico do ácido 3-[[[2-[(Butilamino)carbonyl] amino]-4-metil-5-tiazolil]-carbonyl]amino]-4-metil-2-tiofeno-carboxílico	3,83
296		2-[[[(Butilamino)carbonyl] amino]-4-metil-N-(2-metil-6-quinolinil)-5-tiazolcarboxamida	2,98
297		2-[[[(Butilamino)carbonyl] amino]-N-(2,6-dimetoxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,39
298		2-[[[(Butilamino)carbonyl] amino]-N-(4-metoxi-2-nafta-lenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,31

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
299		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]- N-(2-metil-1- naftalenil)-4- metil-5- tiazol- carboxamida	3,92
300		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]- N-[4- (dimetilamino)- 2,3,5,6- tetrametil-fenil]- 4- metil-5- tiazolcarboxamida	3,14
301		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]- N-(6-metil-5- quinolinil)-4- metil-5- tiazolcarboxamida	3,13
302		2-[[[(Butilamino) carbonil] amino]- N-[2-(2- hidroxietil)- 6- metilfenil]-4- metil-5- tiazolcarboxamida	3,50

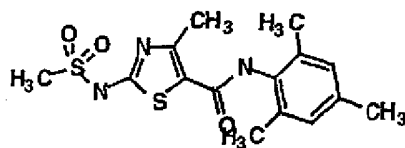
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
303		2-[[(Butilamino) carbonil] amino]- N-(2,6-dimetil-3- nitrofenil)-4- metil-5- tiazolcarboxamida	3,75
304		N-(2-Bromo-3,4,6- trimetilfenil)-2- [[(butilamino)- carbonil] amino]-4- metil-5- tiazolcarboxamida	4,12
305		N-(2-Acetil-6- hidroxifenil)-2- [[(butilamino)carb onil] amino]-4- metil-5- tiazolcarboxamida	3,75

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
306		éster 1,1- dimetiletílico do ácido [4-[[[2- [[(Butilamino) carbonil] amino]- 4-metil-5- tiazolil]- carbonil] amino]- 2,3,5,6- tetrametil-fenil] carbâmico	4,10
307		2-[[(Butilamino) carbonil] amino]- N-(2,6- diclorofenil)-4- metil-5- tiazolcarboxamida	4,42
308		N-(4-Amino- 2,3,5,6- tetrametilfenil)- 2-[[(butilamino)- carbonil] amino]-4- metil-5- tiazolcarboxamida	3,15

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
309		N-[5-(Acetilamino)-2,4-dimetilfenil]-2-[[[(butilamino)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,52
310		N-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,93
311		2-[[[(Butilamino)carbonyl]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,51

Exemplo 312

Preparação de 4-Metil-2-í(metilsulfonil)amino1-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida



A. 2-[(metilsulfonil)amino]-4-metil-tiazol-5-carboxilato de

etilo

Uma solução agitada de etil-2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato (558 mg, 3 mmol) em diclorometano (15 ml) e piridina (5 ml) foi tratada com cloreto de metanossulfonilo (687 mg, 6 mmol) em rt durante a noite. A solução foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aquosa (15 ml, 3x), seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi diluído com éter (25 ml) e o sólido foi filtrado, lavado com mistura 1:1 éter: hexano (10 ml, 3x), e seco a vácuo para se obter o composto do título (687 mg, 87 %) como um sólido branco pérola.

B. Ácido 2-[(Metilsulfonil)amino]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma solução agitada de 2-[(metilsulfonil)amino]-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,14 mmol) em metanol (9 ml) foi tratada com uma 1 N de solução de NaOH (28,4 ml, 28,4 mmol). A mistura foi agitada em rt durante a noite. A solução foi arrefecida até 0 °C e acidificada com 6 N de solução de HCl aquosa para pH 1. A solução foi extraída com mistura de diclorometano-clorofórmio. O extracto orgânico foi seco (MgSO_4), filtrado e concentrado a vácuo para se obter o ácido do título (148 mg, 55 %).

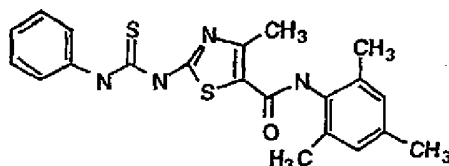
C. 4-Metil-2-(metilsulfonil)amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

Diisopropiletilamina (87 mg, 0,5 mmol) foi adicionada a uma solução de 312 B (99 mg, 0,42 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (68 µl, 0,5 mmol), e hexafluorofosfato de [0-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio] (HATU, 191 mg, 0,5 mmol) em DMF (3 ml). A mistura foi agitada em rt durante a noite, diluída com EtOAc e lavada com 0,5 N de solução de HCl aquosa (15 ml), 10 % de solução

de LiCl aq. (25 ml, 3x), água (930 ml, 2x), salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel e eluído com 50 % de EtOAc em hexanos, seguido durante 75 % de EtOAc em hexanos e 2 % de MeOH em EtOAc para se obter o composto do título (19 mg, 13 %) como um sólido branco.

Exemplo 313

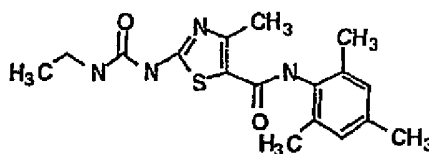
Preparação de 4-Metil-2-1(fenilamino)tiocarbonilalamino)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



Uma solução de 2 (45 mg, 0,16 mmol) e isotiocianato de fenilo (43 mg, 0,32 mmol) em piridina (2 ml) foi aquecida até 80 °C durante 20 h. A mistura foi arrefecida, diluída com mistura de diclorometano-THF (80 ml, 3:1) e lavada com 2 N de solução de HCl aquosa (15 ml, 2x). O extracto orgânico foi seco (MgSO₄), filtrado e concentrado. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 ml) e o sólido foi filtrado, lavado com éter (10 ml, 3x), e seco a vácuo para se obter o composto do título (35 mg, 52 %) como um sólido branco pérola.

Exemplo 314

Preparação de 2-[[(Etilamino)carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

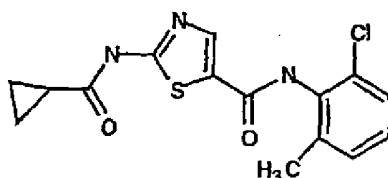


O composto 314 foi preparado por um método análogo como aquele dos compostos de 171 a 180, utilizando

isocianato de etilo para dar o composto do título 314 como um sólido branco (65 %).

Exemplo 315

Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-5- tiazolcarboxamida



A. 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etilo

Uma suspensão de -2-amino-tiazol-5-carboxilato de etilo (972 mg, 6 mmol, B. Plouvler, C. Bailly, R. Houssin, j-P. Henlchart Heterocycles 32 (4), 693-701, 1991 e H. J. Becker, J. de Jonge Rec. Trav. Chim, 61, 463,1942), dicarbonato de di-*t*-butilo (1,94 g, 9 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (73 mg, 0,6 mmol) em tetraidrofurano seco (75 ml) foi agitada sob azoto durante 24 h. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi suspenso em éter (50 ml). O sólido foi lavado com éter (10 ml, 3x), e seco a vácuo para se obter o composto do título (1,1 g, 70 %).

B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico

Uma solução agitada de 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4- metil-tiazol-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 4,2 mmol) em tetraidrofurano-metanol (80 ml, 1:1) foi tratada com um 6 N de solução de NaOH aq. (20 ml, 120 mmol). A mistura foi agitada em rt durante 24 h. A maioria dos THF e metanol foram removidos por destilação sob pressão reduzida e a Solução aq. foi acidificada com 6 N de solução de HCl aquosa (22 ml). O sólido precipitado foi filtrado, lavado

com água e éter, seco por ar seguido por secagem a vácuo para se obter o ácido do título (940 mg, 96 %) como um sólido branco pérola.

C. Éster 1,1-dimetiletílico de ácido 5-[[[(2-cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbâmico

Uma solução 2 M de cloreto de oxalilo em diclorometano (1 ml, 2 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de ácido 2- *terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico (234 mg, 1 mmol) em THF (10 ml) e N,N-dimetilformamida (poucas gotas). A solução foi agitada em rt durante 4 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e a vácuo para se obter o cloreto de ácido bruto.

2-Cloro-6-metil anilina (212 mg, 1,5 mmol) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de cloreto de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico bruto (1 mmol) em diclorometano (10 ml) a 0 °C. Diisopropiletilamina (516 mg, 4 mmol) foi adicionada. A solução foi deixada se aquecer até a rt e agitada durante 24 h, diluída com diclorometano (60 ml) e lavada com 2 N de solução de HCl aquosa (15 ml). O extracto orgânico foi seco (MgSO₄), filtrado e concentrado. O resíduo foi diluído com EtOAc-éter (25 ml, 1:4) e o sólido foi filtrado e lavado com éter (5 ml, 4x), e seco a vácuo para se obter o composto do título (175 mg, 48 %) como um sólido ocre.

D. 2-Amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

O composto 315D foi preparado por um método análogo como aquele de 2, excepto pela utilização do composto 315C para dar o composto do título 315D como um sólido ocre.

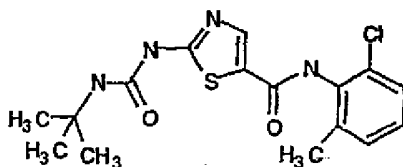
E. 2-[(Ciclopropilcarbonil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

Uma solução de 315D (50,6 mg, 0,19 mmol) e anidrido de

ácido ciclopropanocarboxílico (302 mg, 1,96 mmol) em dioxano (2 ml) foi aquecida até 93 °C durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo, diluída com EtOAc e lavada com solução de KHCO₃ aq. sat. (2x). O extracto orgânico foi seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O resíduo foi triturado com éter para se obter o composto do título (11 mg, 17 %) como um sólido branco.

Exemplo 316

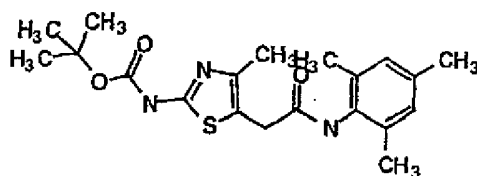
Preparação de 2-[[[(1,1-Dimetiletil)amino|carbonila|amino]-N-(2-cloro-6- metilfenil)-5-tiazolcarboxamida



Hidreto de sódio (19,2 mg, 0,8 mmol) foi adicionado a uma solução de 315D (48,3 mg, 0,18 mmol) e isocianato de t-butilo (41 µl, 0,36 mmol) em THF (5 ml) a 0 °C. Após 1 h, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com solução de cloreto de amónio aq. sat. gelada. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. Os extractos de EtOAc foram combinados, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa automática (condições: YMC S5 ODS A 20 x 100 mm de Coluna, 10 min de gradiente partindo de 10 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA) e 90 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) a 100 % de solvente B, taxa de fluxo 20 ml/min, X = 220 nM para se obter o composto do título (18 mg, 28 %) como um sólido branco pérola.

Exemplo 317

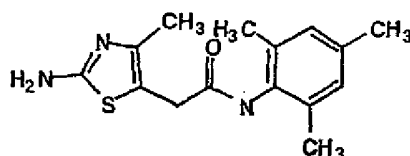
Preparação de 2-[[[(1,1-Dimetiletóxi)carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolacetamida



O composto 317 foi preparado por um método análogo como aquele de 1, excepto pela utilização de 2-amino-4-metil-tiazol-5-acetato de metilo para dar o composto do título 317 como um sólido branco pérola.

Exemplo 318

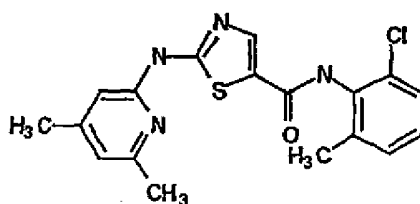
Preparação de 2-Amino-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolacetamida



O composto 318 foi preparado por um método análogo como aquele de 2, excepto pela utilização de 317 para dar o composto do título 318 como um sólido castanho claro.

Exemplo 319

Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



A. 2-Bromo-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

Uma solução de brometo de cobre (II) (2,68 g, 12 mmol) em acetonitrilo (50 ml) foi purgada com azoto e arrefecida até 0 °C. Nitrito de t-butilo (2 ml, 15 mmol) foi adicionado, seguido por uma solução de composto 315D (2,68 g, 10 mmol) em acetonitrilo (50 ml). A mistura foi agitada

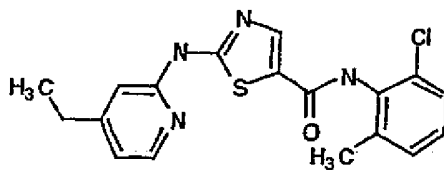
em rt durante a noite e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com solução de NaHCO_3 aq. sat. e o precipitado foi removido por filtração. O extracto orgânico foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O resíduo foi cristalizado a partir da mistura de EtOAc/éter/hexanos para se obter o composto do título (1,68 g, 51 %) como um sólido amarelo.

B. N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-f(4,6-dimetil-2-piridinil)amino-5-tiazolcarboxamida

Hidreto de sódio a 95 % (15 mg) foi adicionado a uma mistura de 319A (25 mg, 0,075 mmol) e 4,6-dimetil-2-aminopiridina (37 mg, 0,302 mmol) em THF (1 ml). A mistura foi aquecida até 60 °C durante a noite, arrefecida até rt e diluída com solução de cloreto de amónio sat. aq. A mistura foi extraída com EtOAc (2x). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi triturado com éter para se obter o composto do título (17,5 mg, 63 %) como um sólido ocre.

Exemplo 320

Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida

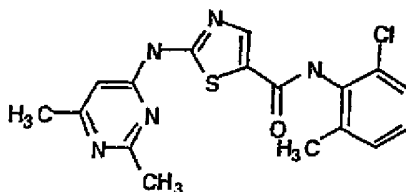


O composto 320 foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de 4-etil-2-aminopiridina para dar o composto do título 320.

Exemplo 321

Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetil-4-

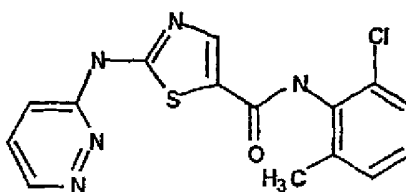
pirimidinil) amino]- 5-tiazolcarboxamida



O composto 321 foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de 2,6-dimetil-4-aminopirimidina para dar o composto do título 321.

Exemplo 322

Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(3-piridazinilamino)-5-tiazolcarboxamida



O composto 322 foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de 3-aminopiridazina para dar o composto do título 322.

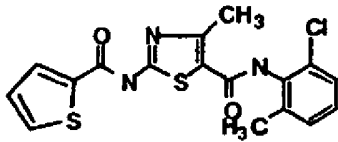
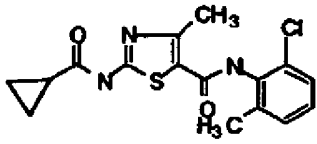
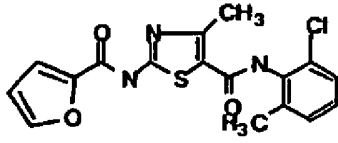
Exemplos de 323 a 335

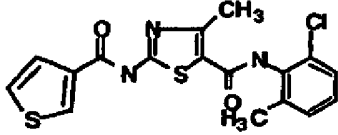
Procedimento Geral

Os compostos de 323 a 335 foram preparados seguindo o procedimento descrito a seguir. Diisopropiletil amina (60 jxl, 0,34 mmol) foi adicionada a uma mistura de amina 144 (31 mg, 0,11 mmol), ácido carboxílico apropriado (0,13 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19,5 mg, 0,14 mmol), e cloridrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propil carbodiimida (26,8 mg, 0,14 mmol) em THF (0,4 ml). A mistura foi aquecida num tubo lacrado sob árgon a 50 °C durante 24 h. A mistura de reacção foi diluída com diclorometano (4 ml) e lavada com 1 N de solução de HCl aq. A solução de

diclorometano foi passada através de uma coluna de permuta catiónica Varian Mega Bond Elut SCX (pré-lavada com metanol e equilibrada com acetonitrila-metanol (4:1). A coluna foi eluída sequencialmente com acetonitrilo-metanol (4:1), 2 M de amónia metanólica em metanol (4:1). As fracções contendo o produto foram combinadas e concentradas a vácuo.

"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄), taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nM.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
323		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-tienil-carbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,70
324		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,41
325		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-furanil-carbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,49

		carbonil) amino]-5-tiazolcarboxamida	
326		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(3-tienilcar-bonil) amino]-5-tiazol-carboxamida	3, 71

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
327		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(3-furanilcarbonil)-amino]-5-tiazolcarboxamida	3,57
328		trans-N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-fenilciclopropil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	4,09
329		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-metilciclo-propil)carbonil] amino] -5-tiazolcarboxamida	3,65
330		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclobutilcarbonil)amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,63

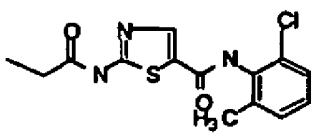
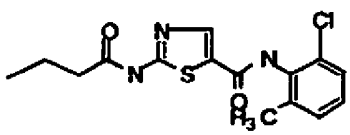
(continuação)

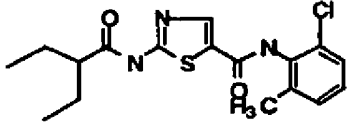
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
331		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclopentilcarbonyl)amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,82
332		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-metil-1-oxopropil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,50
333		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(1-oxopentil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,79
334		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-metil-1-oxopentil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,90
335		2-(Benzoilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,79

Exemplos de 336 a 362*Procedimento Geral*

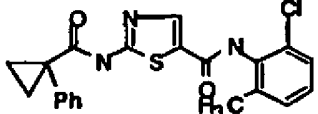
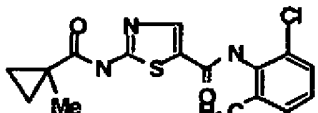
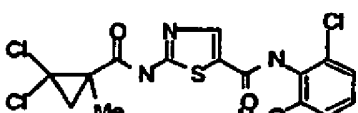
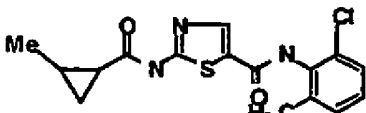
Os compostos de 336 a 362 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 323 a 335, excepto pela utilização de 315D em vez de 144. Os produtos brutos foram purificados por HPLC preparativa automática (condições: YMC S5 ODS A 20 x 100 mm de coluna, 10 min de gradiente partindo de 10 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA) e 90 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) a 100 % de solvente B, taxa de fluxo 20 ml/min, X = 220 nM para se obter o composto do título de 336 a 362.

"Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄), taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nM.

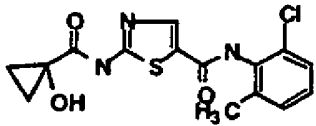
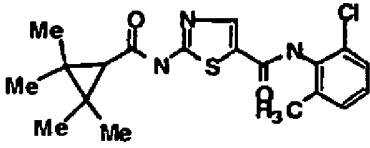
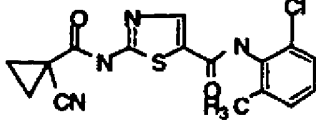
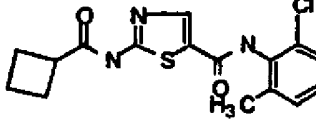
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
336		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-oxopropil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53
337		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-oxobutil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,61

338		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-etil-1-oxobutil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3, 54
-----	---	---	-------

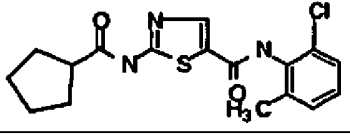
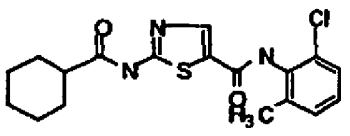
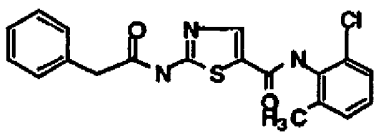
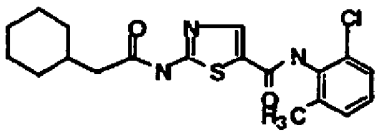
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
339		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-fenilciclopropil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,86
340		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-metilciclopropil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53
341		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2,2-dicloro-1-metilciclopropil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53
342		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metilciclopropil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53

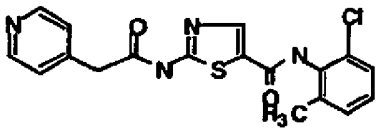
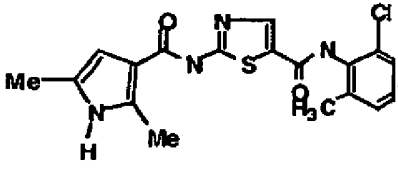
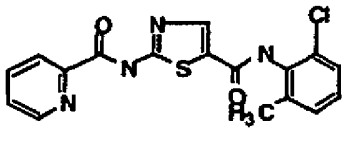
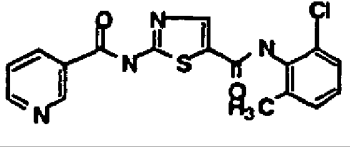
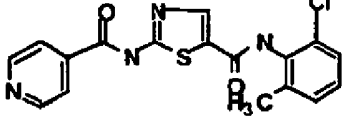
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
343		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-hidroxiciclopropil)-carbonil]amino]-5-tiazol-carboxamida	3,58
344		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,69
345		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-cianociclopropil)-carbonil]amino]-5-tiazol-carboxamida	3,53
346		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[ciclobutilcarbonyl)amino]-5-tiazol-carboxamida	3,52

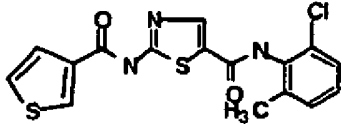
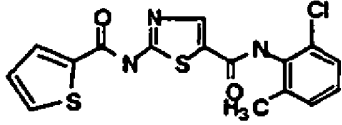
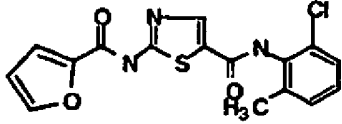
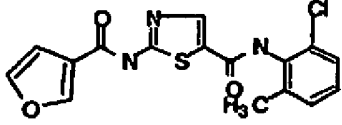
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
347		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclopentilcarbonyl)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,59
348		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,78
349		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(fenilacetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,62
350		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclohexilacetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,07

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
351		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-piridinilacetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,75
352		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,17
353		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-piridinilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,07
354		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-piridinilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,07
355		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-piridinilcarbonil)amino]-5-	3,61

(continuação)

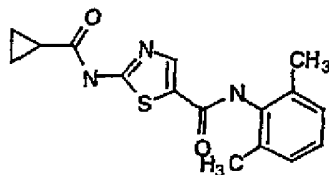
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
356		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-tienilcarbonil)amin o]-5- tiazolcarboxamida	3,60
357		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-tienilcarbonil)amin o]-5- tiazolcarboxamida	3,61
358		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-furanilcarbonil)ami no]-5- tiazolcarboxamida	3,61
359		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-furanilcarbonil)ami no]-5- tiazolcarboxamida	3,69

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
360		trans-N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[(2-fenilciclopropil) carbonil] amino]-5-tiazolcarboxamida	3,98
361		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-metil-1-oxopentil) amino]-5-tiazolcarboxamida	3,90
362		2-(Benzoilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,61

Exemplo 363

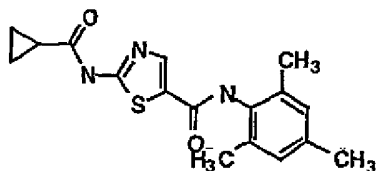
Preparação de 2-[(Ciclopropilcarbonil) amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



O composto 363 foi preparado por um método análogo como aquele de 315, excepto pela utilização de 2,6-dimetilanilina para dar o composto do título 363.

Exemplo 364

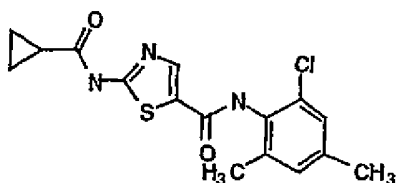
Preparação de 2-[[Ciclopropilcarbonil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida



O composto 364 foi preparado por um método análogo como aquele de 315, excepto pela utilização de 2,4,6-trimetilanilina para dar o composto do título 364.

Exemplo 365

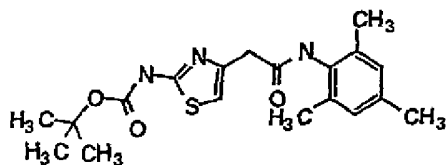
Preparação de N-(2-Cloro-4,6-dimetilfenil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-5- tiazolcarboxamida



O composto 365 foi preparado por um método análogo como aquele de 315, excepto pela utilização de 2-cloro-4,6-dimetilanilina para dar o composto do título 365.

Exemplo 366

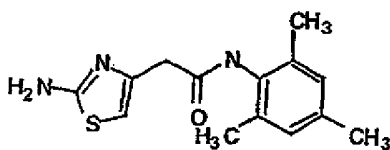
Preparação de Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [4-[2-Oxo-2-[(2,4,6- trimetilfenil)amino]etil]-2-tiazolil]carbâmico



O composto 366 foi preparado por um método análogo como aquele de 1 excepto pela utilização de ácido 2-terc-butoxicarboniloxiamino-tiazol-4- acético para dar o composto do título 366 como um sólido branco.

Exemplo 367

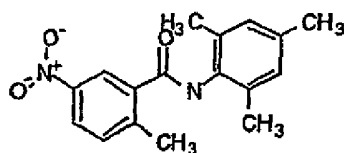
Preparação de 2-Amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-

tiazolacetamida

O composto 367 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 365 para dar o composto do título 367 como um sólido branco.

Exemplo 368

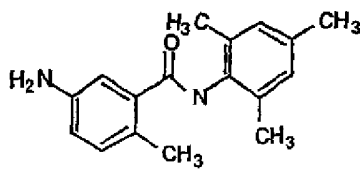
Preparação de 2-Metil-5-nitro-N-(2,4,6-trimetilfenil)benzamida



O composto 368 foi preparado por um método análogo como aquele de 3, excepto pela utilização de ácido 2-metil-5-nitrobenzóico para dar o composto do título 368 como um sólido branco.

Exemplo 369

Preparação de 5-Amino-2-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)benzamida

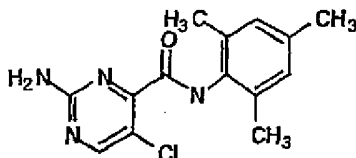


10 % de Paládio em carvão vegetal (30 mg) foi adicionado a uma solução agitada de 368 (149 mg, 0,5 mmol) em EtOAc (50 ml). O frasco de reacção foi equipado com um balão carregado de hidrogénio através de uma válvula reguladora de três sentidos. O ar dentro do frasco foi evacuado sob pressão reduzida e o frasco enchido com hidrogénio a partir do balão. Após 4 h, o catalisador foi filtrado, lavado com EtOAc (5 ml, 5x). O filtrado foi

concentrado para se obter o composto do título (133 mg, 99 %) como um sólido branco.

Exemplo 370

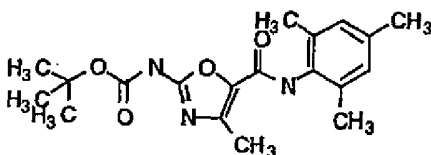
Preparação de 2-Amino-5-cloro-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-pirimidinacarboxamida



O composto 370 foi preparado por um método análogo como aquele de 3, excepto pela utilização de ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico para dar o composto do título 370 como um sólido branco.

Exemplo 371

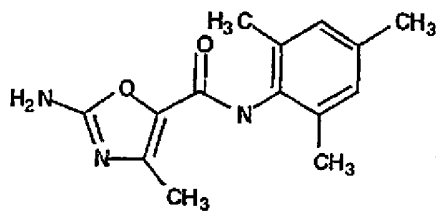
Preparação de Éster 1,1-dimetiletilico de ácido [4-Metil-5-[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-oxazolil]carbâmico



O composto 371 foi preparado por um método análogo como aquele de 1, excepto pela utilização de ácido 2-terc-butoxicarboniloxiamino-4-metil-5-oxazolcarboxílico para dar o composto do título 371 como uma espuma amarela clara.

Exemplo 372

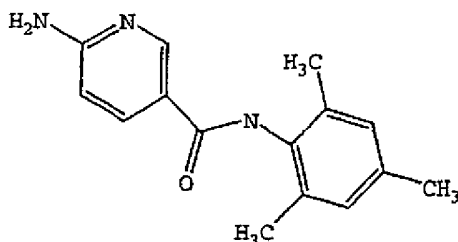
Preparação de 2-Amino-4-(metil)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-oxazolcarboxamida, trifluoroacetato (1:1)



O composto 372 foi preparado por um método análogo como aquele de 4, excepto pela utilização de 369 para dar o composto do título 372 como um sólido branco.

Exemplo 373

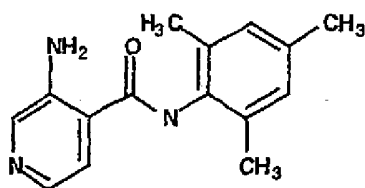
Preparação de 2-Amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-piridinacarboxamida



O composto 373 foi preparado por um método análogo como aquele de 3, excepto pela utilização de ácido 6-aminonicotínico para dar o composto do título 373 como um sólido branco.

Exemplo 374

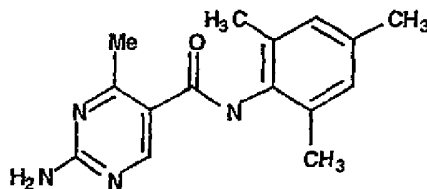
Preparação de 3-Amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-piridinacarboxamida



O composto 374 foi preparado por um método análogo como aquele de 3, excepto pela utilização de ácido 3-amino-4-piridinacarboxílico para dar o composto do título 374 como um sólido branco.

Exemplo 375

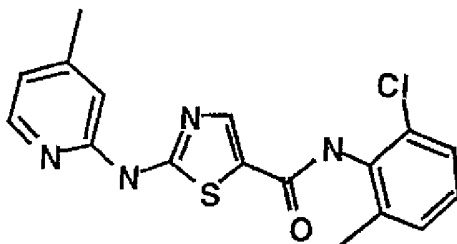
Preparação de 2-Amino-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-pirimidinacarboxamida



O composto 375 foi preparado por um método análogo como aquele de 3, excepto pela utilização de ácido 2-amino-4-metil-5-pirimidinecarboxílico para dar o composto do título 375 como um sólido branco.

Exemplo 376

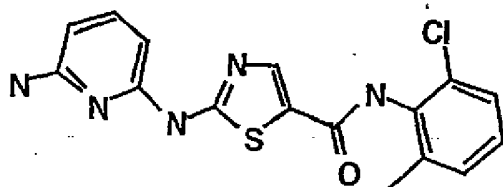
Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



O composto 376 foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de 2-amino-4-metil-piridina para dar o composto do título 376 como um sólido branco pérola.

Exemplo 377

Preparação de 2-[(6-Amino-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

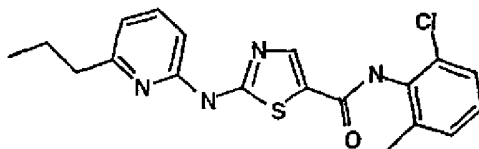


O composto 377 foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de 2,6-diaminopiridina para dar o composto do título 377 como um

sólido castanho claro.

Exemplo 378

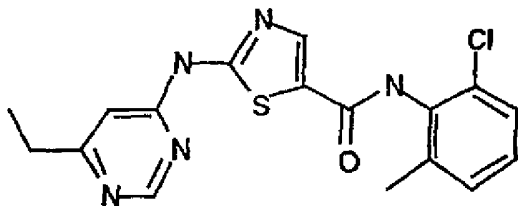
Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5- tiazolcarboxamida



O composto 378 foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de 2-amino-6-propil-piridina para dar o composto do título 378 como um sólido branco pérola.

Exemplo 379

Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil)amino]-5- tiazolcarboxamida



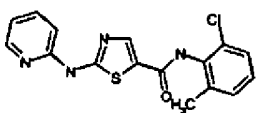
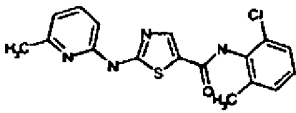
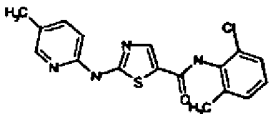
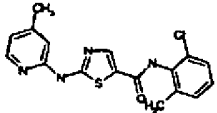
O composto 379 foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de 4-amino-6-etil-pirimidina para dar o composto do título 379 como um sólido branco.

Exemplos de 380 a 409

Procedimento Geral

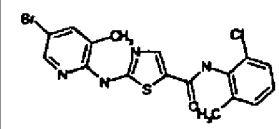
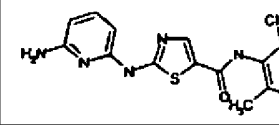
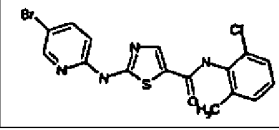
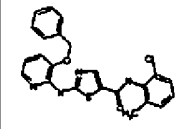
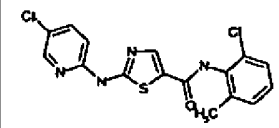
Os compostos de 380 a 409 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 319B. Para os seguintes exemplos de 380 a 527 "Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm de Coluna Ballastic, 4 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 %

de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄), taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nM. Onde usado, "Tempo de retenção de HPLC 'B'" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 33 mm de coluna Turbo, 2 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA) com 1 min em 100 % de solvente B, taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nM.

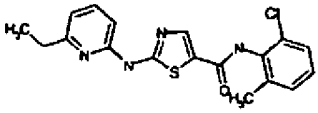
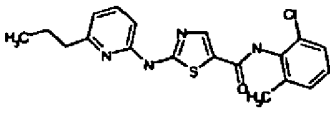
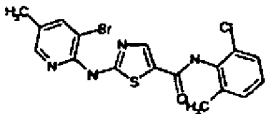
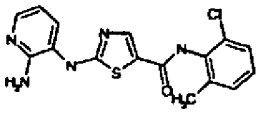
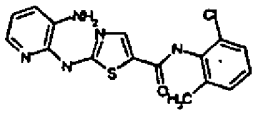
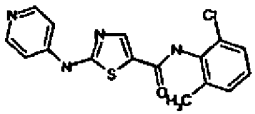
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
380		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-((2-piridinilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,337
381		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,61
382		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(5-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,487
383		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-	3,293

		tiazolcarboxamida	
384		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,243

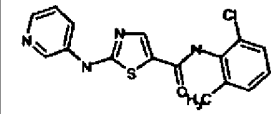
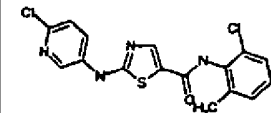
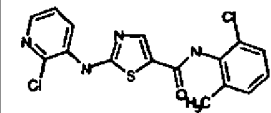
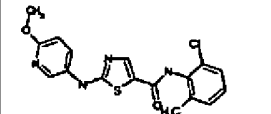
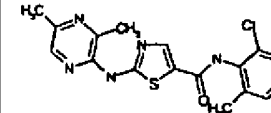
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
385		'2-[(5-Bromo-3-metil-2-piridinil) amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,17
386		'2-[(6-Amino-2-piridinil) amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,817
387		'2-[(5-Bromo-2-piridinil) amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,023
388		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(fenilmetoxi)-2-piridinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	4,143
389		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(5-cloro-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida	3,957

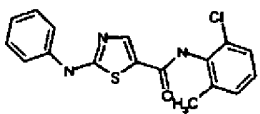
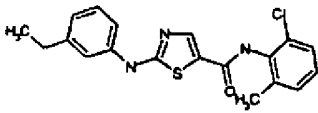
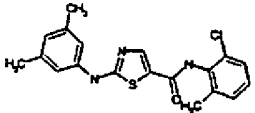
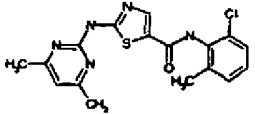
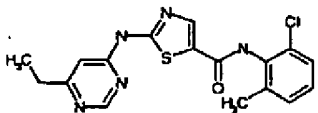
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
390		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,867
391		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,083
392		'2- [(3-Bromo-5-metil-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,077
393		'2-[(2-Amino-3-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,343
394		'2-[(3-Amino-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,777
395		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(4-piridinilamino)-5-	2,493

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
396		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(3-piridinilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,47
397		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-3-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,75
398		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-cloro-3-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,443
399		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-metoxi-3-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,517
400		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,5-dimetil-2-pirazinil)amino]-5-	3,583

(continuação)

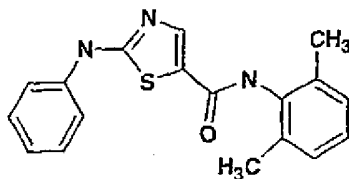
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
401		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(fenilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,697
402		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-etilfenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,107
403		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,5-dimetilfenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,98
404		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,51
405		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	2,943

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
406		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-2-pirazinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,763
407		'2-[(3-Aminofenil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,633
408		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-hidroxifenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,337
409		'2-[(3-Bromofenil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,12

Exemplo 410

Preparação de 'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(fenilamino)-5-tiazolcarboxamida



A. Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [5-[(2,6-

dimetilfenil)amino]carbonil]-2- tiazolilalcarbámico

O composto 410A foi preparado por um método análogo como aquele de 315C, excepto pela utilização de 2,6-dimetilanilina.

