

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

(22) Data de pedido: 2003.02.27	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s):	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2011.04.20	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.01.16 092/2013	CATHERINE LEBLANC	GB
	IAN BRUCE	GB
	JUDY HAYLER	GB
	CLIVE MCCARTHY	GB
	LEWIS WHITEHEAD	US
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

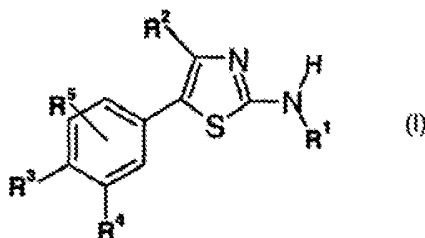
(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO DE UM COMPOSTO DE 5-FENILTIAZOLE COMO INIBIDOR DE QUINASE PI3 COM UM FÁRMACO ANTI-INFLAMATÓRIO, BRONCODILATADOR OU ANTI-HISTAMÍNICO**

(57) Resumo:

COMPOSTOS DE FÓRMULA I EM FORMA LIVRE OU DE SAL, EM QUE R1, R2, R3, R4 E R5 TÊM OS SIGNIFICADOS INDICADOS NA ESPECIFICAÇÃO, SÃO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MEDIADAS POR FOSFATIDILINOSITOL QUINASE 3. TAMBÉM SE DESCREVE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM OS COMPOSTOS E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.

RESUMO

"COMBINAÇÃO DE UM COMPOSTO DE 5-FENILTIAZOLE COMO INIBIDOR
DE QUINASE PI3 COM UM FÁRMACO ANTI-INFLAMATÓRIO,
BRONCODILATADOR OU ANTI-HISTAMÍNICO"



Compostos de fórmula I em forma livre ou de sal, em que R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ têm os significados indicados na especificação, são úteis para o tratamento de doenças mediadas por fosfatidilinositol quinase 3. Também se descreve composições farmacêuticas que contêm os compostos e processos para a preparação dos compostos.

DESCRIÇÃO

"COMBINAÇÃO DE UM COMPOSTO DE 5-FENILTIAZOLE COMO INIBIDOR DE QUINASE PI3 COM UM FÁRMACO ANTI-INFLAMATÓRIO, BRONCODILATADOR OU ANTI-HISTAMÍNICO"

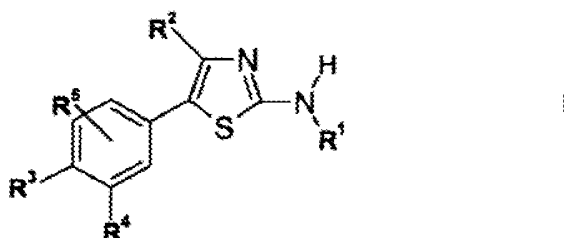
A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, à sua preparação e à sua utilização como produtos farmacêuticos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O WO 02/049632 descreve certos derivados de amino-tiazole como inibidores de NF-kB e a sua utilização para tratar doenças inflamatórias.

O WO 02/101162 descreve derivados de oxazolil-metiltio-tiazolilo estruturalmente remotos como inibidores de quinases dependentes de ciclinas, incluindo quinase PI-3, para utilização no tratamento de doenças proliferativas como cancro, inflamação e artrite.

Num primeiro aspecto, a presente invenção proporciona uma combinação compreendendo um composto de fórmula I ou um seu sal e um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico, em que o composto de Fórmula (I) e o referido fármaco estão na mesma ou diferente composição farmacêutica,



em que

R^1 é hidrogénio ou aminocarbonilo opcionalmente substituído por nitrilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 alquil)-amino, carboxilo, C_1 - C_8 -alcoxicarbonilo, nitrilo, fenilo, C_1 - C_8 -halogenoalquilo, ou por C_1 - C_8 -alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por fenilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou C_1 - C_8 -alquilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em

oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo ou C₁-C₈-alcoxi, ou R¹ é -(C=O)-(NH)_a-Het em que a é 0 ou 1 e Het significa um anel heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, ou R¹ é -(C=O)-(NH)_bT em que b é 0 ou 1 e T significa C₃-C₈-cicloalquilo ou fenilo cada um dos quais está opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por C₁-C₈-alquilo substituído por hidroxilo,

R² é C₁-C₃-alquilo ou halogéneo;

um de R³ e R⁴ é R⁶ e o outro é R⁷;

R⁵ é hidrogénio ou halogéneo;

R⁶ é hidrogénio, hidroxilo, amino, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CONHR⁸, -NHSO₂R⁸, nitrilo, carboxilo, -OR⁸ ou C₁-C₈-halogenoalquilo;

R⁷ é hidrogénio, R¹¹, -OR¹¹, halogéneo, carboxilo, -SO₂R⁸, nitrilo ou C₁-C₈-halogenoalquilo ou, quando R⁴ é R⁷, R⁷ também pode ser -NR¹²R¹³, R¹⁴ ou -OR¹⁴;

R⁸ e R¹¹ são independentemente C₁-C₈-alquilo ou C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente substituídos por halogéneo, hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, nitrilo, amino, C₁-C₈-alquilamino ou di(C₁-C₈-alquil)amino; R⁹ é C₁-C₈-alquilo ou C₃-C₈-cicloalquilo, opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, nitrilo, amino, C₁-C₈-amino, di(C₁-C₈-alquil)amino

ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo, e R¹⁰ é hidrogénio ou C₁-C₈-alquilo; ou R⁹ e R¹⁰ conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais outros heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo;

ou R¹² é C₁-C₈-alquilo ou C₃-C₈-cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, amino, C₁-C₈-alquilamino ou di(C₁-C₈-alquil)amino, e R¹³ é hidrogénio ou C₁-C₈-alquilo; ou R¹² e R¹³ conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um grupo heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais outros heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo; e

R¹⁴ é C₁-C₈-alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou -NR¹²R¹³.

Os termos utilizados na especificação têm os seguintes significados:

"Opcionalmente substituído" tal como aqui utilizado significa que o grupo a que se faz referência pode estar substituído em uma ou mais posições por qualquer radical ou qualquer combinação dos radicais aqui listados a seguir.