B. 2-Amino-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

O composto 410B foi preparado por um método análogo como aquele de 315D, excepto pela utilização de composto 410A.

C. Composto do título

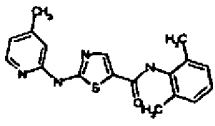
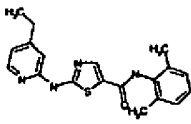
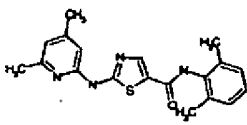
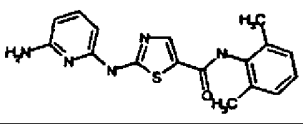
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de composto 410B e anilina. Tempo de retenção de HPLC 3,69 min.

Exemplos de 411 a 427

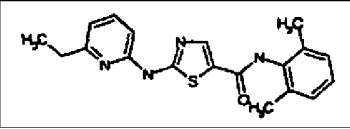
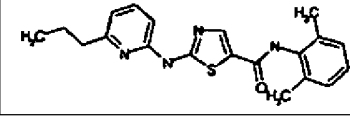
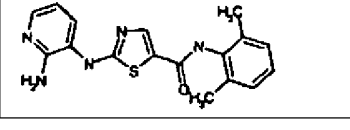
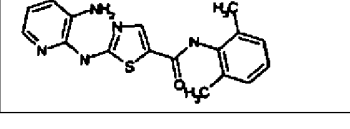
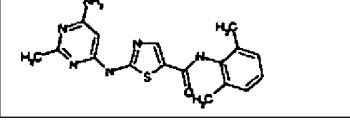
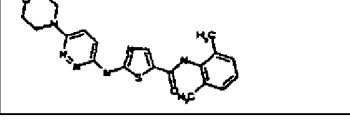
Procedimento Geral

Os compostos de 411 a 427 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 319B.

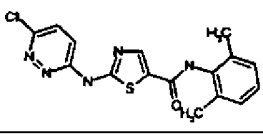
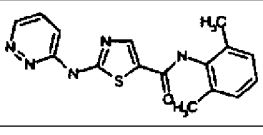
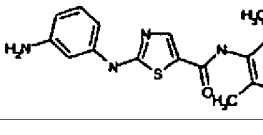
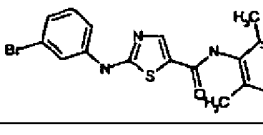
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
411		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(metilfenilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,667
412		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-piridinilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,297
413		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,587

414		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,222
415		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,54
416		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,543
417		'2-[(6-Amino-2-piridinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,807

(continuação)

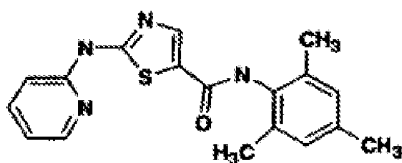
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
418		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,847
419		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,057
420		'2-1(2-amino-3-piridinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,337
421		'2-[(3-Amino-2-piridinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,737
422		'2-[(6-Amino-2-metil-4-pirimidinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,71
423		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-3-piridazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,727

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
424		'2-[(6-Cloro-3-piridazinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,46
425		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(3-piridazinilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,973
426		'2-[(3-Aminofenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,63
427		'2-[(3-Bromofenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,143

Exemplo 428

Preparação de '2-(2-Piridinilamino)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



A. Éster 1,1 -dimetiletílico de ácido [5-[[2-(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbâmico

O composto 428A foi preparado por um método análogo como aquele de 315C, excepto pela utilização de 2,4,6-

trimetilalanilina.

B. 2-Amino-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

O composto 428B foi preparado por um método análogo como aquele de 315D, excepto pela utilização de composto 428A.

C. Composto do título

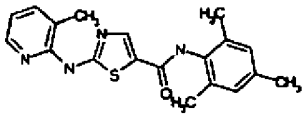
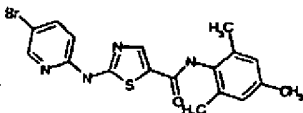
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 319B, excepto pela utilização de composto 428B e 2-aminopiridina. Tempo de retenção de HPLC 3,66 min.

Exemplos de 429 a 443

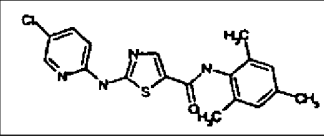
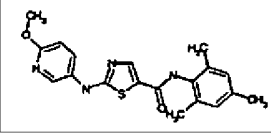
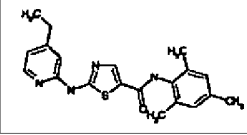
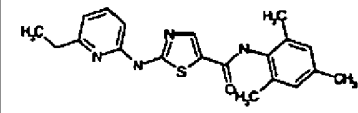
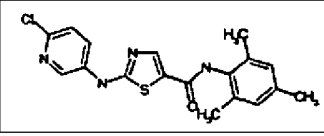
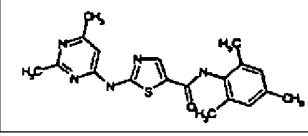
Procedimento Geral

Os compostos de 429 a 443 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 319B.

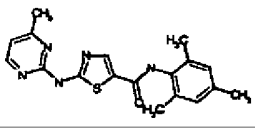
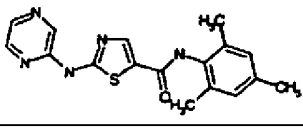
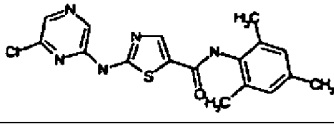
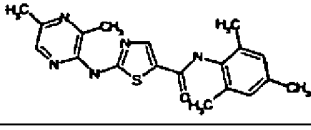
EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
429		'2-[(6-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,903
430		'2-[(5-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,8
431		'2-[(4-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,603

432		'2-[(3-Metil-2-piridinil) amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3, 56
433		'2-[(5-Bromo-2-piridinil) amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4, 263

(continuação)

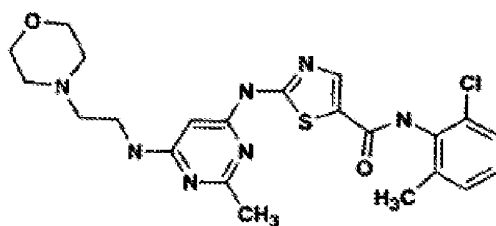
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
434		'2-[(5-Cloro-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,203
435		'2-[(6-Metoxi-3-piridinil) amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,8
436		'2-[(4-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,86
437		'2-[(6-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,127
438		'2-[(6-Cloro-3-piridinil)amino]-N-(2,4,6- trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,017
439		'2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil) amino]-N-(2,4,6-	2,943

(continuação)

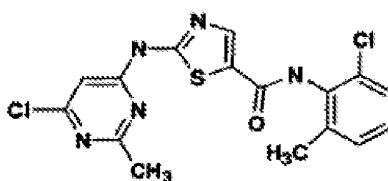
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	
440		'2-[(4-Metil-2-pirimidinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,723
441		'2-(2-Pirazinilamino)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,65
442		'2-[(6-Cloro-2-pirazinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,05
443		'2-[(3,5-Dimetil-2-pirazinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,877

Exemplo 444

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-

tiazolcarboxamida

A



A uma suspensão de NaH (148 mg, 6,17 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada uma solução do composto 315D (551 mg, 2,06 mmol) em THF (10 ml) e agitada a rt durante 0,5 h. Uma solução de 4,6-dicloro-2- metilpirimidina (671,6 mg, 4,12 mmol) em THF (10 ml) e agitada a RT durante a noite. A reacção foi extinta com ácido acético e o solvente removido a vácuo. Água e NaHCO₃ saturado foram adicionados ao resíduo e extraídos com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi removida a vácuo e o material bruto purificado por cromatografia de coluna para dar 444A (494 mg).

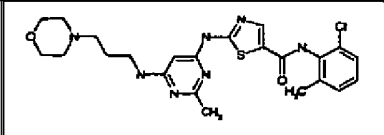
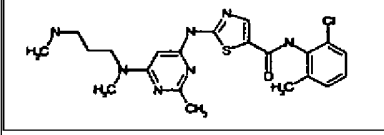
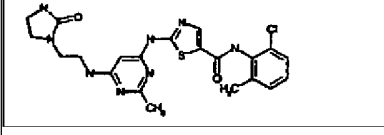
B. Composto do título

Ao composto 444A (30 mg) foi adicionado N-(2-aminoetil)- morfolino (300 µl) e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 2 h. Água foi adicionada à reacção e o produto foi colhido por filtração. Tempo de retenção de HPLC 2,357 min.

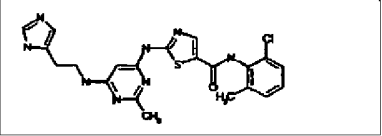
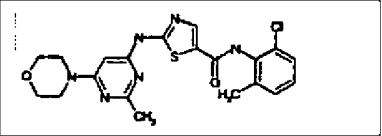
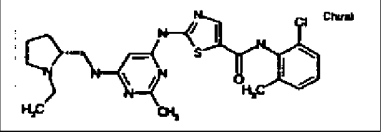
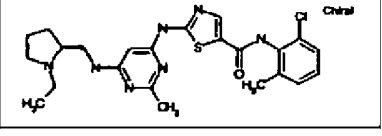
Exemplos de 445 a 461*Procedimento Geral*

Os compostos de 445 a 461 foram preparados por meio de

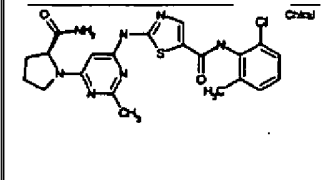
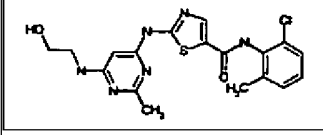
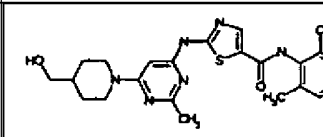
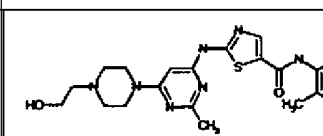
um método análogo como aquele de 444B mediante a substituição da amina apropriada.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
445		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,253
446		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[metil[3-(metil-amino)propil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,493
447		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(tetrahidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,71

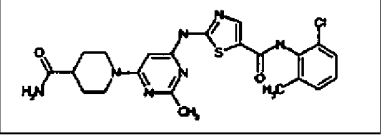
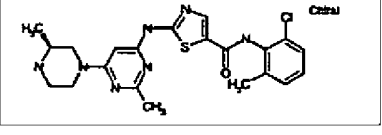
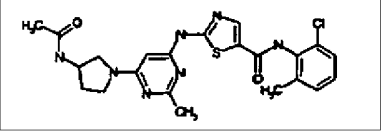
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
448		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(2-1H-imidazol-4-iletil)amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,303
449		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,337
450		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2R)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,703
451		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2S)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,717

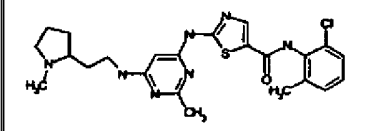
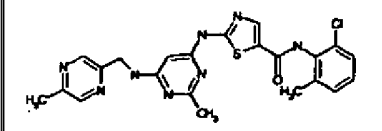
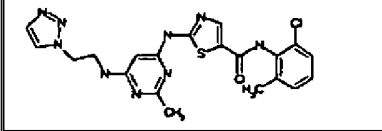
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	
452		'2-[[6-[(2S)-2-(Aminocarbonil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,81
453		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(2-hidroxietyl)amino]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	2,677
454		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	3,05
455		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-	2,717

(continuação)

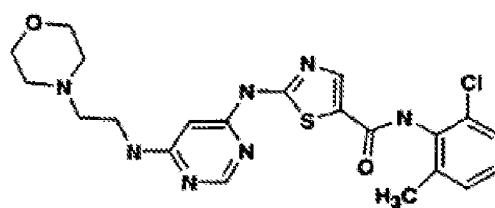
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	
456		'1-[6-[[5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinacarboxamida	2,863
457		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,823
458		'2-[[6-[3-(Acetilamino)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,78

(continuação)

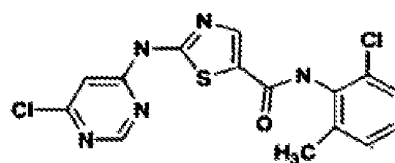
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
459		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	2,383
460		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[5-metil-2-pirazinil)metil] amino]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	3,027
461		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil] amino]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	2,78

Exemplo 462

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



A



O composto 462A foi preparado por um método análogo como aquele de 444A, excepto pela utilização de 4,6-dicloropirimidina.

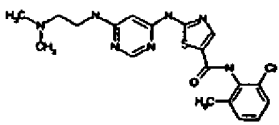
B. Composto do título

O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 444B, excepto pela utilização do composto 462A em vez do composto 444A. Tempo de retenção de HPLC 2,553min.

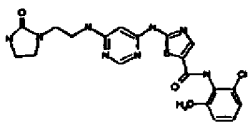
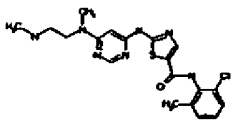
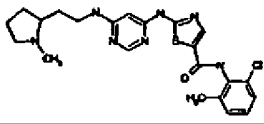
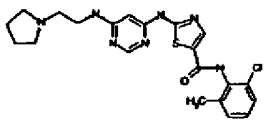
Exemplos de 463 a 472

Procedimento Geral

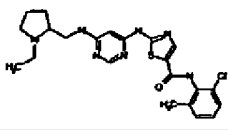
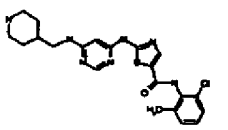
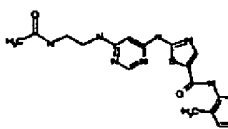
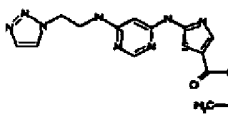
Os compostos de 463 a 472 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 444B mediante a substituição da amina apropriada. "Tempo de retenção de HPLC 'B'" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC S5 ODS 4,6 x 33 mm de Coluna Turbo, 2 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA) com 1 min em 100 % de solvente B, taxa de fluxo 4 ml/min, X = 220 nm.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
463		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)- 2-[[6-[[2-(dimetil-amino)-etil]amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,527

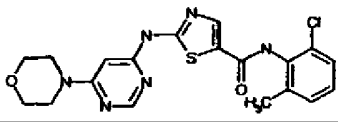
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
464		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)- 2-[[6-[[2-(tetrahydro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil] amino] - 5- tiazolcarboxamida	2,797
465		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)- 2-[[6-[metil[2-(metilamino)-etil] amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	1,137 B
466		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,113 B
467		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-pirrolidinil)-etil] amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,150 B

(continuação)

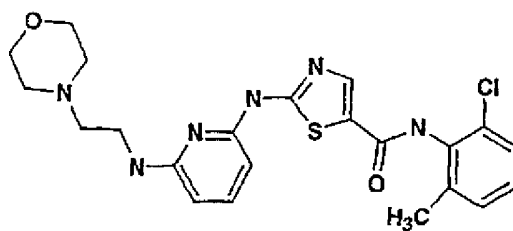
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	
468		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[1-etil-2-pirrolidinil-metil]amino]-4-pirimi-dinil] amino]-5-tiazol- carboxamida	1,237 B
469		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(4-piperidinil-metil)amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-carboxamida	1,160 B
470		'2-[[6-[[2-(Acetilamino)-etil] amino] -4- pirimi-dinil] amino]-N-(2-cloro-6- metilfenil)-5-tiazol-carboxamida	2,457 B
471		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)- 2-[[6-[[2-(1H-1,2,3-triazol-	2,897

(continuação)

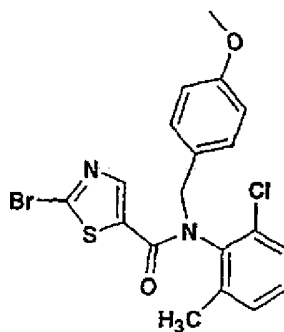
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		1-il)etil] amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	
472		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,437

Exemplo 473

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil] amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

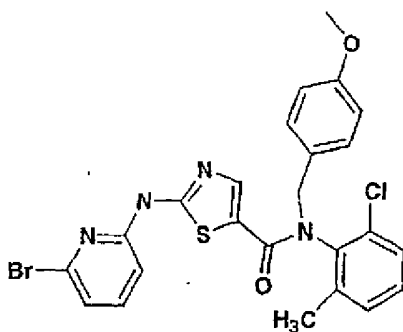


A.



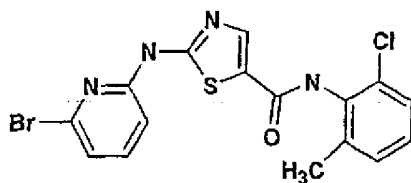
A uma suspensão de NaH (2,83 g, 118 mmol) em DMF (350 ml) arrefecida até 0 °C foi adicionado o composto 319A (31 g, 93,5 mmol). A mistura foi agitada durante 45 min a 0 °C depois Bu₄NI (6,9 g, 18,7 mmol) foi adicionado seguido pela adição de benzilcloreto de 4-metoxi (18 g, 115 mmol). A reacção foi deixada se aquecer até a RT. Após agitar durante a noite em RT a reacção foi extinta lentamente com ácido acético depois o solvente foi removido a vácuo. Ao resíduo foi adicionado água e neutralizado com NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi extraída 3 vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas lavadas com água depois lavadas com solução de NaCl saturada. A camada de EtOAc foi concentrada a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna para dar 473A (35 g).

B



Ao composto 473A (0,5 g, 1,1 mmol) dissolvido em THF (50 ml) foi lentamente adicionado NaH (0,13 g, 5,5 mmol) seguido durante 2-bromo-6-aminopiridina (0,76 g, 4,4 mmol). A reacção foi aquecida em refluxo durante 2 h depois arrefecida até a RT e extinta com ácido acético. O solvente foi removido a vácuo depois água e hexano foram adicionados e agitados em RT. O precipitado sólido foi colhido por filtração e lavado com água e Et₂O para dar 473B (0,48 g).

C



Ao composto 473B (0,48 g) dissolvido em TFA (5 ml) foi adicionado anisol (2 ml) seguido por ácido trifílico (1 ml). A reacção foi agitada em RT durante 3 h depois foi lentamente adicionada a uma mistura rapidamente agitada de gelo, NaHCO₃ saturado, Et₂O e CH₂Cl₂. A mistura foi agitada gelada durante 1 h depois o precipitado sólido foi colhido por filtração e lavado com água seguido por mistura de Et₂O/CH₂Cl₂ para dar 473C (0,344 g). Tempo de retenção de HPLC 3,85 min.

D. Composto do título

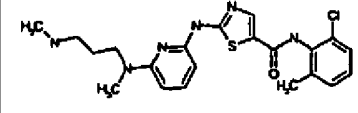
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 444B, excepto pela utilização do composto 473C em vez do composto 444A. Tempo de retenção de HPLC 2,80 min.

Exemplos de 474 a 480

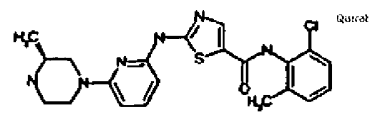
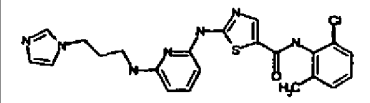
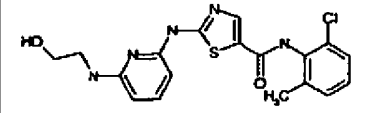
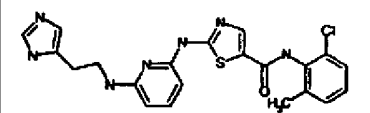
Procedimento Geral

Os compostos de 474 a 480 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 473D mediante a substituição da amina apropriada.

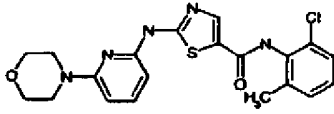
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
474		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-morfolinil)-propil]amino]-2-	2,867

		piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	
475		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)- 2-[[6-[metil[3-(metil-amino)propil] amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazol- carboxamida	3,067

(continuação)

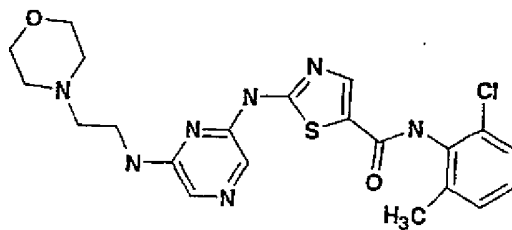
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
476		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,827
477		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(3-1H-imidazol-1-ilpropil) amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,83
478		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(2-hidroxietil) amino]-2-piridinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	3,077
479		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(2-1H-imidazol-1-iletel) amino]-2-piridinil]-amino]-5-	2,903

(continuação)

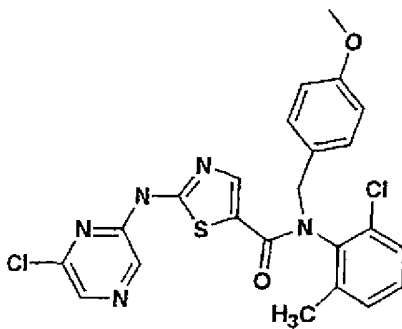
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
480		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-2-piridinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	3,727

Exemplo 481

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[6-[2-(4-morfolinil)etilamino]-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



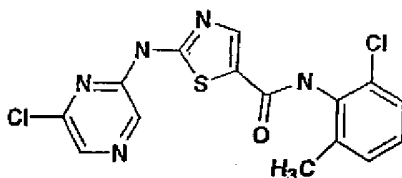
A.



O composto 481A foi preparado por um método análogo

como aquele de 473B, excepto pela utilização do composto 2-cloro-6-aminopirazina em vez do composto 2-bromo-6-aminopiridina.

B. (síntese alternativa para o composto 406)



O composto 406 foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização do composto 481A em vez do composto 473B.

C. Composto do título

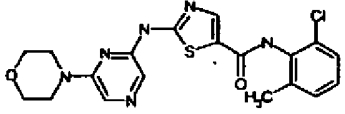
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 444B, excepto pela utilização do composto 406 em vez do composto 444A. Tempo de retenção de HPLC 2,69 min.

Exemplos de 482 a 486

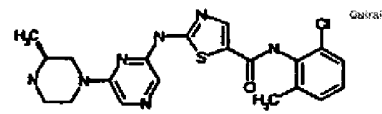
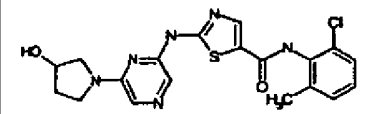
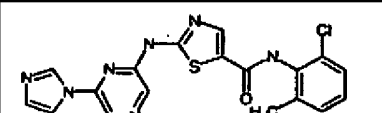
Procedimento Geral

Os compostos de 482 a 486 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 481C mediante a substituição da amina apropriada.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
482		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)- 2-[[6-[[3-(4-morfolinil)-propil]amino]- 2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,783

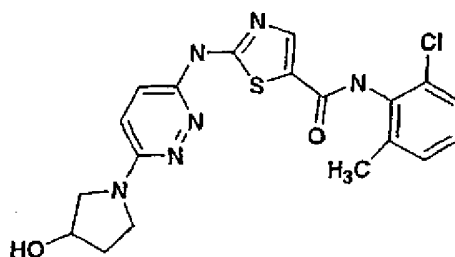
483		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-2-pirazinil]amino] -5- tiazol-carboxamida	3, 57
-----	---	--	-------

(continuação)

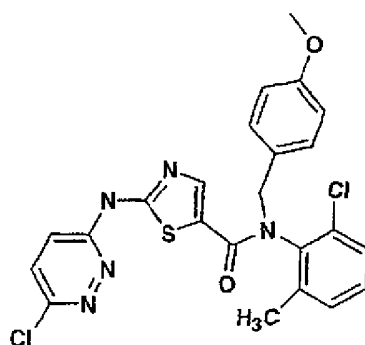
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
484		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,743
485		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	3,327
486		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(1H-imidazol-1-il)-2-pirazinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	2,68

Exemplo 487

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-3-piridazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

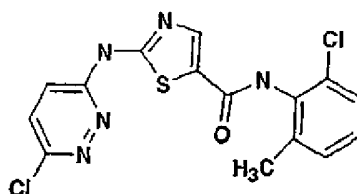


A.



O composto 487A foi preparado por um método análogo como aquele de 473B, excepto pela utilização do composto 3-cloro-5-aminopiridazina em vez do composto 2-bromo-6-aminopiridina.

B



O composto 487B foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização do composto 487A em vez do composto 473B.

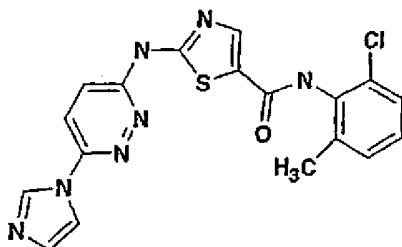
C. Composto do título

O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 444B, excepto pela utilização do composto 487B em vez do composto 444A, e 3-hidroxipirrolidina em vez de N-(2-aminoetil)-morfolina.

Tempo de retenção de HPLC 2,493 min.

Exemplo 488

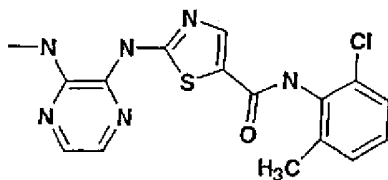
Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(1 H-imidazol-1-il)-3- piridazinilamino]-5-tiazolcarboxamida



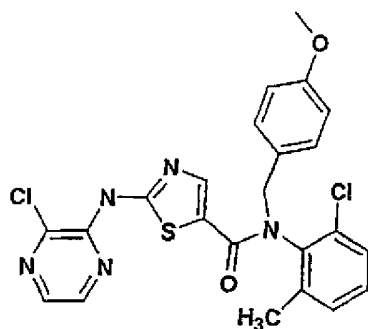
O composto 488 foi preparado por um método análogo como aquele de 487C, excepto pela utilização de imidazol em vez de 3-hidroxipirrolidina. Tempo de retenção de HPLC 2,61 min.

Exemplo 489

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(metilamino)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

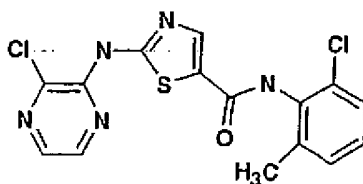


A.



O composto 489A foi preparado por um método análogo como aquele de 473B, excepto pela utilização do composto 2-cloro-3-aminopirazina em vez do composto 2-bromo-6-aminopiridina.

B



O composto 489B foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização do composto 489A em vez do composto 473B.

C. Composto do título

O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 444B, excepto pela utilização do composto 489B em vez do composto 444A, e utilizando metilamina em vez de N-(2-aminoetil)-morfolino. Tempo de retenção de HPLC 2,81 min.

Exemplos de 490 a 494

Procedimento Geral

Os compostos de 490 a 494 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 489C mediante a substituição da amina apropriada.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
490		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,82
491		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(ciclopropilamino)-2-	2,94

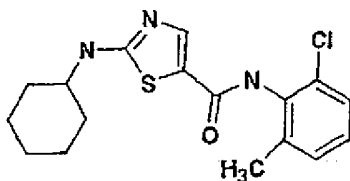
		pirazinil]amino]-5- thiazolcarboxamida	
--	--	---	--

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
492		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(4-morfolinil)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,643
493		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,72
494		'2-[[3-[[2-(Acetilamino)etil]amino]-2-pirazinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,933

Exemplo 495

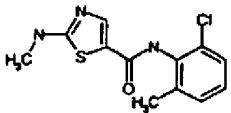
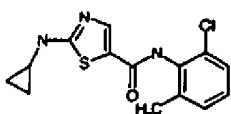
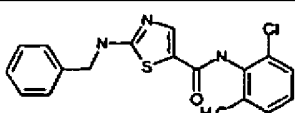
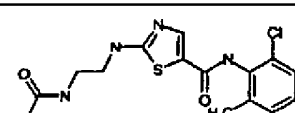
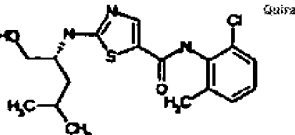
Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(cicloexilamino)-6-tiazolcarboxamida



O composto 495 foi preparado por um método análogo

como aquele de 444B, excepto pela utilização do composto 319A em vez do composto 444A, e utilizando cicloexilamina em vez de N-(2-aminoetil)-morfolino. Tempo de retenção de HPLC 3,547 min. Exemplos de 496 a 500 Procedimento Geral

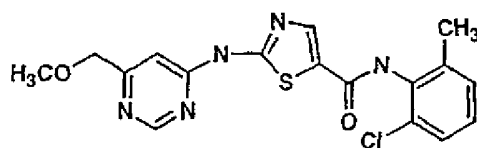
Os compostos de 496 a 500 foram preparados por meio de um método análogo como aquele de 495 mediante a substituição da amina apropriada.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
496		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(metilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,357
497		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(ciclopropilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,887
498		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(fenilmetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,500
499		'2-[[2-(Acetilamino)etil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,483
500		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,407

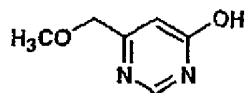
Exemplo 501

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-

(metoximetil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

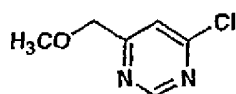


A



À mistura de 4-metoxiacetoacetato de metilo (14,6 g, 0,1 mol) e sal de cloreto de formamidina hidrogénio (16,1 g, 0,2 mol) em 70 ml de MeOH seco foi adicionado uma solução a 25 % de metóxido de sódio (70 ml, 0,3 mol) em MeOH em porções. Um precipitado branco foi formado imediatamente. A mistura de reacção foi agitada em temperatura ambiente durante 1,0 h. Ácido acético (28,6 ml, 0,5 mol) foi adicionado e a mistura de reacção foi concentrada a vácuo. Água foi adicionada ao resíduo e a mistura foi super-saturada com NaCl e extraída com EtOAc (x5). Os extractos combinados foram secos por Na₂SO₄ anídrico e concentrados a vácuo para dar 8,13 g de composto 501A como um sólido amarelo.

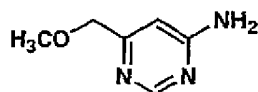
B



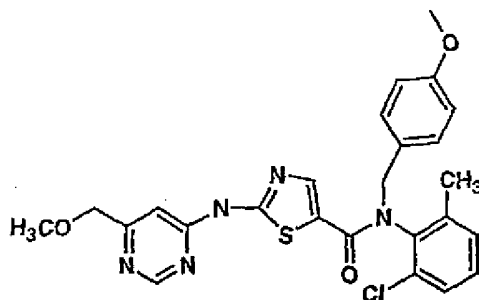
A mistura do composto 501A (5,3 g, 37,8 mmol) e POCl₃ (40 ml) foi aquecida em refluxo durante 2,0 h. Concentração a vácuo e o resíduo foi despejado numa mistura de gelo-CH₂Cl₂. O pH foi ajustado em 6,5 a 7 utilizando NHOH concentrado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (x3) e os extractos combinados foram secos por NaSO₄. Concentração a vácuo seguido por cromatografia flash (CH₂Cl₂-EtOAc: 9:1)

em sílica gel deram 5,3 g do composto 501B como um óleo amarelo claro.

C



A mistura do composto 501B (3,2 g, 20 mmol) e NH_4OH (50 ml) foi aquecida até 85 °C num tubo de pressão durante 3,0 h. Logo que foi arrefecida até a temperatura ambiente, a mistura de reacção foi concentrada a vácuo e o resíduo foi triturado com éter para dar 2,81 g do composto 501 C como um sólido amarelo claro. D

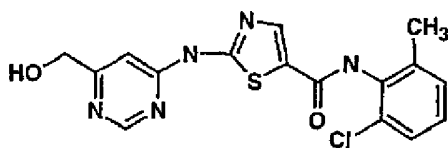


O composto 501D foi preparado a partir do composto 501C por meio de um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473B. E. Composto do título

O composto do título foi preparado a partir do composto 501D por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473C. Tempo de retenção de HPLC = 3,25 min.

Exemplo 502

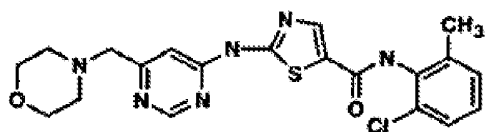
Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(hidroximetil)-4-pirimidinilaminol-5-tiazolcarboxamida



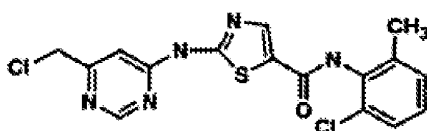
A uma solução do composto 501 (56 mg, 0,144 mmol) em CH_2Cl_2 seco (3,0 ml) arrefecida em 0 °C foi adicionado BBr_3 puro (0,054 ml, 0,574 mmol). A mistura foi agitada durante 1,0 hr em temperatura ambiente. MeOH foi adicionado lentamente com cuidado a 0 °C e a mistura resultante foi concentrada a vácuo. Água foi adicionada ao resíduo e o pH foi ajustado para 7 com NaHCO_3 sat. O precipitado branco foi colhido por filtração, enxaguado com água/éter e seco sob vácuo elevado para dar 52 mg do composto 502 como um sólido branco pérola. Tempo de retenção de HPLC = 2,84 min.

Exemplo 503

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinilmetil)-4- pirimidinilalamino]-5-tiazolcarboxamida



A



A uma suspensão do composto 502 (44,2 mg, 0,118 mmol) em 0,5 ml de CH_2Cl_2 seco foi adicionado cloreto de tionilo (0,086 ml, 1,18 mmol).

A mistura de reacção foi agitada durante 5,0 hrs. Concentração a vácuo e o resíduo foi evaporado azeotrópico com CH_2Cl_2 para dar 56 mg de 503 como um sólido amarelo.

B Composto do título

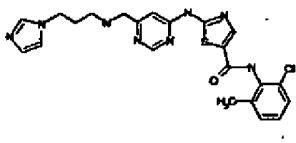
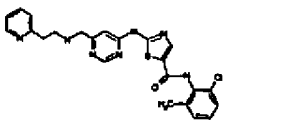
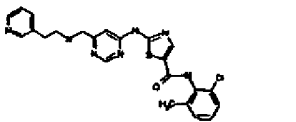
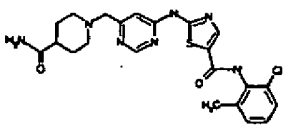
A mistura do composto 503A (20 mg), morfolino (0,014 ml) e diisopropiletil amina (0,09 ml) em 0,5 ml de dioxano seco foi aquecida até 85. °C durante 4,0 h. Concentração a

vácuo seguido por cromatografia flash (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 95:5:0,5) em sílica gel deu 15 mg do composto do título como um sólido branco pérola. Tempo de retenção de HPLC = 2,52 min. Exemplos de 504 a 513 Procedimento Geral

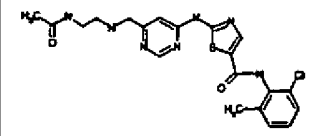
Os compostos de 504 a 513 foram preparados a partir de 503A por um caminho análogo a aquele usado para a preparação de 503. Os compostos destes exemplos possuem a estrutura:

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
504		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[[6-[[[2-(dimetilamino)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5- tiazolcarboxamida	2,083
505		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[[6-[[[2-(4-morfolinil)etil] amino] metil]-4- pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,593
506		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[[6-[[[3-(4-morfolinil)propil] amino] met hil]-4- pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,163
507		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[[6-[[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]metil]-4- pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,693
508		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[[6-[[[2-(1H-imidazol-4-iletel)amino]metil]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	2,143

(continuação)

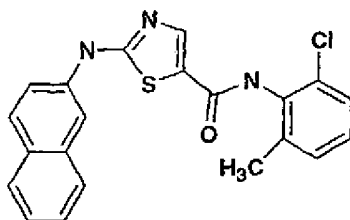
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
509		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-1H-imidazol-1-ilpropil)amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,103 B
510		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(2-piridinil)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,113 B
511		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(3-piridinil)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,117 B
512		'1-[[6-[[5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]-4-pirimidinil]metil]-4-piperidinacarboxamida	1,207 B

(continuação)

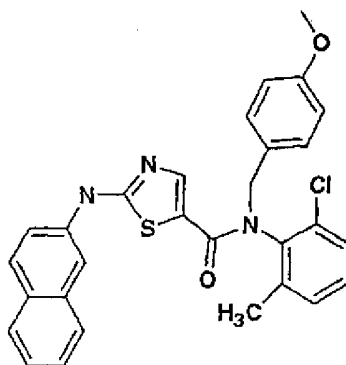
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
513		2-[[6-[[[2-(Acetilamino)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	1,193 B

Exemplo 514

Preparação de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(2-naftalenilamino)-5-tiazolcarboxamida



A



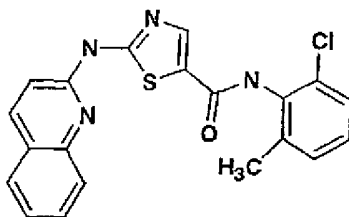
O composto 514A foi preparado a partir de 473A por um método análogo como aquele de 473B, excepto pela utilização de 2-aminonaphtalina em vez de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Composto do título

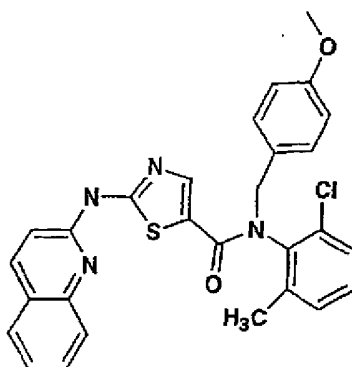
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização do composto 514A em vez do composto 473B. Tempo de retenção de HPLC 4,11 min.