"Aminocarbonilo" tal como aqui utilizado significa amino ligado através do átomo de azoto a um grupo carbonilo.

"C₁-C₈-alquilo" significa C₁-C₈-alquilo de cadeia linear ou ramificada, que pode ser, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo linear ou ramificado, hexilo linear ou ramificado, heptilo linear ou ramificado ou octilo linear ou ramificado. Preferencialmente, C₁-C₈-alquilo é C₁-C₄-alquilo.

"C₃-C₈-cicloalquilo" significa cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, por exemplo um grupo monocíclico como um ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo ou ciclo-octilo, qualquer dos quais pode estar substituído por um ou mais, normalmente um ou dois, grupos C₁-C₄-alquilo, ou um grupo bicíclico como biciclo-heptilo ou biciclo-octilo. Preferencialmente, "C₃-C₈-cicloalquilo" é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo ou ciclo-octilo.

"C₁-C₈-alcoxi" significa C₁-C₈-alcoxi de cadeia linear ou ramificada que pode ser, por exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi linear ou ramificado, hexiloxi linear ou ramificado, heptiloxi linear ou ramificado ou octiloxi linear ou ramificado. Preferencialmente, C₁-C₈-alcoxi é C₁-C₄-alcoxi.

"C₁-C₈-halogenoalquilo" significa C₁-C₈-alquilo tal como definido anteriormente substituído por um ou mais átomos de halogéneo, preferencialmente um, dois ou três átomos de halogéneo, preferencialmente átomos de flúor ou cloro. Preferencialmente C₁-C₈-halogenoalquilo é C₁-C₄-alquilo substituído por um, dois ou três átomos de flúor ou cloro.

"C₁-C₈-alquilcarbonilo", "C₁-C₈-alcoxicarbonilo" e "C₁-C₈-halogenoalquilcarbonilo" significam C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou C₁-C₈-halogenoalquilo, respectivamente, como aqui definidos anteriormente, ligados por um átomo de carbono a um grupo carbonilo.

"C₁-C₈-alquilamino" e "di(C₁-C₈-alquil)amino" significam amino substituído respectivamente por um ou dois grupos C₁-C₈-alquilo, como aqui definidos anteriormente, que podem ser iguais ou diferentes. Preferencialmente, C₁-C₈-alquilamino e di(C₁-C₈-alquil)amino são, respectivamente, C₁-C₄-alquilamino e di(C₁-C₄-alquil)amino.

"C₃-C₈-cicloalquilo" significa cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, por exemplo um grupo monocíclico como um ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo ou ciclo-octilo, qualquer dos quais pode estar substituído por um ou mais, normalmente um ou dois, grupos C₁-C₄-alquilo, ou um grupo bicíclico como biciclo-heptilo ou biciclo-octilo. Preferencialmente, "C₃-

C₈-cicloalquilo" é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclo-octilo.

"Halogéneo" ou "halogeno" pode ser flúor, cloro, bromo ou iodo; preferencialmente é flúor ou cloro.

"Anel heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel seleccionado do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre", tal como aqui utilizado pode ser, por exemplo, azetidina, furano, pirrole, pirrolidina, pirazole, imidazole, triazole, isotriazole, tetrazole, tiadiazole, isotiazole, oxadiazole, piridina, oxazole, isoxazole, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, morfolino, triazina, oxazina ou tiazole. Os anéis heterocíclicos preferidos incluem piperazina, morfolino, imidazole, isotriazole, pirazole, piridina, furano, oxazole, isoxazole e azetidina.

Ao longo desta especificação e nas reivindicações que se seguem, salvo se o contexto exigir o contrário, a palavra "compreendem", ou variações tais como "compreende" ou "compreendendo", serão entendidas como implicando a inclusão de um número inteiro ou intervalo ou de um grupo de números inteiros ou intervalos referidos mas não a exclusão de qualquer outro número inteiro ou intervalo ou grupo de números inteiros ou intervalos.

Os compostos preferidos aqui descritos incluem compostos de fórmula I em forma livre ou de sal, em que

R^1 é hidrogénio ou aminocarbonilo opcionalmente substituído por nitrilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxilo, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, carboxilo, C_1 - C_8 -alcoxicarbonilo, nitrilo, fenilo, C_1 - C_8 -halogenoalquilo ou por C_1 - C_8 -alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por C_3 - C_8 -cicloalquilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo,

ou R^1 é $-(C=O)-(NH)_a$ -Het em que a é 0 ou 1 e Het significa um anel N-heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

ou R^1 é $-(C=O)-NH-T$ em que T significa C_3 - C_8 -cicloalquilo ou fenilo estando cada um deles opcionalmente substituído por

hidroxilo, C₁-C₈-alquilo ou por C₁-C₈-alquilo substituído por hidroxilo,

R² é C₁-C₃-alquilo;

um de R³ e R⁴ é R⁶ e o outro é R⁷;

R⁵ é hidrogénio ou halogéneo;

R⁶ é hidrogénio, hidroxilo, amino, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -NHSO₂R⁸, ciano, carboxilo, -OR⁸ ou C₁-C₄-halogenoalquilo;

R⁷ é hidrogénio, -OR¹¹, flúor, cloro, bromo, nitrilo ou C₁-C₄-halogenoalquilo ou, quando R⁴ é R⁷, R⁷ também pode ser -NR¹²R¹³ ou -OR¹⁴;

R⁸ e R¹¹ são independentemente C₁-C₈-alquilo;

ou R⁹ é C₁-C₈-alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C₃-C₈-cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi, nitrilo, di(C₁-C₈-alquil)amino ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo e R¹⁰ é hidrogénio ou C₁-C₈-alquilo; ou R⁹ e R¹⁰ conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo;

ou R¹² é C₁-C₈-alquilo opcionalmente substituído por di(C₁-C₈-alquil)amino e R¹³ é hidrogénio ou C₁-C₈-alquilo; ou R¹² e R¹³ conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que

contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo; e R¹⁴ é C₁-C₈-alquilo.