Exemplo 515

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(2-quinolinilamino)-5-tiazolcarboxamida



A



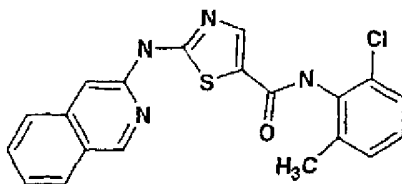
O composto 515A foi preparado a partir de 473A por um método análogo como aquele de 473B, excepto pela utilização de 2-aminoquinolina em vez de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Composto do título

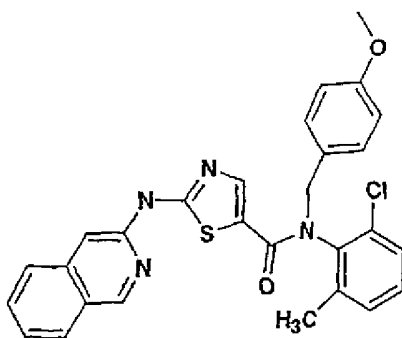
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização do composto 515A em vez do composto 473B. Tempo de retenção de HPLC 3,94 min.

Exemplo 516

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(3-isoquinolinilamino)-5-tiazolcarboxamida



A



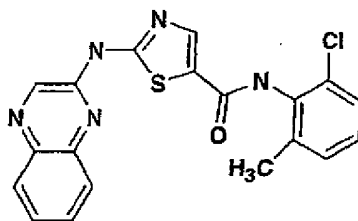
O composto 516A foi preparado a partir de 473A por um método análogo como aquele de 473B, excepto pela utilização de 3-aminoisoquinolina em vez de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Composto do título

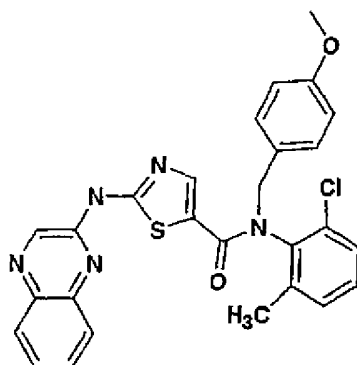
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização do composto 516A em vez do composto 473B. Tempo de retenção de HPLC 3,94 min.

Exemplo 517

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(2-auinoxalinilamino)-5- tiazolcarboxamida



A



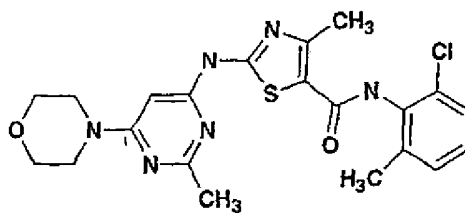
O composto 517A foi preparado a partir de 473A por um método análogo como aquele de 473B, excepto pela utilização de 2-aminoquinoxalina em vez de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Composto do título

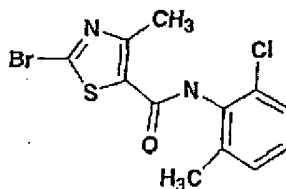
O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização do composto 517A em vez do composto 473B. Tempo de retenção de HPLC 3,927 min.

Exemplo 518

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinilamino]-5-tiazolcarboxamida

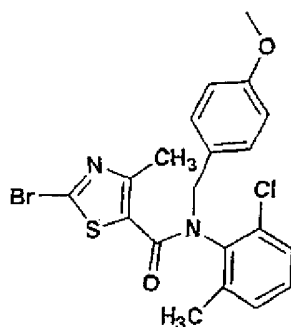


A



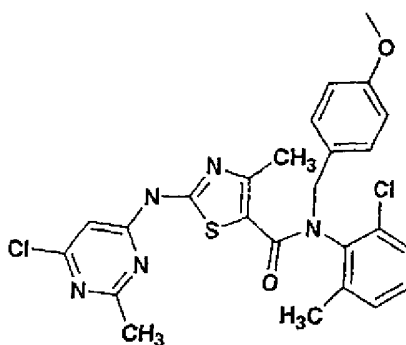
O composto 518A foi preparado a partir de 144 por um método análogo como aquele de 319A.

B



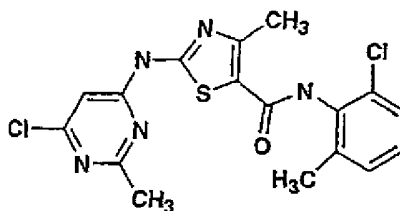
O composto 518B foi preparado por um método análogo como aquele de 473A, excepto pela utilização de 518A em vez de 319A.

C



O composto 518C foi preparado por um método análogo como aquele de 473B, excepto pela utilização de 518B em vez de 473A, e 4-amino-6-cloro-2- metilpirimidina em vez de 2-amino-6-bromopiridina.

D



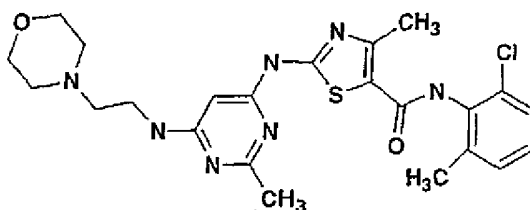
O composto 518D foi preparado por um método análogo como aquele de 473C, excepto pela utilização de 518C em vez de 473B.

E. Composto do título

O composto do título foi preparado por um método análogo como aquele de 444B, excepto pela utilização do composto 518D em vez do composto 444A, e morfolino em vez de N-(2-aminoetil)-morfolino. Tempo de retenção de HPLC 3,397 min.

Exemplo 519

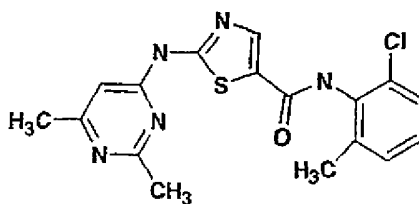
Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[[2-metil-6-[[2-(4-
morfolinil)etilalamino]-4-
pirimidinilalamino]-5-tiazolcarboxamida



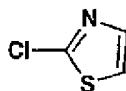
O composto 519 foi preparado por um método análogo como aquele de 518E, excepto pela utilização de N-(2-aminoetil)-morfolino em vez de morfolino. Tempo de retenção de HPLC 2,493 min.

Exemplo 520

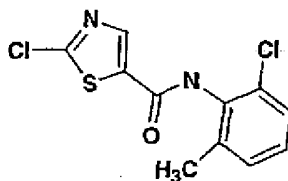
Preparação alternativa do composto 321



A

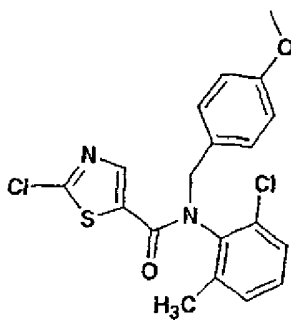


O composto 520A foi preparado a partir de 2-aminotiazol de acordo com o procedimento descrito na Pedido de Patente UK GB 2323595A. B



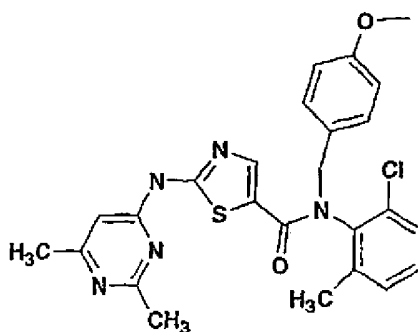
A uma solução do composto 520A (480 mg, 4,0 mmol) em THF seco (10 ml) arrefecida em -78°C foi adicionado uma 2,5M solução de n-BuLi (1,68 ml, 4,2 mmol) em hexano gota a gota através de uma seringa enquanto se mantinha a temperatura interna abaixo de -75°C . Após conclusão da adição, uma suspensão bege foi obtida. A mistura de reacção foi agitada durante 15 min em -78°C . Uma solução de isocianato de 2-cloro-6-metil fenilo (0,6 ml, 4,4 mmol) em 5 ml de THF seco foi adicionada e a mistura de reacção foi agitada durante um adicional de 2,0 h em -78°C . Solução de NH_4Cl aq. saturada (10 ml) foi adicionada, a mistura foi dividida entre EtOAc-água e extraída com EtOAc (x2). Os extractos combinados foram secos por Na_2SO_4 e concentração a vácuo para dar, após recristalização a partir de EtOAc-hexano, 0,99 g do composto do título como um material cristalino amarelo claro.

C



O composto 520C foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473A, utilizando 520B em vez de 319A.

D



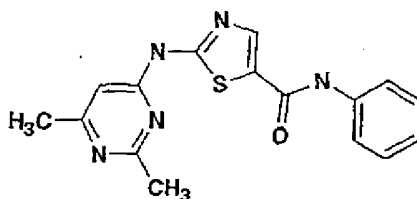
O composto 520D foi preparado a partir de composto 520C por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473B.

E. Composto do título

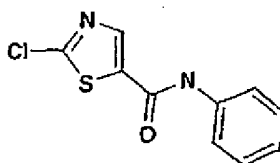
O composto 321 foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473C.

Exemplo 521

Preparação de '2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)aminol-N-fenil-5-tiazolcarboxamida

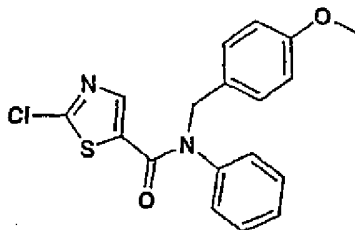


A

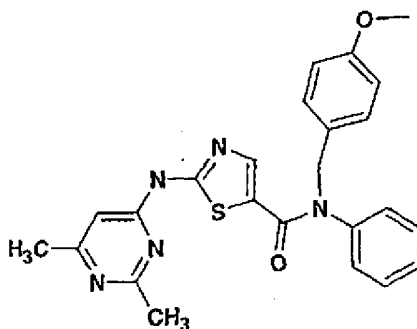


O composto 521A foi preparado por um método análogo como aquele de 520B, excepto pela utilização de isocianato de fenilo em vez de 2-cloro-6- metilfenilisocianato.

B



O composto 521B foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473A, utilizando 521A em vez de 319A. C



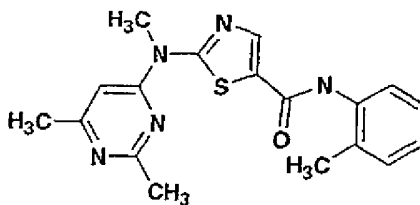
O composto 521C foi preparado a partir de composto 521B por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473B.

D Composto do título

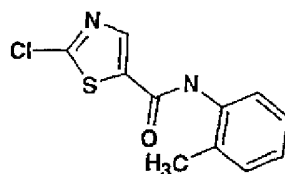
O composto do título foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473C. Tempo de retenção de HPLC 1,3 min método B

Exemplo 522

Preparação de '2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)metilamino]-N-(2-metilfenil)-5- tiazolcarboxamida

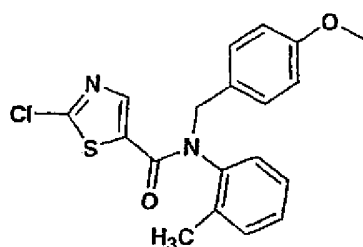


A



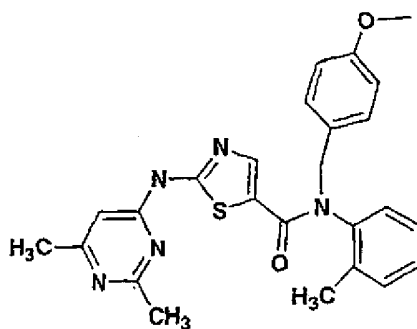
O composto 522A foi preparado por um método análogo como aquele de 520B, excepto pela utilização de 2-metilfenilisocianato em vez de 2-cloro-6-metilfenilisocianato.

B



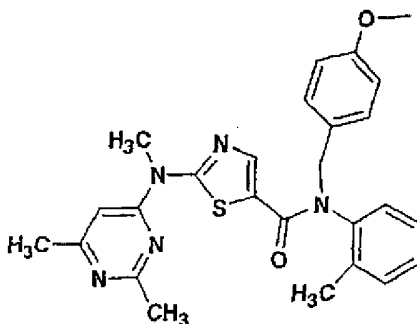
O composto foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473A, utilizando 522A em vez de 319A.

C



O composto 522C foi preparado a partir do composto 522B por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473B.

D



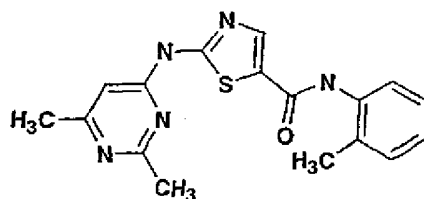
Hidreto de sódio (60 % em óleo; 40 mg; 1 mmol) foi adicionado a uma solução do composto 522C (280 mg; 0,61 mmol) em 2 ml de DMF em temperatura ambiente. Após agitar 30 minutos, iodometano (0,2 ml; 3 mmol) foi adicionado e a reacção foi agitada 4 hr. Após a mistura de reacção ter sido dividida entre acetato de etilo (50 ml) e água (50 ml), a camada orgânica foi lavada com água (2 x 50 ml) e salmoura (50 ml). Secagem (MgSO_4) e concentração proporcionou um óleo que foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel de 2,5 x 15 cm utilizando 50 a 75 % de acetato de etila/hexano. As fracções puras foram concentradas e o resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etila/hexano para proporcionar 100 mg de 522D como um sólido amarelo claro.

E Composto do título

O composto do título foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473C. Tempo de retenção de HPLC 1,21 min método B

Exemplo 523

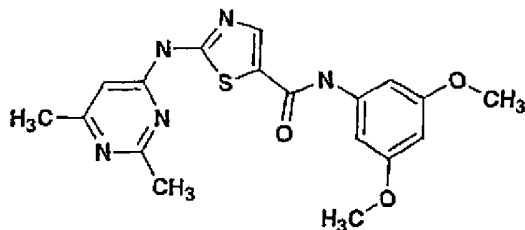
Preparação de '2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)amino]-N-(2-metilfenil)-5- tiazolcarboxamida



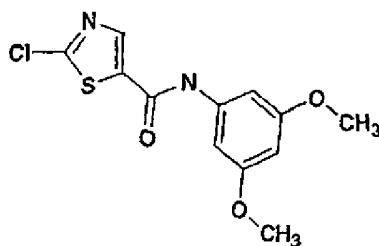
O composto 523 foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473C, excepto pela utilização do composto 522C em vez de 473B. Tempo de retenção de HPLC 1,24 min método B

Exemplo 524

Preparação de 'N-(3,5-Dimetoxifenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida

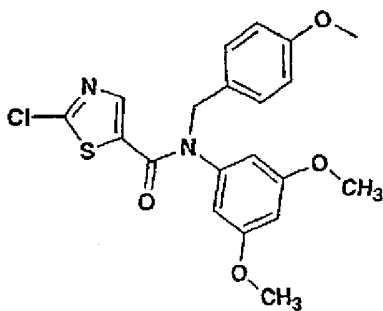


A



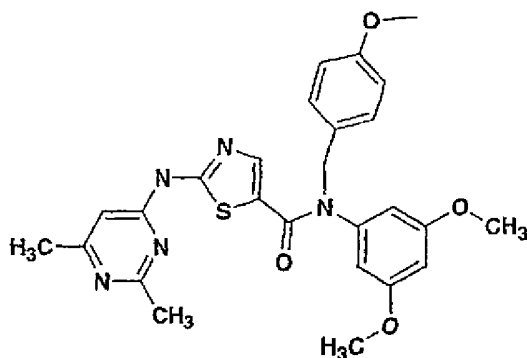
O composto 524A foi preparado por um método análogo como aquele de 520B, excepto pela utilização de 3,5-dimetoxifenilisocianato em vez de 2-cloro-6-metilfenilisocianato.

B



O composto 524B foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473A, utilizando 524A em vez de 319A.

C

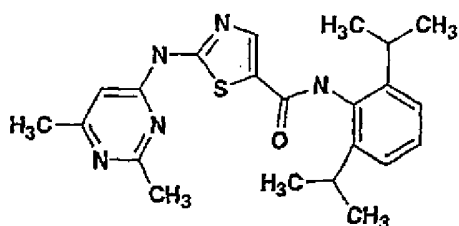


O composto 524C foi preparado a partir de composto 524B por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473B. D Composto do título

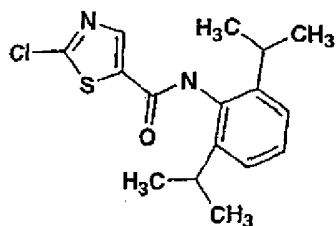
O composto do título foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473C, excepto pela utilização do composto 524C em vez do composto 473B Tempo de retenção de HPLC 1,28 min método B

Exemplo 525

Preparação de 'N-[2,6-Bis(1 -metiletil)fenil]-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil) amino]-5-tiazolcarboxamida

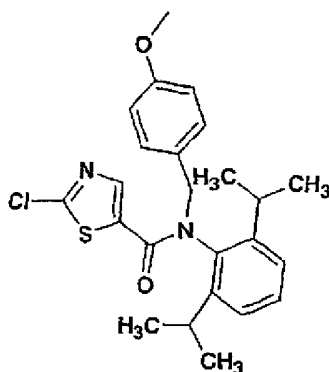


A



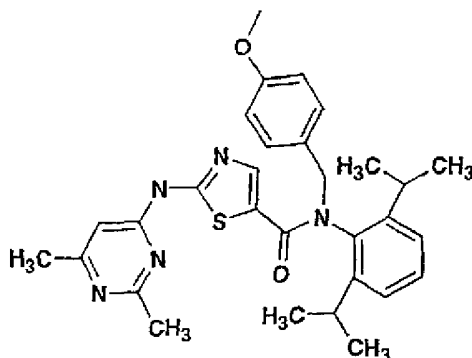
O composto 525A foi preparado por um método análogo como aquele de 520B, excepto pela utilização de isocianato de 2,2-diisopropilfenilo em vez de isocianato de 2-cloro-6-metilfenil.

B



O composto 525B foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473A, utilizando 525A em vez de 319A.

C



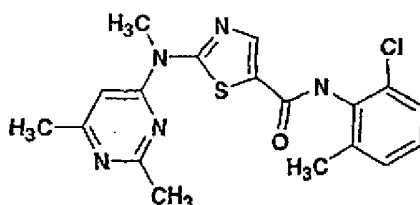
O composto 525C foi preparado a partir de composto 525B por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473B.

D Composto do título

O composto do título foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 473C, excepto pela utilização de composto 525C em vez do composto 473B. Tempo de retenção de HPLC 1,6 min método B

Exemplo 526

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(2,6-dimetil-4-pirimidinil) metilamino]-5-tiazolcarboxamida

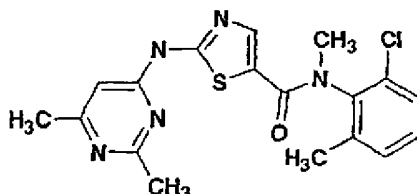


Uma mistura do composto 321 (110 mg; 0,29 mmol), carbonato de potássio (138 mg; 1 mmol) e iodometano (0,06 ml; 1 mmol) em DMF foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. Após a mistura de reacção ter sido dividida entre acetato de etilo (25 ml) e água (25 ml), a camada orgânica foi lavada com água (2 x 25 ml) e salmoura (25 ml). Secagem (MgSO_4) e concentração proporcionaram um óleo que foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel de 2,5 x 15 cm utilizando 1 a 4 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ e as fracções

contendo o composto 526 foram colhidas para dar 20 mg do produto. Tempo de retenção de HPLC 1,3 min método B.

Exemplo 527

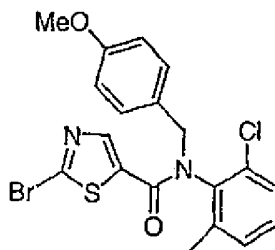
Preparação de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]- N-metil-5-tiazolcarboxamida



O composto 527 foi preparado por um método análogo a aquele usado para a preparação do composto 526, excepto as fracções contendo o composto 527 foram colhidas para dar 60 mg do produto. Tempo de retenção de HPLC 1,23 min método B

Exemplo 528

Preparação de 2-Bromo-N-,N-(2-cloro-6-metilfenil)-(4-metoxibenzil)-5- tiazolcarboxamida

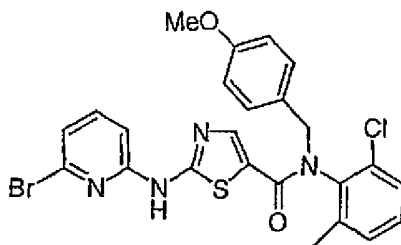


A uma solução de THF arrefecida (0 °C) de 2-cloro-6-metil anilina (2,86 ml, 23,3 mmol, 1,10 equiv) foi adicionado gota a gota uma solução 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de lítio (42,2 ml, 42,2 mmol, 2,00 equiv) através de seringa. A solução homogénea foi deixada a agitar durante 5 minutos, e depois uma solução de THF de 2-bromo-5-tiazolcarboxilato de etilo (5,00 g, 21,1 mmol, 1,00 equiv, preparado numa maneira análogo ao composto 319A) foi adicionada através de cânula. A solução foi deixada a agitar durante 15 minutos até que a análise de

TLC não mostrou nenhum material de partida remanescente. À reacção foi depois adicionado cloreto de 4- metoxibenzilo (7,15 ml, 52,7 mmol, 2,5 equiv), seguido por uma quantidade catalítica de iodeto de tetrabutylamónio (1,56 g, 4,22 mmol, 0,20 equiv). A mistura homogénea foi deixada a agitar durante a noite em temperatura ambiente e depois concentrada a vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etilo e água, e os extractos orgânicos foram lavados com salmoura e secos por Na₂SO₄. Após filtração e remoção do solvente, o produto foi purificado por cromatografia flash (10 a 20 % de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar o composto do título como um sólido ocre (47 %).

Exemplo 529

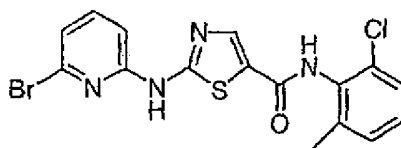
Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-(4-metoxibenzil)-2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



O composto 529 foi preparado numa maneira análogo ao 319B, excepto pela utilização de 528 e 6-bromo-2-aminopiridina como o reagente.

Exemplo 530

Preparação de N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]-5- tiazolcarboxamida

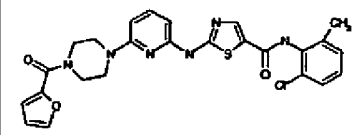
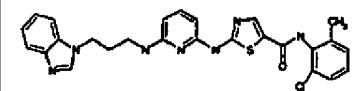
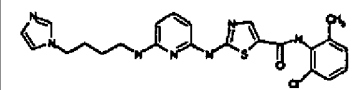
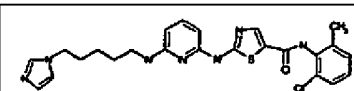


O composto 529 (0,500 g, 0,919 mmol, 1,00 equiv) foi dissolvido em 5 ml de ácido trifluoroacético e carregado em temperatura ambiente com 2 ml de anisol seguido durante 1 ml de ácido trifluorometanossulfônico. A solução homogênea vermelha escura foi deixada a agitar durante a noite, e depois extinta deitando cuidadosamente a solução numa mistura de gelo/bicarbonato de sódio. Um sólido branco foi extraído por filtração e lavado sequencialmente com água, 1:1 hexano/éter, e éter para proporcionar o composto do título (41 %).

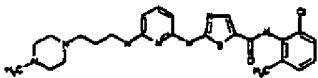
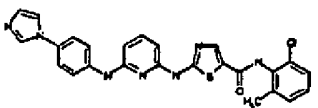
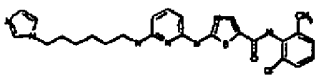
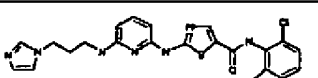
Exemplos de 531 a 538

Procedimento Geral

Os compostos de 531 a 538 foram preparados conforme o procedimento geral descrito a seguir. Um frasco de 1 dracma foi carregado com 530 e excesso de amina e aquecido para 90 °C durante a noite. O resíduo foi depois purificado por meio de HPLC de fase reversa para proporcionar o composto puro. Para os seguintes exemplos de 531 a 555 "Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da HPLC sob as seguintes condições: YMC ODS-A C₁₈ S7 3,0 x 50 mm, 2 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA), taxa de fluxo 5 ml/min, X = 220 nM.

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
531		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-furanilcarbonyl)-1-piperazinil]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,56
532		'2-[[6-[[3-(1H-Benzimidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	1,41
533		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-(1H-imidazol-1-il)butil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,24
534		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[5-(1H-imidazol-1-il)pentil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,25

(continuação)

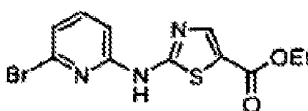
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
535		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,14
536		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,29
537		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[6-(1H-imidazol-1-il)hexil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,27
538		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino]-2-piridinil]amino]-5-	1,24

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	

Exemplo 539

Preparação de -2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxilato de etilo



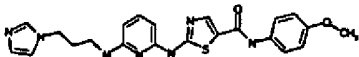
O composto 539 foi preparado numa maneira análoga ao 319B, excepto pela utilização de 2-bromo-5-tiazolcarboxilato de etilo e 6-bromo-2-aminopiridina como os reagentes.

Exemplos de 540 a 550

Procedimento Geral

Os compostos de 540 a 550 foram preparados de acordo com o procedimento geral descrito a seguir. O composto 539 foi condensado com a anilina apropriada de acordo com o procedimento para o exemplo 528 para proporcionar a N-(4-metoxibenzil)amida correspondente. A bromopiridina intermediária foi depois feita reagir com N-(3-aminopropil)-imidazol de acordo com o procedimento para os exemplos de 531 a 538 para proporcionar a diaminopiridina correspondente. A remoção do grupo de 4-metoxibenzilo de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 530

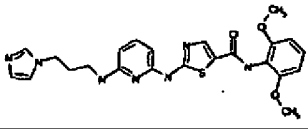
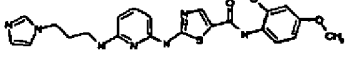
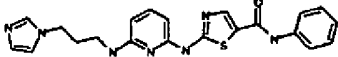
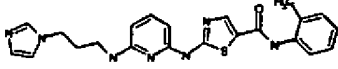
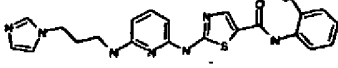
seguido pela purificação por HPLC preparativa de fase reversa proporcionou os compostos de 540 a 550.

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
540		'2-[[6-[[3-(1H- Imidazol-1-il)propil] amino]-2- piridinil]amino]-N-(4- metoxifenil)-5- tiazolcarboxamida	1,12

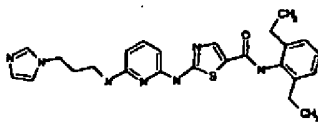
(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
541		'2-[[6-[[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(4-fenoxifenil)-5-tiazolcarboxamida	1,48
542		'N-(4-Clorofenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,31
543		'2-[[6-[[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]-5-tiazolcarboxamida	1,34
544		'N-(2-Etilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,18

(continuação)

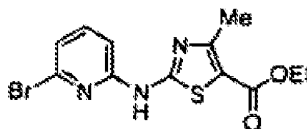
Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
545		'N-(2,6-Dimetoxifenil)-2-[[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil] amino]-2-piridinil] amino]-5-tiazolcarboxamida	1,11
546		'N-(2,4-Dimetoxifenil)-2-[[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil] amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,06
547		'2-[[[6-[[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]mino]-2-piridinil]amino]-N-fenil-5-tiazolcarboxamida	1,06
548		'2-[[[6-[[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(2-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	1,11
549		'N-(2-Clorofenil)-2-[[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-	1,16

(continuação)

Ex. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	
550		'N-(2,6-Dietilfenil)-2-[[[6-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,29

Exemplo 551

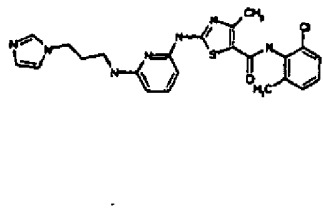
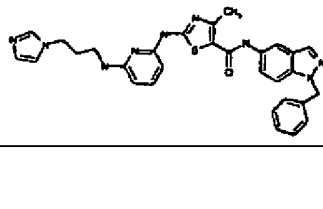
Preparação de -2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]4-metil-5-tiazolcarboxilato de etilo



O composto 551 foi preparado numa maneira análogo ao 319B, excepto pela utilização de 2-bromo-4-metil-5-tiazolcarboxilato de etilo e 6-bromo-2-aminopiridina como os reagentes.

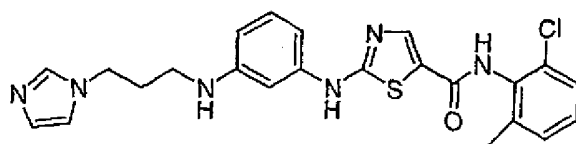
Exemplos 552 e 553

Os compostos 552 e 553 foram preparados utilizando um procedimento similar descrito para a preparação do compostos de 540 a 550, excepto pela utilização do composto 551 como o material de partida.

EX. Nº	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
552		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	1,19
553		'2-[[6-[[3-(1H-Imidazol-1-il)propil] amino]- 2-piridinil]amino]-4-metil-N-[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]-5-tiazolcarboxamida	1,35

Exemplo 554

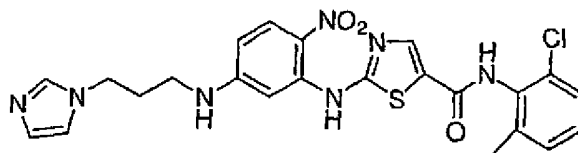
Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[3-(1 H-imidazol-1-il)propil]aminol]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida



Uma solução de 528 (0,127 g, 0,281 mmol, 1,00 equiv) e 3-[N-, N-(*terc*-butoxicarbonil)-(3-aminopropil)-imidazol]-1,3-fenilenodiamina (0,178 g, 0,563 mmol, 2,00 equiv) em 0,200 ml de DMSO foi aquecida em 120 °C num frasco lacrado durante a noite. A purificação por HPLC preparativa de fase reversa seguido pela desprotecção de acordo com o procedimento para o composto 530 proporcionou o composto do título.

Exemplo 555

Preparação de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[5-[[3-(H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-nitrofenil]amino]-5-tiazolcarboxamida

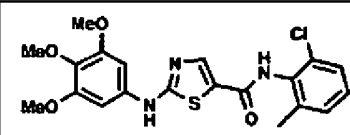
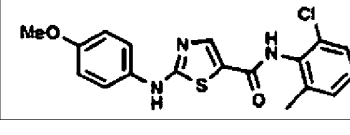
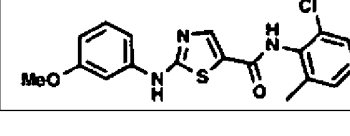


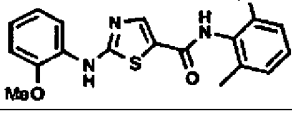
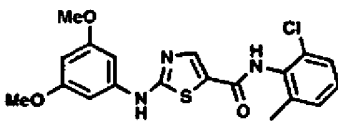
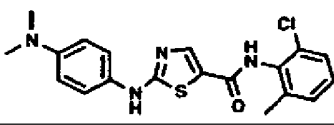
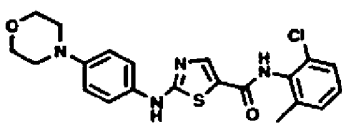
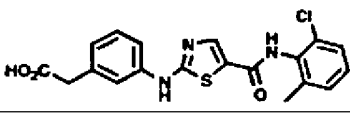
Uma solução de 2,4-difluoronitrobenzeno (0,400 ml, 3,65 mmol, 1,00 equiv) em acetonitrilo foi carregada com K_2CO_3 (0,605 g, 4,38 mmol, 1,20 equiv) seguido durante 2-amino-5-tiazolcarboxilato de etilo (0,628 g, 3,65 mmol, 1,00 equiv) como um sólido. A mistura heterogênea foi lacrada e aquecida até 120 °C durante a noite. A solução foi filtrada e depois concentrada a vácuo. Purificação por meio de cromatografia flash proporcionou 2-[(3-fluoro-6-nitro-1-fenil)amino]-5-tiazolcarboxilato de etilo como um sólido amarelo (9 %). Este intermediário foi acoplado com 2-cloro-6-metil anilina de acordo com o procedimento para composto 528 para proporcionar N-(2-Cloro-6- metilfenil)-2-[[3-(fluoro-6-nitro-1-fenil)aminol-5-tiazolcarboxamida (21 %). O composto do título foi sintetizado mediante a reacção deste intermediário com N-(3-aminopropil)-imidazol em excesso a 80 °C seguido por purificação por HPLC preparativa de fase reversa.

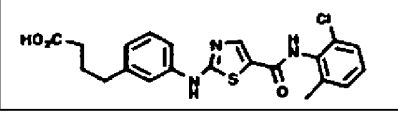
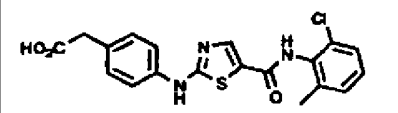
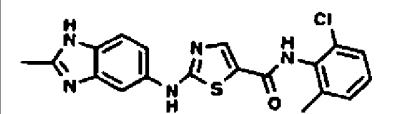
Exemplos de 556 a 566*Procedimento Geral:*

Os compostos de 556 a 566 foram preparados de acordo com o procedimento geral descrito a seguir. Uma mistura de 2-bromo-N-[2-cloro-6- metilfenil]-5-tiazolcarboxamida 319A, uma anilina (1 eq), 1,0 N HCl aquoso (0,5 eq) em n-BuOH foi aquecida durante a noite a 120 °C num frasco lacrado. Isto

foi diluído com metanol e o produto foi isolado por meio de HPLC preparativa (coluna YMC S5 ODS 30 x 100 mm eluída com um gradiente compreendido de duas misturas de solvente (mistura A: 10 % de MeOH, 90 % de água, e 0,1 % de TFA; mistura B: 90 % de MeOH, 10 % de água, e 0,1 % de TFA). Para as anilinas substituídas com um grupo de ácido carboxílico, a mistura de reacção foi tratada com 1 N de NaOH aquoso (5 eq) durante a noite antes da purificação final do produto por HPLC. "Tempo de retenção de HPLC" é o tempo de retenção da H- PLC sob as seguintes condições: YMC S5 OSD 4,6 x 30 mm (para 556 a 560) ou coluna YMC S7 ODS 3 x 50 mm (para 561 a 566), 2 min de gradiente partindo de 100 % de solvente A (10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,1 % de TFA) a 100 % de solvente B (90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,1 % de TFA), taxa de fluxo 5 ml/min, X = 220 nM.