Outros compostos de fórmula I em forma livre ou de sal descritos incluem aqueles em que

R¹ é hidrogénio ou aminocarbonilo opcionalmente substituído por nitrilo,

ou R¹ é C₁-C₄-alquilcarbonilo ou C₁-C₄-alquilaminocarbonilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxilo, di(C₁-C₄-alquil)amino, carboxilo, C₁-C₄-alcoxicarbonilo, nitrilo, fenilo, C₁-C₄-halogenoalquilo ou por C₁-C₄-alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R¹ é C₁-C₄-alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por C₃-C₅-cicloalquilo,

ou R¹ é C₁-C₄-alquilcarbonilo ou C₁-C₄-alquilaminocarbonilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por C₁-C₄-alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R¹ é C₁-C₄-alquilcarbonilo ou C₁-C₄-alquilaminocarbonilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₄-alquilo,

ou R¹ é -(C=O)-(NH)_a-Het em que a é 0 ou 1 e Het significa um anel N-heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que

consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionado do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

ou R¹ é -(C=O)-NH-T em que T significa C₃-C₅-cicloalquilo ou fenilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₄-alquilo ou por C₁-C₄-alquilo substituído por hidroxilo, R² é C₁-C₃-alquilo;

um de R³ e R⁴ é R⁶ e o outro é R⁷;

R⁵ é hidrogénio ou halogéneo;

R⁶ é hidrogénio, hidroxilo, amino, SO₂R⁸, SO₂NH₂, SO₂NR⁹R¹⁰, NHSO₂R⁸, nitrilo, carboxilo, OR⁸ ou C₁-C₄-halogenoalquilo;

R⁷ é hidrogénio, -OR¹¹, flúor, cloro, bromo, ciano ou C₁-C₄-halogenoalquilo ou, quando R⁴ é R⁷, R⁷ também pode ser -NR¹²R¹³ ou -OR¹⁴;

R⁸ e R¹¹ são independentemente C₁-C₄-alquilo;

ou R⁹ é C₁-C₄-alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C₃-C₅-cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₄-alcoxi, nitrilo, di(C₁-C₄-alquil)amino ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₄-alquilo, e R¹⁰ é hidrogénio ou C₁-C₄-alquilo; ou R⁹ e R¹⁰ conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₄-alquilo;

ou R^{12} é C_1 - C_4 -alquilo opcionalmente substituído por di(C_1 - C_4 -alquil)amino, e R^{13} é hidrogénio ou C_1 - C_4 -alquilo; ou R^{12} e R^{13} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_4 -alquilo; e R^{14} é C_1 - C_4 -alquilo.

Num segundo aspecto, descreve-se compostos de fórmula I em forma livre ou de sal, em que R^1 é hidrogénio, ou R^1 é aminocarbonilo, C_1 - C_8 -alquil-carbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por hidroxilo, amino, C_1 - C_8 -alilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, carboxilo, C_1 - C_8 -alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, halogéneo, C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxili, C_1 - C_8 -alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxicarbonilo, nitrilo, halogéneo, fenilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou C_1 - C_8 -alquilo, ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alquilo ou C_1 - C_8 -alcoxi, ou R^1 é $-(C=O)-(NH)_a$ -Het em que a é 0 ou 1 e Het significa um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alquilo ou C_1 - C_8 -alcoxi;

R^2 é C_1 - C_3 -alquilo ou halogéneo;

um de R^3 e R^4 é R^6 e o outro é R^7 ;

R^5 é hidrogénio ou halogéneo;

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, amino, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-COR^8$, $-CONHR^8$, $-NHSO_2R^8$, nitrilo, carboxilo, $-OR^8$ ou C_1 - C_8 -halogenoalquilo;

R^7 é hidrogénio, R^{11} , $-OR^{11}$, halogéneo, carboxilo, $-SO_2R^8$, ciano ou C_1 - C_8 -halogenoalquilo ou, quando R^4 é R^7 , R^7 também pode ser $-NR^{12}R^{13}$, R^{14} ou $-OR^{14}$;

R^8 e R^{11} são independentemente C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo, opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, nitrilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino ou di(C_1 - C_8 -alquil)amino; ou R^9 é C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo, opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, nitrilo, amino, C_1 - C_8 -amino, di(C_1 - C_8 -alquil)-amino ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo, e R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo; ou R^9 e R^{10} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo;

ou R^{12} é C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino ou di(C_1 - C_8 -alquil)amino, e R^{13} é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo; ou R^{12} e R^{13} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual

estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo; e

R¹⁴ é C₁-C₈-alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou -NR¹²R¹³.

Os compostos descritos incluem compostos de fórmula I em que

R¹ é hidrogénio, ou R¹ é aminocarbonilo, C₁-C₈-alquilcarbonilo ou C₁-C₈-alquilaminocarbonilo estando qualquer deles opcionalmente substituído por hidroxilo, di(C₁-C₈-alquil)-amino, carboxilo, C₁-C₈-alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, halogéneo, C₃-C₈-cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alcoxycarbonilo, nitrilo, halogéneo, fenilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou C₁-C₈-alquilo, ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo ou C₁-C₈-alcoxi; ou R¹ é -(C=O)-(NH)_a-Het em que a é 0 ou 1 e Het significa um anel N-heterocíclico com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo ou C₁-C₈-alcoxi;

R² é C₁-C₃-alquilo;

um de R³ e R⁴ é R⁶ e o outro é R⁷;

R⁵ é hidrogénio ou halogéneo;

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, amino, $-\text{SO}_2R^8$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}-R^9R^{10}$, $-\text{NHSO}_2R^8$, ciano, carboxilo, $-\text{OR}^8$ ou $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-halogeno-alquilo}$;

R^7 é hidrogénio, $-\text{OR}^{11}$, flúor, cloro, bromo, ciano ou $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-halogenoalquilo}$ ou, quando R^4 é R^7 , R^7 também pode ser $-\text{NR}^{12}R^{13}$ ou $-\text{OR}^{14}$;

R^8 e R^{11} são independentemente $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$;

ou R^9 é $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$ opcionalmente substituído por hidroxilo, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cicloalquilo}$ opcionalmente substituído por hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alcoxi}$, nitrilo, $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquil})\text{amino}$ ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$, e R^{10} é hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$, ou R^9 e R^{10} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$;

ou R^{12} é $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$ opcionalmente substituído por $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquil})\text{amino}$, e R^{13} é hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$, ou R^{12} e R^{13} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$; e

R^{14} é $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alquilo}$.