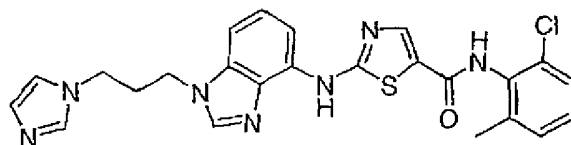
EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
556		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,63
557		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metoxi-fenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,63
558		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-metoxi-fenil)amino]-5-	1,70

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
		tiazolcarboxamida	
559		N-(2-Cloro-6-metil- fenil)-2-[(2- metoxi-fenil)amino]-5- tiazolcarboxamida	1,65
560		N-(2-Cloro-6-metil- fenil)-2-[(3,5- dimetoxifenil)-amino]-5- tiazolcarboxamida	1,55
561		N-(2-Cloro-6-metil- fenil)-2-[[4- (dimetilamino)- fenil]amino]-5- tiazolcarboxamida	1,25
562		N-(2-Cloro-6- metilfenil)-2-[[4-(4- morfolinil)fenil] amino]-5- tiazolcarboxamida	1,24
563		N-(2-Cloro-6- metilfenil)-2-[[3- (carboximetil)- fenil]amino]-5- tiazolcarboxamida	1,36

EX. N°	Estrutura do composto	Nome do composto	Tempo de retenção de HPLC (min)
564		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(3-carboxipropil)-fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,48
565		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-(carboximetil)fenil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	1,35
556		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,27

Exemplo 567

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[3-(H-imidazol-1-il)propil]-1 H-benzimidazol- 4-il]amino]-5-tiazolcarboxamida

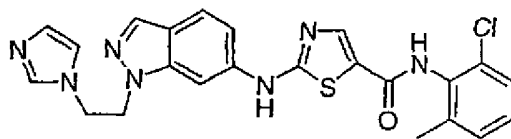


Uma mistura de 1-bromo-3-cloropropano (10 ml, 0,10 mmol), imidazol (6,81 g, 0,10 mmol) em NaOEt etanólico (41,3 ml, 21 % em peso, 1,1 mmol) foi aquecida em refluxo durante 1 hr. Após arrefecimento até a RT, esta foi filtrada e o bolo do filtro foi lavado com EtOH. O solvente foi removido a partir do filtrado para proporcionar 3-

cloro-1-(imidazo-1-il)-propano bruto como um óleo. Uma porção do cloreto bruto (1,07 g, 7,40 mmol) foi adicionada a uma mistura de 4-nitro-benzimidazol (1,09 gm, 6,66 mmol) e NaH (293 mg, 60 % em óleo, 8,14 mmol) em DMF (15 ml). Após ser aquecido a 60 °C durante a noite e depois 75 °C durante 3 h, o solvente foi removido. O resíduo foi dividido entre água e uma mistura de 10 % de MeOH em DCM. A fase orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e os solventes removidos. Cromatografia radial (placa de sílica gel de 4 mm que foi eluída com uma gradiente escalonado de DCM contendo 2, 3, 4,... 10 % de MeOH) proporcionou o produto principal, 1-[3-imidazo-1-ilpropil]-4-nitro-benzimidazol como um sólido (513 mg, 28 %). Uma mistura deste material (250 mg) e 10 % de paládio em carvão vegetal (200 mg) em EtOH (10 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio (balão) foi vigorosamente agitada durante 1 h. A remoção do catalisador por filtração e do solvente sob pressão reduzida deixou o 4-amino-1-[3-imidazo-1-ilpropil]-4-nitro-benzimidazol bruto como um sólido. Uma porção deste material (46 mg, 0,191 mmol) foi adicionada a uma mistura de 319A (63 mg, 1,0 eq), uma solução aquosa de HCl (0,24 ml, 1,0 M, 1,25 eq) e n-BuOH (1 ml). Isto foi aquecido num frasco lacrado a 120 °C durante 44 h. Após arrefecimento até a RT, 567 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S5 4,6 x 30 mm): 1,20 min) foi isolado por HPLC preparativa.

Exemplo 568

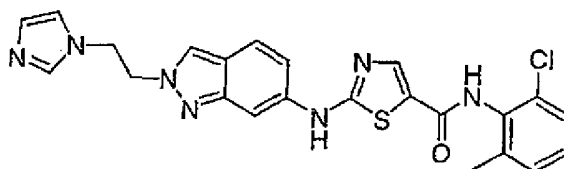
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-1H-indazol-6-il]amino]-5-tiazolcarboxamida



Uma mistura de 1-bromo-2-cloroetano (4,6 ml, 0,055 mol), imidazol (3,40 g, 0,050 mole) em NaOEt etanólico (19 ml, 21 % em peso, 1 eq) foi aquecida em refluxo durante 2 h. Após arrefecimento até a RT, a reacção foi filtrada e o bolo do filtro foi lavado com EtOH. O solvente foi removido filtrado para proporcionar 2-cloro-1-(imidazo-1-il)-etano. Uma parte do cloreto bruto (2,24 g, 17,2 mmol) foi adicionada a uma mistura de 6-nitro-indazol (1,63 g, 10,0 mmol), K_2CO_3 (1,50 mg, 1,1 eq), e KI (1,70 g, 1,1 eq) em DMF (15 ml). Após ser aquecido em 70 °C durante a noite e depois 90 °C durante 4 h, o solvente foi removido. O resíduo foi dividido entre água e uma mistura de 5 % de MeOH em DCM. A fase orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e os solventes removidos. A cromatografia radial (placa de sílica gel de 4 mm que foi eluída com uma gradiente escalonado de DCM contendo 0, 1, 2 % de MeOH) proporcionou 659 mg de 1-[2-imidazo-1-iletil]-6-nitro-indazol e 450 mg do 2-[2-imidazo-1-iletil]-6-nitro-indazol isomérico. Uma mistura de 1-[2-imidazo-1-iletil]-6-nitro-indazol (650 mg) e 10 % de paládio em cavão vegetal (600 mg) em EtOH (10 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio (balão) foi vigorosamente agitada durante a noite. A remoção do catalisador por filtração e do solvente sob pressão reduzida deixou o 6-amino-1-[2-imidazo-1-iletil]-indazol bruto como um sólido. Uma parte deste material (68,1 mg, 1,5 eq) foi adicionada a uma mistura de 556 (99,3 mg, 0,300 mmol), uma solução aquosa de HCl (0,45 ml, 1,0 M, 1,5 eq) e n-BuOH (1,5 ml). Isto foi aquecido num frasco lacrado a 120 °C durante 44 h. Após o arrefecimento até a RT, 568 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,31 min) foi isolado por HPLC preparativa.

Exemplo 569

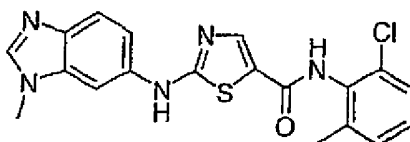
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(2-(1H-imidazol-1-il)etil]-2H-indazol-6-il)amino]-5-tiazolcarboxamida



Começando com o 2-[2-imidazo-1-iletil]-6-nitro-indazol isomérico, 569 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,28 min) foi preparado da mesma maneira como 568.

Exemplo 570

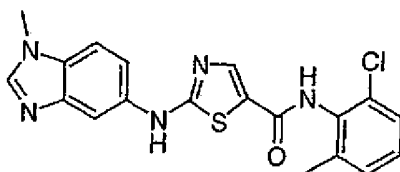
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)amino]-5-tiazolcarboxamida



e

Exemplo 571

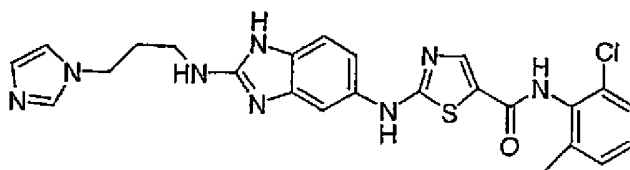
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)amino]-5-tiazolcarboxamida



Começando com 5-nitrobenzimidazol e iodeto de metilo, 570 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,23 min) e 571 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,23 min) foram preparados da mesma maneira como os compostos 557 e 558.

Exemplo 572

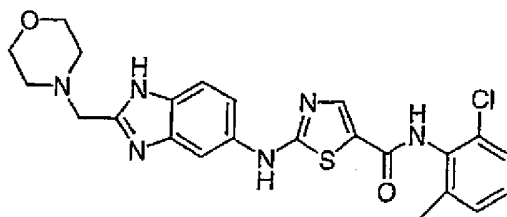
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-1H-benzimidazol-5-il]amino]-5-

tiazolcarboxamida

Uma mistura de 2-cloro-5-nitro-benzimidazol (985 mg, 5,0 mmol) e 1-(3-aminopropil)-imidazol (1,8 ml, 3 eq) em tolueno (15 ml) foi aquecida em refluxo durante 5 h. A reacção foi dividida entre EtOAc e salmoura para dar um precipitado que foi colhido por filtração. A cromatografia flash deste material (sílica gel; eluição gradiente por etapas com misturas de DCM contendo 1, 2, 3,... 10 % de MeOH) proporcionou 2-[3-[imidazo-1-il]-propilamino]-5-nitro-benzimidazol (550 mg) como um sólido. Este material foi combinado com 10 % de Pd em carvão vegetal (500 mg), suspenso em EtOH, e foi agitado sob uma atmosfera de hidrogénio (balão) durante a noite. A remoção do catalisador por filtração e o solvente sob pressão reduzida deixou o 5-amino-2-[3-imidazo-1-ilpropilamino]-benzimidazol bruto como um sólido. Uma parte deste material (77 mg, 0,30 mmol) foi adicionada a uma mistura de 319A (99 mg, 1,0 eq), uma solução aquosa de HCl (0,60 ml, 1,0 M, 2 eq) e n-BuOH (1,5 ml). Isto foi aquecido num frasco lacrado a 120 °C durante 20 h. Após arrefecimento até a RT, 572 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,20 min) foi isolado por HPLC preparativa.

Exemplo 573

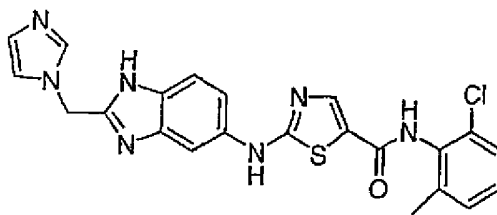
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(4-morfolinilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida



Uma mistura de 3,4-diamino-nitrobenzeno (15,3 g, 0,10 mole) e ácido cloroacético (14,18 gm, 1,5 eq) em 5,0 N HCl aquoso (80 ml) foi aquecida em refluxo durante 1 h. Após arrefecimento até a RT, a reacção foi filtrada através de celite e o filtrado foi armazenado a 0 °C durante 2 dias. Os cristais que se formaram, foram colhidos e recristalizados a partir de uma mistura de EtOH e água para dar 7,2 g do sal de cloreto de hidrogénio de 2- clorometil-5-nitro-benzimidazol. Uma parte deste sal (528 mg, 2,13 mmol) e morfolino (1,31 ml, 7 eq) em tolueno (15 ml) foram aquecidos em refluxo durante 4 h. Após arrefecimento até a RT, a reacção foi filtrada e o bolo do filtro foi lavado com tolueno. O solvente foi removido do filtrado para deixar ficar o 2- [N-morfolinilmetil]-5-nitro-benzimidazol bruto como um óleo. Uma parte deste material (657 mg) e 10 % paládio em carvão vegetal (650 mg) em EtOH (10 ml) foram agitados durante a noite sob uma atmosfera de hidrogénio (balão). A remoção do catalisador por filtração e do solvente deixou ficar o 5-amino-2-[N-morfolinilmetil]-benzimidazol bruto como um óleo. Uma parte deste material foi acoplado com 556 como descrito para 570 para proporcionar 573 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 0,92 min).

Exemplo 574

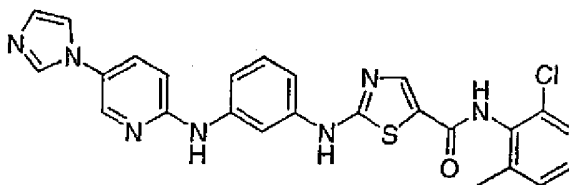
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-f[2-(1 H-imidzol-1 -ilmetil)-1 H-benzimidazol-5- il]amino]-5-tiazolcarboxamida



Começando com imidazol e 2-clorometil-5-nitro-benzimidazol o composto 574 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,17 min) foi preparado da mesma maneira como o composto 570.

Exemplo 575

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[5-(1 H-imidazol-1 -il)-2-piridinil]amino] fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida

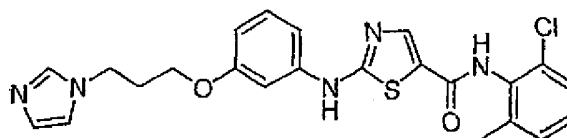


Uma mistura de 3-nitroanilina (2,91 gm, 21,1 mmol) e 2,5- dibromopiridina (5,0 gm, 1 eq) foi aquecida a 185 °C durante 1 h. Após arrefecimento até a RT, o sólido foi triturado e tratado com uma mistura de NaHCO₃ aq. saturado e 10 % de MeOH em DCM. O sólido suspenso foi colhido por filtração e lavado com um litro de 10 % de MeOH em DCM e depois água para deixar, após a secagem, 3,72 g de N-[5-bromo-piridin-2- il]-5-nitroanilina bruta. Uma parte deste material (500 mg, 1,70 mmol) foi combinada com imidazol (116 mg, 1 eq), CuI (81 mg, 0,25 eq), e K₂CO₃ (235 mg, 1 eq) em DMF (2 ml) e a mistura foi aquecida em 130 °C durante 2 dias. Após arrefecimento até a RT, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre água e uma mistura de 20 % de MeOH em DCM. A fase orgânica foi removida, seca (Na₂SO₄), e o solventes removidos para deixar a N-[5-imidazo-1-il]-piridin-2-il]-5-nitroanilina bruta como um

sólido. Este foi tomado e tratado com 10 % paládio em carvão vegetal (650 mg) em EtOH sob uma atmosfera de hidrogénio durante 1,5 hr. A remoção do catalisador e depois de solvente deixou a N-[5-imidazo-1-il]-piridin-2-il]-5-aminoanilina bruta. Foi purificada por cromatografia radial (4 mm placa de sílica gel que foi eluída com um gradiente escalonado de DCM contendo 1, 2, 3,... 6 % de MeOH). A anilina foi depois acoplada com 319A como descrito durante 570 para proporcionar 575 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S5 4,6 x 30 mm): 1,42 min).

Exemplo 576

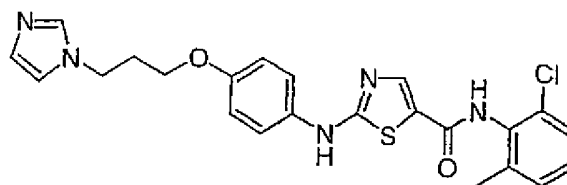
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[3-(1 H-imidazol-1 -
propoxilfenil]amino]-5- tiazolcarboxamida



e

Exemplo 577

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[4-[3-(1 H-imidazol-1 -
il)propoxil]fenil]amino]-5- tiazolcarboxamida

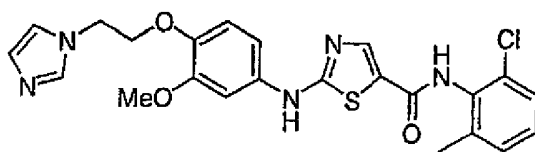


Uma suspensão de 3-nitrofenol (837 mg, 6,02 mmol), 1-cloro- 3-[imidazo-1-il]-propano (871 mg, 1 eq), K₂CO₃ (3,3 g, 4 eq) e NaI (1,0 g, 1,1 eq) em DMF foi aquecida a 120 °C durante 6 h. Após arrefecimento até a RT, a reacção foi filtrada e o bolo do filtro foi lavado com DMF. O solvente foi removido a partir do filtrado e o resíduo foi submetido a cromatografia (cromatografia radial; placa de sílica gel

de 4 mm que foi eluída com uma gradiente escalonado de DCM contendo 0, 1, 2,5, 5, 7,5 % de MeOH) para proporcionar 400 mg de 3-[3-imidazo-1-ilpropilóxi]-nitrobenzeno. Este foi tratado com 10 % de paládio em carvão vegetal (400 mg) em EtOH sob uma atmosfera de hidrogénio durante 4 h. Remoção do catalisador e do solvente deixou 3-[3-imidazo-1-ilpropilóxi]-anilina que foi depois acoplada com 319A como descrito para 570 para proporcionar 576 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S5 4,6 x 30 mm): 1,33 min). Começando com 4-nitrofenol e 1-cloro-3-[imidazol-1-il]-propano 577 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S5 4,6 x 30 mm): 1,42 min) foi preparado num maneira similar como 576.

Exemplo 578

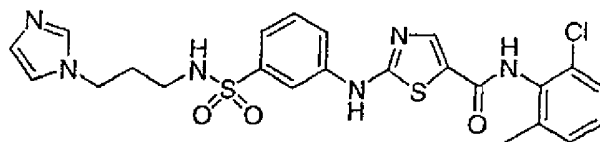
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-[2-(1 H-imidazol-1-il)etóxil-3- metoxifenilalamino]-5-tiazolcarboxamida



Começando com 2-metoxi-4-nitrofenol e 1-cloro-3-[imidazo-1-il]etano, 578 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S5 4,6 x 30 mm): 1,35 min) foi preparado numa maneira similar como 576.