Num terceiro aspecto, descreve-se compostos de fórmula I em forma livre ou de sal, em que

R^1 é hidrogénio, ou C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por amino, carboxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxycarbonilo, nitrilo, halogéneo ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo;

R^2 é C_1 - C_3 -alquilo ou halogéneo;

um de R^3 e R^4 é R^6 e o outro é R^7 ;

R^5 é hidrogénio ou halogéneo;

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, amino, SOR^8 , SO_2R^8 , SO_2NH_2 , $SO_2NR^9R^{10}$, COR^8 , $CONHR^8$, $NHSO_2R^8$, nitrilo, carboxilo ou OR^8 ou C_1 - C_8 -halogenoalquilo;

R^7 é hidrogénio, R^{11} , OR^{11} , halogéneo, ciano, carboxilo, SO_2R^9 , ou C_1 - C_8 -halogenoalquilo ou, quando R^4 é R^7 , R^7 também pode ser $NR^{12}R^{13}$, R^{14} ou OR^{14} ;

R^8 e R^{11} são independentemente C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo, opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, nitrilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino ou di(C_1 - C_8 -alquil)amino; ou R^9 é C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, nitrilo, amino, C_1 - C_8 -amino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo, e R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo, ou R^9 e R^{10} conjuntamente com o

átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo;

ou R¹² é C₁-C₈-alquilo ou C₃-C₈-cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, amino, C₁-C₈-alquilamino ou di(C₁-C₈-alquil)amino, e R¹³ é hidrogénio ou C₁-C₈-alquilo, ou R¹² e R¹³ conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo; e

R¹⁴ é C₁-C₈-alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou NR¹²R¹³.

Os composros descritos incluem compostos de fórmula I, em que

R¹ é hidrogénio, C₁-C₈-alquilcarbonilo, C₁-C₈-alquilamino-carbonilo opcionalmente substituído por carboxilo ou C₁-C₈-alcoxicarbonilo;

R² é C₁-C₃-alquilo;

um de R³ e R⁴ é R⁶ e o outro é R⁷;

R⁵ é hidrogénio ou halogéneo;

R⁶ é hidrogénio, hidroxilo, amino, SO₂R⁸, SO₂NH₂, SO₂NR⁹R¹⁰, NHSO₂R⁸, ciano, carboxilo, OR⁸ ou C₁-C₄-halogenoalquilo;

R⁷ é hidrogénio, OR¹¹, flúor, cloro, bromo, ciano ou C₁-C₄-halogenoalquilo ou, quando R⁴ é R⁷, R⁷ também pode ser NR¹²R¹³ ou OR¹⁴;

R^8 e R^{11} são independentemente C_1 - C_8 -alquilo;
ou R^9 é C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, nitrilo, di(C_1 - C_8 -alquil)amino ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo, e R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo, ou R^9 e R^{10} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo;
ou R^{12} é C_1 - C_8 -alquilo opcionalmente substituído por di(C_1 - C_8 -alquil)amino, e R^{13} é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo; ou R^{12} e R^{13} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais heteroátomos adicionais seleccionados do grupo que consiste em oxigénio e azoto, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo; e
 R^{14} é C_1 - C_8 -alquilo.

Muitos dos compostos representados pela fórmula I são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis do composto de fórmula I incluem os de ácidos inorgânicos, por exemplo, halogeno ácidos, como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido

iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico e ácido butírico, hidroxilo ácidos alifáticos como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácidos dicarboxílicos como ácido maleico ou ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, hidroxilo ácidos aromáticos como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, e ácidos sulfônicos como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I por procedimentos de formação de sais conhecidos.

Os compostos de fórmula I que contêm grupos ácidos, e.g. carboxilo, também são capazes de formar sais com bases, em particular bases farmacologicamente aceitáveis como as bem conhecidas na arte; esses sais adequados incluem sais de metais, particularmente sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais com amoníaco ou aminas orgânicas ou bases heterocíclicas farmacologicamente aceitáveis como etanolaminas, benzilaminas ou piridina. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I por procedimentos de formação de sais conhecidos.

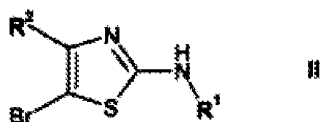
Nos compostos em que há um átomo de carbono assimétrico, os compostos existem em formas isoméricas opticamente activas individuais ou como as suas misturas, *e.g.* como misturas racémicas ou diastereoméricas. A presente invenção abrange tanto os isómeros individuais R e S opticamente activos bem como misturas suas, *e.g.* misturas racémicas ou diastereoméricas.

Compostos preferidos específicos de fórmula I estão aqui descritos a seguir nos Exemplos.

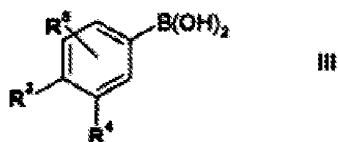
Descreve-se ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula I em forma livre ou de sal que compreende os passos de:

(i)

(A) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo, C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por amino, carboxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, C_1 - C_8 -alcoxycarbonilo, nitrilo ou halogéneo, ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo, fazer reagir um composto de fórmula II

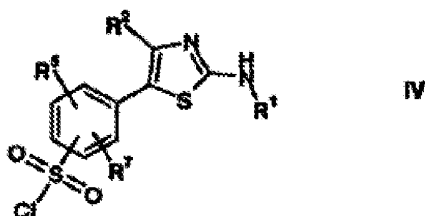


em que R^1 e R^2 são como aqui definidos anteriormente, com um composto de fórmula III



em que R^3 , R^4 e R^5 são como aqui definidos anteriormente, na presença de um catalisador de metal de transição, preferencialmente paládio;