Exemplo 579

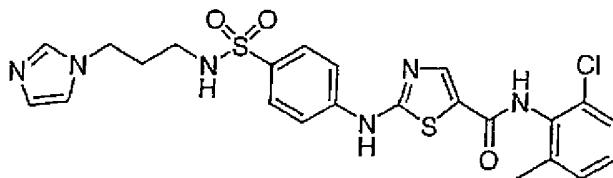
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[[3-(1 H-imidazol-1-il)etóxil-3- metoxifenilalamino]-5-tiazolcarboxamida



e

Exemplo 580

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-[[[3-(1 H-imidazol-1-il)propil]amino] sulfonil]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida



3-imidazol-1-il-propilamina (2,04 ml, 2,5 eq) foi adicionada a uma solução de cloreto de 3-nitro-benzenossulfonilo (1,5 g, 6,77 mmol) em THF (20 ml) em RT. Após 1 hr, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre água e uma mistura de 10 % de MeOH em DCM. A fase orgânica foi separada, lavada com água e seca (Na₂SO₄). A N-[3-[imidazo-1-il]-propil]-3-nitro-benzenossulfonamida foi tratada com 10 % paládio em carvão vegetal (2 g) em THF (60 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite. A remoção do catalisador e depois do solvente deixou 3-amino-N-[3-[imidazo-1-il]-propil]-benzenossulfonamida bruta que foi depois acoplada com 319A como descrito para 570 para proporcionar 579 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,22 min). Começando com cloreto de 4-nitro-benzenossulfonilo e 3-[imidazo-1-il]-propilamina, 580 (tempo de retenção da HPLC (YMC ODS S7 3 x 50 mm): 1,21 min) foi preparado numa maneira similar como 579.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- EP 0275312 A1 [0005]
- US 05677097 P [0083]
- US 60069159 B [0083]
- US 09097338 B [0083]
- US 61598 A [0083]
- US 60056797 B [0083]
- US 09094797 B [0083]
- US 60065042 B [0083]
- US 09173413 B [0083]
- US 60076789 B [0083]
- US 09262525 B [0083]
- US 09506481 B [0087]
- DE 4138042 [0087]
- WO 9719086 A [0087]
- WO 9822461 A [0087]
- WO 9825929 A [0087]
- WO 9838192 A [0087]
- WO 9901124 A [0087]
- WO 9902224 A [0087]
- WO 9902514 A [0087]
- WO 9903848 A [0087]
- WO 9907692 A [0087]

- WO 9927890 A [0087]
- WO 9928324 A [0087]
- WO 9943653 A [0087]
- WO 9954330 A [0087]
- WO 9954318 A [0087]
- WO 9954319 A [0087]
- WO 9965913 A [0087]
- WO 9967252 A [0087]
- WO 9967253 A [0087]
- WO 0000485 A [0087]
- WO 9924416 A [0087]
- WO 9730992 A [0087]
- WO 9854966 A [0087]
- GB 2323595 A [0377]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **Bolen, J.B. ; Rowley, R.B. ; Spana, C. ; Tsygankov, A.Y.** The src family of tyrosine protein kinases in hemopoietic signal transduction. *FASEB J.*, 1992, vol. 6, 3403-3409 [0002]
- **Ullrich, A. ; Schlessinger, J.** Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*, 1990, vol. 61, 203-212 [0002]
- **Ihle, J.N.** The Janus protein tyrosine kinases in hematopoietic cytokine signaling. *Sem. Immunol.*, 1990, vol. 7, 247-254 [0002]
- **Weiss, A. ; Littman, D.R.** Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell*, 1994, vol. 76, 263-274 [0004]

- **Iwashima, M. ; Irving, B.A. ; van Oers, N.S.C. ; Chan, A.C. ; Weiss, A.** Sequential interactions of the TCR with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases. *Science*, 1994, vol. 263, 1136-1139 [0004]
- **Chan, A.C. ; Dalton, M. ; Johnson, R. ; Kong, G. ; Wang, T. ; Thoma, R. ; Kurosaki, T.** Activation of ZAP-70 kinase activity by phosphorylation of tyrosine 493 is required for lymphocyte antigen receptor function. *EMBO J.*, 1995, vol. 14, 2499-2508 [0004]
- **Thompson, L. A. ; Ellman, J. A.** *Chemical Reviews*, 1996, vol. 96, 555-600 [0034]
- **Terrett, N. K. ; Gardner, M. ; Gordon, D. W. ; Kobylecki, R. J. ; Steele, J.** *Tetrahedron*, 1995, vol. 51, 8135-8173 [0034]
- **Gallop, M. A. ; Barrett, R. W. ; Dower, W. J. ; Fodor, S. P. A. ; Gordon, E. M.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, vol. 37, 1233-1251 [0034]
- **Gordon, E. M. ; Barrett, R. W. ; Dower, W. J. ; Fodor, S. P. A. ; Gallop, M. A.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, vol. 37, 1385-1401 [0034]
- **Balkenhohl, F. ; von dem Bussche-Hünnefeld ; Lansky, A. ; Zechel, C.** *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1996, vol. 35, 2288-2337 [0034]
- **Balkenhohl, F. ; von dem Bussche-Hünnefeld ; Lansky, A. ; Zechel, C.** *Angewandte Chemie*, 1996, vol. 108, 2436-2487 [0034]
- **Sofia, M. J.** *Drugs Discovery Today*, 1996, vol. 1, 27-34 [0034]
- *J. Het. Chem.*, 1985, vol. 22, 1621 [0037]
- *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1978, vol. 87, 223 [0041]

- **Bodanszky ; Bodanszky.** The Practice of Peptide Chemistry. Springer-Verlag, 1984 [0046]
- **Bodanszky.** Principles of Peptide Synthesis. Springer-Verlag, 1984 [0046]
- **March.** Advanced Organic Chemistry. Wiley, 1985 [0048] [0050]
- **Hudlicky.** Reductions in Organic Chemistry. Wiley, 1984 [0049]
- **Lee et al.** *J. Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, 1621 [0057]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, vol. 118, 7215 [0059]
- **Gunzenhauser et al.** *Helv. Chim. Acta*, 1988, vol. 71, 33 [0065]
- **Cobleigh, M. A. ; Vogel, C. L. ; Tripathy, D. ; Robert, N. J. ; Scholl, S. ; Fehrenbacher, L. ; Wolter, J. M. ; Paton, V. ; Shak, S. ; Lieberman, G.** Multi-national study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J. of Clin. Oncol.*, 1999, vol. 17 (9), 2639-2648 [0073]
- **Baselga, J. ; Pfister, D. ; Cooper, M. R. ; Cohen, R. ; Burtness, B. ; Bos, M. ; D'Andrea, G. ; Seidman, A. ; Norton, L. ; Gunnett, K.** Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 18 (4), 904-914 [0073]
- **Hollenbaugh, D. ; Douthwright, J. ; McDonald, V. ; Aruffo, A.** Cleavable CD40Ig fusion proteins and the

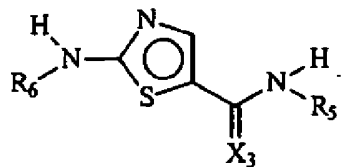
binding to sgp39. *J. Immunol. Methods (Netherlands)*, 15 December 1995, vol. 188 (1), 1-7 [0083]

- **Hollenbaugh, D. ; Grosmaire, L.S. ; Kullas, C.D. ; Chalupny, N.J. ; Braesch-Andersen, S. ; Noelle, R.J. ; Stamenkovic, I. ; Ledbetter, J.A. ; Aruffo, A.**
- The human T cell antigen gp39, a member of the TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor: expression of a soluble form of gp39 with B cell co-stimulatory activity. *EMBO J (England)*, December 1992, vol. 11 (12), 4313-4321 [0083]
- **Moreland, L.W. et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *New England J. of Medicine*, 1997, vol. 337 (3), 141-147 [0083]
- **Cooper, J.A. ; Esch, F.S. ; Taylor, S.S. ; Hunter, T.** Phosphorylation sites in enolase and lactate dehydrogenase utilized by tyrosine protein kinases in vivo and in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1984, vol. 259, 7835-7841 [0091]
 - **Spana, C. ; O'Rourke, E.C. ; Bolen, J.B. ; Fargno-li, J.** Analysis of the tyrosine kinase p56lck expressed as a glutathione S-transferase protein in *Spodoptera frugiperda* cells. *Protein expression and purification*, 1993, vol. 4, 390-397 [0093]
- **Schieven, G.L. ; Mittler, R.S. ; Nadler, S.G. ; Kiri-hara, J.M. ; Bolen, J.B. ; Kanner, S.B. ; Ledbetter, J.A.** ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H2O2 induced T cell signal transduction. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, 20718-20726 [0096] [0098]

- Human T lymphocyte cell surface molecules defined by the workshop monoclonal antibodies. **Hansen, J.A. ; Martin, P.J. ; Beatty, P.G. ; Clark, E.A. ; Ledbetter, J.A.** Leukocyte Typing I. Springer Verlag, 1984, 195-212 [0097]
- **Ledbetter, J.A. ; June, C.H. ; Rabinovitch, P.S. ; Grossman, A. ; Tsu, T.T. ; Imboden, J.B.** Signal transduction through CD4 receptors: stimulatory vs. inhibitory activity is regulated by CD4 proximity to the CD3/T cell receptor. *Eur. J. Immunol.*, 1988, vol. 18, 525 [0097]
- **B. Plouvler ; C. Bailly ; R. Houssin ; j-P. Henl-chart.** *Heterocycles*, 1991, vol. 32 (4), 693-701 [0217]
- **H. J. Becker ; J. de Jonge.** *Rec. Trav. Chim*, 1942, vol. 61, 463 [0217]

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto cíclico da seguinte fórmula II ou um sal do mesmo:



II

em que

X₃ é oxigénio ou enxofre;

R₅ é um grupo arilo que é substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo e halo;

R₆ é:

arilo ou heteroarilo que é substituído com Z₁, Z₂ e um ou mais grupos Z₃, em que

a) o dito arilo é substituído com pelo menos um grupo Z₁ onde Z₃ é -Z₄-NZ₇Z₈ onde Z₄ é uma ligação, Z₇ é hidrogénio ou alquilo, e Z₈ é alquilo heterociclo-substituído; ou

b) o dito heteroarilo é substituído com pelo menos um grupo Z₃ onde Z₃ é -Z₄-NZ₇Z₈ onde Z₄ é uma ligação, Z₇ é hidrogénio ou alquilo, e Z₈ é alquilo heterociclo-substituído; ou

c) o dito heteroarilo é substituído com pelo menos um grupo Z₃ onde Z₃ é alquilo;

Z₁, Z₂ e Z₃ são, cada um, independentemente:

(1) hidrogénio ou Z₆, onde Z₆ é (i) alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcenilo, cicloalcenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, ou

heterocicloalquilo; (ii) um grupo (i) que é por si mesmo substituído por um ou mais dos mesmos grupos ou de grupos diferentes (i); ou (iii) um grupo (i) ou (ii) que é substituído por um ou mais dos seguintes grupos (2) a (16) da definição de Z_1 , Z_2 e Z_3 ;

- (2) $-\text{OH}$ ou $-\text{OZ}_6$;
- (3) $-\text{SH}$ ou $-\text{SZ}_6$;
- (4) $-\text{C}(\text{O})_q\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})_q\text{Z}_6$, ou $-\text{O}-\text{C}(\text{O})_q\text{Z}_6$, onde q é 1 ou 2;
- (5) $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{Z}_6$; ou $\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{Z}_9)\text{Z}_6$;
- (6) halo;
- (7) ciano;
- (8) nitro;
- (9) $-\text{Z}_4-\text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (10) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_9)-\text{Z}_5-\text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (11) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{10})-\text{Z}_5-\text{Z}_6$;
- (12) $-\text{Z}_4-\text{N}(\text{Z}_{10})-\text{Z}_5-\text{H}$;
- (13) oxo;
- (14) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{Z}_6$;
- (15) quaisquer dois de Z_1 , Z_2 , e Z_3 podem ser juntos alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos aos quais são unidos; ou
- (16) quaisquer dois de Z_1 , Z_2 , e Z_3 podem ser juntos $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, onde r é 1 a 5, completando um anel saturado ou insaturado de 4 a 8 membros juntamente com os átomos aos quais são unidos;

Z_4 e Z_5 são, cada um, independentemente:

- (1) uma ligação simples;
- (2) $-\text{Z}_{11}-\text{S}(\text{O})_q-\text{Z}_{12}-$;
- (3) $-\text{Z}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}_{12}-$;
- (4) $-\text{Z}_{11}\text{C}(\text{S})-\text{Z}_{12}-$;

- (5) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;
- (6) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;
- (7) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; ou
- (8) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_7 , Z_8 , Z_9 e Z_{10} :

- (1) são, cada um, independentemente hidrogénio ou Z_6 ;
- (2) Z_7 e Z_8 , ou Z_6 e Z_{10} , podem ser juntos alquilenos ou alcenilenos, completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos aos quais são unidos, sendo que esse anel é substituído ou não substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 ; ou
- (3) Z_7 ou Z_8 , juntamente com Z_9 , podem ser alquilenos ou alcenilenos completando um anel saturado ou insaturado de 3 a 8 membros juntamente com os átomos de azoto aos quais são unidos, cujo anel é substituído ou não substituído com Z_1 , Z_2 e Z_3 ;

Z_{11} e Z_{12} são, cada um, independentemente:

- (1) uma ligação simples;
- (2) alquilenos;
- (3) alcenilenos; ou
- (4) alcinilenos.

2. O composto ou sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 seleccionado a partir do grupo que consiste em:

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(5-metil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-metil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 '2-[(5-Bromo-3-metil-2-piridinil) amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 '2-[(3-Bromo-5-metil-2-piridinil) amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,5-dimetil-2-pirazinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil) amino]-5-tiazolcarboxamida;
 N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil) amino]-5-

tiazolcarboxamida;
 N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-
 tiazolcarboxamida;
 N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-
 tiazolcarboxamida;
 'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil)amino]-5-
 tiazolcarboxamida;
 'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-
 tiazolcarboxamida;
 '2-[(6-Amino-2-metil-4-pirimidinil)amino]-N-(2,6-
 dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
 '2-[(6-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-
 tiazolcarboxamida;
 '2-[(5-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-
 tiazolcarboxamida;
 '2-[(4-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-
 tiazolcarboxamida;
 '2-[(3-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-
 tiazolcarboxamida;
 '2-[(4-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-
 tiazolcarboxamida;
 '2-[(6-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-
 tiazolcarboxamida;
 '2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)amino]-N-(2,4,6-
 trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
 '2-[(4-Metil-2-pirimidinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-
 5-tiazolcarboxamida;
 '2-[(3,5-Dimetil-2-pirazinil)amino]-N-(2,4,6-
 trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(4-
 morfolinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-

carboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[metil-[3-(metilamino)propil]-amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(tetrahidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(2-1H-imidazol-4iletil)amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2R)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2S)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'2-[[6-[(2S)-2-(Aminocarbonil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(2-hidroxietil)amino]-2-metil-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'1-[6-[[5-[(2-Cloro-6-metilfenil) amino] carbonil]-2-tiazolil] amino]-2-metil-4-pirimidinil]-4-piperidina-carboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida;

'2-[[6-[3-(Acetilamino)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil) etil] amino]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(5-metil-2-pirazinil) metil]-amino]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etil]-amino]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil) etil] amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(tetrahidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il) etil]-amino]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil) etil] amino]-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-pirrolidinil) etil] amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(1-etil-2-pirrolidinil) metil] amino]-4-pirimidinil] amino]-5-

tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(4-piperidinilmetil)amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(3-1H-imidazol-1-ilpropil)amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(2-1H-imidazol-1-ilet)amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinilmetil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'1-[[6-[[5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]-4-pirimidinil]metil]-4-piperidinacarboxamida;

'2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)amino]N-(2-metilfenil)-5-

tiazolcarboxamida;

'N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;

'2-[[6-[[3-(1H-Benzimidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-(1H-imidazol-1-il)butil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[5-(1H-imidazol-1-il)pentil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[6-(1H-imidazol-1-il)hexil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(3-1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(4-Clorofenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Etilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

'2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(2-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Clorofenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2,6-Dietilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]fenil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[5-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-nitrofenil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1H-benzimidazol-4-il]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-1H-indazol-6-il]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-2H-indazol-6-il]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)amino]-5-tiazolcarboxamida;

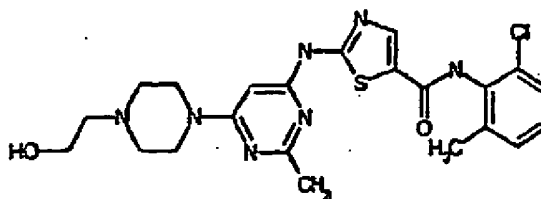
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-1H-benzimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(4-morfolinilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida;

3. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula II é o seguinte composto



ou um sal do mesmo.

4. Um composto de qualquer das reivindicações 1 a 3 ou um sal do mesmo para utilização no tratamento de distúrbio associado a proteína tirosina cinase, em que o dito

distúrbio associado a proteína tirosina cinase é rejeição de transplante, artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, lúpus, doença de enxerto vs. hospedeiro, doença de hipersensibilidade mediada por células T, psoríase, tiroidite de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cancro, dermatite de contacto, doença alérgica, asma, lesão de reperfusão ou isquémica, dermatite atópica, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crónica, ou retinopatia diabética.

5. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 4, em que a dita proteína tirosina cinase é Lck, Fyn, Lyn, Hck, Fgr, Src, Yes, Blk, HER1, ou HER2.

6. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o dito composto como foi definido nas reivindicações 1 a 3 ou sal do mesmo é para ser administrado, simultaneamente ou sequencialmente, com um anti-inflamatório, antiproliferativo, agente quimioterapêutico, imunossupressor, anticancro, agente citotóxico ou inibidor de PTK diferente de um composto como foi definido nas reivindicações 1 a 3 ou sal do mesmo.

7. O composto para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o dito composto da fórmula II ou sal do mesmo é para ser administrado com um ou mais de: outro inibidor de PTK; ciclosporina A; CTLA4-Ig; anticorpos seleccionados a partir de anti-ICAM-3, anti-receptor IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, e anticorpo monoclonal OKT3; agentes que bloqueiam a interacção entre CD40 e gp39;

proteínas de fusão construídas a partir de CD40 e gp39; inibidores de função NF-Kappa B; fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE); esteróides; compostos de ouro; agentes antiproliferativos; FK506 (tacrolimus, Prograf); micofenolato de mofetil; fármacos citotóxicos; inibidores de TNF- α ; anticorpos anti-TNF ou receptor de TNF solúvel; rapamicina (sirolimus ou Rapamune); leflunimida; inibidores de ciclooxigenase-2; paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gencitabina, arabinosido de citosina, podofilotoxina, etoposido, fosfato de etoposido, teniposido, melfalan, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, e leurosina.

8. Uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio associado a proteína tirosina cinase, que compreende um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1.

9. A composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio associado a proteína tirosina cinase de acordo com a reivindicação 8, que compreende um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável e o composto de acordo com a reivindicação 3.