(B) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^3 ou R^4 é $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, fazer reagir um composto de fórmula IV

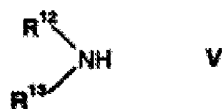


em que R^1 , R^2 , R^5 e R^7 são como aqui definidos anteriormente e o grupo $-\text{SO}_2\text{Cl}$ está meta ou para relativamente ao anel de tiazole, com amoníaco ou com um composto de fórmula $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{NH}$;

(C) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^3 ou R^4 é NHSO_2R^8 , fazer reagir um composto de fórmula I em que um ou R^3 e R^4 é NH_2 com um cloreto de sulfonilo de fórmula $\text{R}^8\text{SO}_2\text{Cl}$;

(D) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^4 é

$\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, fazer reagir um composto de fórmula I em que R^4 é halogéneo e R^3 é SO_2R^8 com um composto de fórmula V



em que R^{12} e R^{13} são como aqui definidos anteriormente;

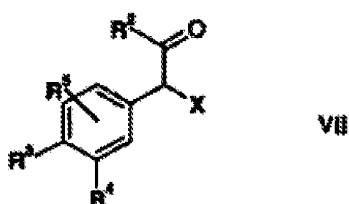
(E) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^1 é $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído, fazer reagir um composto de fórmula I em que R^1 é hidrogénio com um composto de fórmula VI



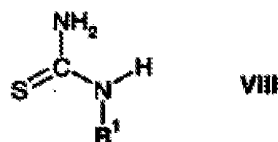
$\text{R}^{15}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, em que R^{15} é $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo opcionalmente substituído por carboxilo ou Cl -alcoxycarbonilo;

(F) para a preparação de compostos de fórmula I em que um de R^3 e R^4 é amino e o outro é hidrogénio ou halogéneo e pelo menos um de R^3 , R^4 e R^5 é halogéneo, halogenação de um composto de fórmula I em que R^3 ou R^4 é um amino e o outro é hidrogénio;

(G) reacção de um composto de fórmula VII



em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como aqui definidos anteriormente e X é halogéneo, com um composto de fórmula VIII



em que R^1 é como aqui definido anteriormente;

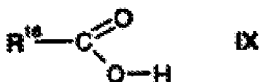
(H) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^3 ou R^4 é $-SO_2R^8$ e R^8 é metilo, reacção de um composto de fórmula IV em que R^1 , R^2 , R^5 e R^7 são como aqui definidos anteriormente e o grupo $-SO_2Cl$ está meta ou para em relação ao anel de tiazolilo, com um sulfito de metal alcalino e um bicarbonato de metal alcalino, seguida por reacção com ácido bromoacético ou um halogeneto de alquilo, e.g. iodometano a temperatura elevada;

(I) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^1 é C_1-C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1-C_8 -alquilo ou C_1-C_8 -alcoxi, ou quando R^1 é $-(C=O)-(NH)_a-Het$ em que a é 0 e Het significa um anel heterocíclico com 4, 5 ou com 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente

substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

ou em que R¹ é -(C=O)-(NH)_bT em que b é 0 e T significa C₃-C₈-cicloalquilo ou fenilo cada um dos quais está opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por C₁-C₈-alquilo substituído por hidroxilo,

fazer reagir um composto de fórmula I em que R¹ é hidrogénio com um composto de fórmula IX



em que R¹⁶ é C₁-C₈-alquilo substituído por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C₁-C₈-alquilo ou C₁-C₈-alcoxi, ou R¹⁶ é um anel heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

ou R¹⁶ é C₃-C₈-cicloalquilo ou fenilo cada um dos quais está opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por C₁-C₈-alquilo substituído por hidroxilo;

(J) para a preparação de compostos de fórmula I em que R^1 é C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, carboxilo, C_1 - C_8 -alcoxicarbonilo, nitrilo, fenilo, C_1 - C_8 -halogenoalquilo ou por C_1 - C_8 -alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

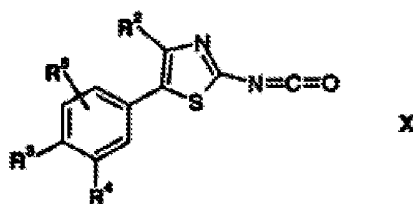
ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por fenilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou C_1 - C_8 -alquilo,

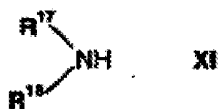
ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo opcionalmente substituído por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alquilo ou C_1 - C_8 -alcoxi,

ou R^1 é $-(C=O)-(NH)_a$ -Het em que a é 1 e Het significa um anel heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

ou R^1 é $-(C=O)-(NH)_bT$ em que b é 1 e T significa C_3-C_8 -cicloalquilo ou fenilo estando cada um deles opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -alcoxi ou por C_1-C_8 -alquilo substituído por hidroxilo, fazer reagir um composto de fórmula X



em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como aqui definidos anteriormente, com um composto de fórmula XI



em que R^{17} e R^{18} são seleccionados de hidrogénio, hidroxilo, amino, C_1-C_8 -alquilamino, di(C_1-C_8 -alquil)amino, carboxilo, C_1-C_8 -alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, halogéneo, C_3-C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1-C_8 -alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1-C_8 -alcoxycarbonilo, nitrilo, halogéneo, fenilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou C_1-C_8 -alquilo, e um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1-C_8 -alquilo ou C_1-C_8 -alcoxi, ou quando R^1 é $-(C=O)-(NH)_a-Het$, R^{17} é hidrogénio e R^{18} é um anel heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros tendo um ou

mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, ou quando R¹ é -(C=O)-(NH)_bTR¹⁷ é hidrogénio e R¹⁸ é C₃-C₈-cicloalquilo ou fenilo estando cada um deles opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por C₁-C₈-alquilo substituído por hidroxilo, ou

(K) a preparação de compostos de fórmula I em que R¹ é hidrogénio, hidrólise de um composto de fórmula I, em que R¹ é C₁-C₈-alquilcarbonilo; e

(ii) recuperação do composto de fórmula I resultante em forma livre ou de sal.

A variante (A) do processo pode ser realizada utilizando procedimentos de reacção de Suzuki conhecidos, ou analogamente, e.g. como aqui descrito adiante nos Exemplos. Pode ser realizada num solvente orgânico como dime-toxietano (DME), normalmente na presença de uma solução aquosa de carbonato de metal alcalino. A temperatura de reacção pode ser desde a temperatura ambiente até 100°C, mas convenientemente 80°C. O catalisador de paládio pode ser, por exemplo, um halogeneto de bis(triarilfosfi-na)paládio.

A variante (B) do processo pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos para a preparação de sulfonamidas a partir de cloretos de sulfonilo, ou analogamente, e.g. como descrito adiante nos Exemplos. Pode ser realizada num solvente aquoso ou num solvente orgânico, e.g. um éter como dioxano, geralmente na presença de um carbonato de metal alcalino. A temperatura da reacção pode ser de 0°C a 100°C, mas convenientemente a temperatura ambiente.

A variante (C) do processo pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos para a reacção de aminas com cloretos de sulfonilo, ou analogamente, e.g. como aqui descrito adiante nos Exemplos. Pode ser realizada num solvente orgânico, e.g. dimetilformamida (DMF), geralmente na presença de um carbonato de metal alcalino. A temperatura da reacção pode ser de 0°C a 100°C, mas convenientemente a temperatura ambiente.

A variante (D) do processo pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos para a reacção de halogenetos de arilo, orto em relação a um grupo electro-atractor, com aminas primárias ou secundárias, ou analogamente, e.g. como aqui descrito adiante nos Exemplos. Pode ser realizada sem solvente ou num solvente orgânico, e.g. sulfóxido de dimetilo. A temperatura da reacção pode ser de 100°C a 170°C, mas convenientemente cerca de 120°C a 140°C.

A variante (E) do processo pode ser efectuada utilizando procedimentos conhecidos para reacção de aminas com agentes acilantes ou isocianatos, ou analogamente, e.g. como aqui descrito adiante nos Exemplos. Pode ser realizada num solvente orgânico, e.g. dimetilformamida. A temperatura da reacção pode ser de 0°C a 100°C, mas convenientemente a temperatura ambiente.

A variante (F) do processo pode ser realizada utilizando processos conhecidos para halogenação de anilinas, ou analogamente, e.g. como aqui descrito adiante nos Exemplos. A cloração pode ser realizada utilizando peróxido de hidrogénio, ácido acético e ácido clorídrico, por exemplo como descrito em S. Mukhopadhyay, e K. H. Chandnani e S. B. Chandalia, *Organic Process Research & Development*, 1999, 3, 196-200. A temperatura da reacção pode ser de 0°C a 50°C, mas convenientemente a temperatura ambiente. A mono-bromação pode ser realizada por reacção com N-bromossuccinimida (NBS) num solvente orgânico, preferencialmente sulfóxido de dimetilo. Mas a mono- ou di-bromação pode ser realizada por reacção com bromo, num solvente orgânico, e.g. um éter como dioxano. Em ambos os casos a temperatura de reacção pode ser de 0°C a 50° C, mas convenientemente a temperatura ambiente.

A variante (G) do processo pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos para a preparação aminotiazoles, ou analogamente, e.g. como aqui descrito adiante nos Exemplos. O halogéneo X é preferencialmente

bromo. A reacção pode ser realizada num solvente orgânico, e.g. um álcool como etanol. A temperatura de reacção pode ser desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do solvente, mas convenientemente de cerca de 50°C a 60°C.

A variante (H) do processo pode ser realizada utilizando o procedimento conhecido de R. W. Brown, *Journal of Organic Chemistry*, 1991, 56, 4974 para a conversão de halogenetos de sulfonilo em sulfonas, ou analogamente, e.g. como aqui descrito adiante nos Exemplos. Pode ser realizada com o sulfito de metal alcalino, e.g. sulfito de sódio, e o bicarbonato de metal alcalino, e.g. bicarbonato de sódio em água a uma temperatura de 20°C a 100°C, mas convenientemente a cerca de 75°C. A reacção com ácido bromoacético pode ser realizada a uma temperatura de 50°C a 150°C, mas convenientemente a cerca de 100°C. Um halogeneto de alquilo, e.g. iodometano pode ser usado em vez do ácido bromoacético

A variante (I) do processo pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos para a reacção de amins com ácidos carboxílicos, ou analogamente, por exemplo tal como aqui descrito adiante nos Exemplos. A reacção pode ser realizada num solvente orgânico, e.g. diclorometano, na presença de um agente de acoplamento, e.g. HATU, e uma base, e.g. trietilamina. A temperatura da reacção pode ser de 0°C a 50°C, mas convenientemente a temperatura ambiente.

A variante (J) do processo pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos para fazer reagir isocianatos com aminas, ou analogamente, *e.g.* como aqui descrito adiante nos Exemplos. A reacção pode ser realizada num solvente orgânico, *e.g.* dioxano ou DMF. A temperatura da reacção pode ser uma temperatura elevada, por exemplo de 50°C a 100°C, mas preferencialmente cerca de 80°C.

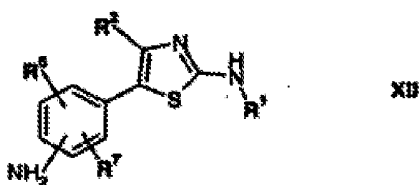
A variante (K) do processo pode ser realizada utilizando processos conhecidos para a conversão de alquil-carbonilaminas em aminas, ou analogamente, *e.g.* como aqui descrito adiante nos Exemplos. A reacção pode ser realizada num solvente orgânico, *e.g.* etanol, na presença de uma base, preferencialmente uma base forte como hidróxido de sódio. A temperatura da reacção pode ser uma temperatura elevada, por exemplo de 50°C a 100°C, mas preferencialmente cerca de 90°C.

Os compostos de fórmula I na forma livre ou de sal podem ser recuperados das misturas reaccionais e purificados de um modo convencional. As misturas de isómeros podem ser separadas nos isómeros individuais, por exemplo enantiómeros, de modo convencional, *e.g.* por cristalização fraccionada.

Os compostos de fórmula II podem ser preparados pelo método conhecido em Garreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1954,1048, ou analogamente, *e.g.* como aqui descrito adiante nos Exemplos.

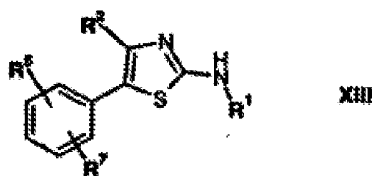
Os compostos de fórmula III estão disponíveis comercialmente.

Os compostos de fórmula IV podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula XII



em que R^1 , R^2 , R^5 e R^7 são como aqui definidos anteriormente, com ácido nitroso para dar um composto diazo que se faz então reagir com dióxido de enxofre na presença de cloreto de cobre, por exemplo pelo método descrito em E. E. Gilbert, *Synthesis* 1969, 1-10, para dar o correspondente cloreto de sulfonilo de fórmula IV.

Os compostos de fórmula IV podem também ser preparados por reacção de um composto de fórmula XIII

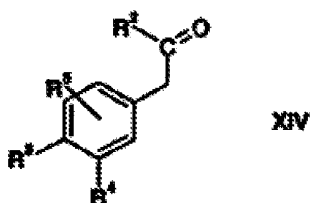


em que R^1 , R^2 , R^5 são como aqui definidos anteriormente e R^7 é halogéneo ou OR^{11} com ácido clorossulfónico, ou analogamente, e.g. como descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula V ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula VI estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula VII podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula XIV



em que R², R³, R⁴ e R⁵ são como aqui definidos anteriormente, com um agente halogenante, por exemplo bromo, ou de forma análoga, e.g. como descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula VIII estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

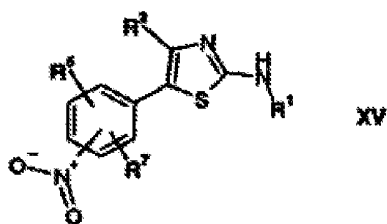
Os compostos de fórmula IX estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula X podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula I em que R¹ é hi-

drogénio com fosgénio, ou analogamente, e.g. como descrito nos Exemplos.

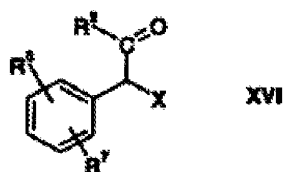
Os compostos de fórmula XI estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula XII podem ser preparados por redução de compostos de fórmula XV



em que R¹, R², R⁵ e R⁷ são como aqui definidos anteriormente, utilizando técnicas correntes conhecidas para a redução de compostos nitro aromáticos a anilinas, por exemplo por hidrogenação catalítica utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente paládio sobre carvão, num solvente orgânico, e.g. acetato de etilo, sob atmosfera de hidrogénio.

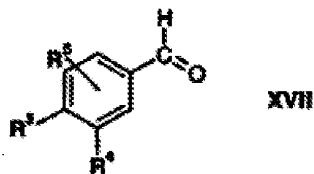
Os compostos de fórmula XIII podem ser preparados por reacção da correspondente cetona de fórmula XVI



em que R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como aqui definidos anteriormente e X é halogéneo, com um composto de fórmula VIII em que R^1 é como aqui definido anteriormente, ou analogamente, e.g. como descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula XIV em que ou R^3 ou R^4 é independentemente SO_2NH_2 ou $SO_2NR^9R^{10}$ podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula XII em que R^1 e R^2 são como aqui definidos anteriormente e um de R^5 ou R^7 é hidrogénio, sendo o outro halogéneo ou OR^{11} , com ácido clorossulfónico seguido por tratamento com uma amina ou amoníaco, ou analogamente, e.g. como descrito nos Exemplos.

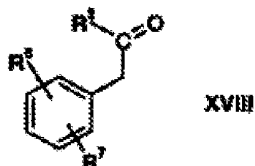
Os compostos de fórmula XIV também podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula XVII disponíveis comercialmente



por métodos conhecidos, por exemplo como descrito em V. D. Heinzelman, *Organic Synthesis* 1963, IV, 573.

Os compostos de fórmula XV podem ser preparados como descrito na variante (G) do processo, ou por processos conhecidos, por exemplo como descrito em J. Liebscher, E. Mitzner, *Synthesis*, 1985, 4, 414-417.

Os compostos de fórmula XVI podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula XVIII



em que R^2 , R^5 e R^7 são como aqui definidos anteriormente, com um agente halogenante, por exemplo bromo, ou de forma análoga, e.g. como descrito nos Exemplos.

Os compostos de fórmula XVII em que R^3 é SO_2CH_3 estão disponíveis de fontes comerciais ou podem ser preparados a partir de compostos de fórmula XVI em que R^3 é halogéneo, por exemplo pelo método descrito em A. Ulman e E. Urankar, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, páginas 4691-4692. Os compostos de fórmula XVIII estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos de fórmula I em forma livre podem ser convertidos em forma de sal, e vice-versa, de um modo convencional. Os compostos em forma livre ou de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente utilizado para a cristalização. Os compostos de fórmula I podem ser recuperados de misturas reacionais e purificados de um modo convencional. Os isómeros, como os enantiómeros, podem ser obtidos de um modo convencional, e.g. por cristalização fraccionada ou síntese assimétrica a partir de materiais de partida correspondentemente substituídos assimetricamente, e.g. opticamente activos.

Os compostos de fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, doravante referidos alternativamente como agentes da invenção, são úteis como produtos farmacêuticos. Em particular, apresentam inibição das enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3 quinase), especialmente a isoforma gama (p110 γ), que são responsáveis pela geração de produtos de sinalização fosforilados. As propriedades inibidoras dos compostos de fórmula I podem ser demonstradas nos seguintes procedimentos de ensaio:

Baculovírus expressando diferentes fragmentos de P13Ky fundidos com GST foram previamente descritos por Stoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997) Lipid- and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase γ : structure-activity analysis and interactions with wortmannin. *Biochem. J.*, 324:489. Resíduos 38-1102 de P13Ky humano são subclonados nos sítios BamH1 e EcoR1 do vector de transferência pAcG2T (Pharmlngen) para criar uma GST-PI3Ky que não tem os primeiros 37 resíduos de PI3Ky. Para exprimir a proteína recombinante, células de insecto Sf9 (*Spodoptera frugiperda* 9) são mantidas em rotina a densidades entre 3×10^5 e 3×10^6 células/mL em meio TNMFH contendo soro (Sigma). As células Sf9, a uma densidade de 2×10^6 , são infectadas com GST humana- baculovírus P13Ky Δ 34 a uma multiplicidade de infecção (m.o.i.) de 1 durante 72 horas. As células infectadas são colhidas por centrifugação a 1400 g durante 4 minutos a 4°C e os sedimentos de células

são congelados a -80°C . Tanto as células Sf9 como Sf21 funcionam igualmente bem. As células Sf9 (1×10^9) são ressuspensas em 100 mL de tampão de lise frio (4°C) (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, Triton X-100 a 1%, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, DTT 2 mM e inibidores de protease. As células são incubadas em gelo durante 30 minutos e depois centrifugadas a 15000 g durante 20 minutos a 4°C . A purificação da amostra de sobrenadante é realizada a 4°C por cromatografia de afinidade utilizando pérolas de hgel de agarose SEPHAROSE™ acopladas a glutathione (de Amersham Pharmacia Biotech). É utilizado um lisado celular/resina GST na proporção de 50:1. A resina GST é primeiramente pré-lavada para remover o conservante de etanol e depois equilibrada com tampão de lise. O lisado celular (sobrenadante) é adicionado (usualmente como 50 mL de lisado para 1 mL de resina GST em tubos de 50 mL) e rodado delicadamente num misturador a 4°C durante 2-3 horas. A amostra não ligada que flui é recolhida por centrifugação a 1000 g durante 5 minutos a 4°C utilizando uma centrífuga Denley™. O 1 mL de resina GST contendo material ligado é transferido para um tubo de centrífuga FALCON™ de 15 mL para os passos subsequentes lavagem e eluição. Primeiramente, uma série de 3 ciclos de lavagens (misturando por inversão suave) é realizada com 15 mL de tampão de lavagem A gelado (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, Triton X-100 a 1%, DTT 2 mM) intercalados com centrifugação a 1000 g durante 5 minutos a 4°C . Um único passo final de lavagem é realizado com 15 mL de tampão de lavagem B gelado (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, DTT 2 mM) e depois centrifugado a 1000 g durante 5 minutos a 4°C . A resina GST lavada

finalmente é eluída com 4 ciclos de 1 mL de tampão de eluição gelado (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, glutathione reduzida 10 mM, DTT 2 mM, NaCl 150 mM, NaF 1 mM, 50% de etilenoglicol e inibidores de protease) intercalados com centrifugação a 1000 g durante 5 minutos a 4°C. As amostras são divididas em alíquotas e armazenadas a -20°C.

Foi montado um ensaio de quinase *in vitro* que mede a transferência do fosfato terminal do trifosfato de adenosina para o fosfatidilinositol. A reacção da quinase é realizada numa placa branca com 96 poços como um ensaio de proximidade de cintilações. Cada poço contém 10 µL de composto de teste em sulfóxido de dimetilo a 5% e 20 µL de mistura de ensaio (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, ácido etilenoglicol-aminoetil-tetra-acético (EGTA) 2 mM, 15 µg/mL de fosfatidilinositol, trifosfato de adenosina (ATP) 12,5 µM, MgCl₂ 25 mM, 0,1 µCi [³³P]ATP). A reacção é iniciada pela adição de 20 µL de mistura de enzima (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM contendo GST-p110y recombinante). A placa é incubada à temperatura ambiente durante 60 minutos e a reacção terminada pela adição de 150 µL de solução de paragem de pérolas WGA (Tris 40 mM, NaCl 200 mM, EGTA 2 mM, ácido etileno diamina tetraacético (EDTA) 1,3 mM, ATP 2,6 µM e 0,5 mg de aglutinina de gérmen de trigo-pérolas SPA (Amersham Biosciences) a cada poço. A placa é selada, incubada à temperatura ambiente durante 60 minutos, centrifugada a 1200 rpm e depois contada durante 1 minuto utilizando um contador de cintilações. A actividade total é determinada pela adição de 10 µL de 5% de sulfóxido de

dimetilo (DMSO) e a actividade não específica é determinada pela adição de 10 µL de EDTA 50 mM em vez do composto de teste.

Os compostos dos Exemplos aqui apresentados a seguir têm valores da IC₅₀ inferiores a 0,6 µM no ensaio acima referido. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 8, 48, 80, 138, 156, 165 e 178 têm valores da IC₅₀ de 0,009, 0,018, 0,013, 0,005, 0,002, 0,019 e 0,040, respectivamente.

Tendo em conta a sua inibição de enzimas fosfatidilinositol 3-quinases, os compostos de fórmula I em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, daqui em diante alternativamente referidos como "agentes da invenção", são úteis no tratamento de doenças que são mediadas pela activação das enzimas Pi3 quinases, particularmente doenças inflamatórias ou alérgicas. O tratamento pode ser sintomático ou profilático.

Em conformidade, os agentes aqui descritos são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas, resultando, por exemplo, na redução dos lesões dos tecidos, inflamação das vias aéreas, hiperreactividade brônquica, remodelação ou progressão da doença. As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas incluem asma de qualquer tipo ou génese incluindo tanto asma intrínseca (não alérgica) como asma extrínseca (alérgica) e asma, asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma induzida por exercício, asma ocupacional

e asma induzida após infecção bacteriana. O tratamento da asma é também para ser entendido como englobando tratamento de indivíduos, *e.g.* com menos de 4 ou 5 anos de idade, apresentando sintomas sibilantes e diagnosticados ou diagnosticáveis como "lactentes sibilantes", uma categoria de doentes estabelecida de grande preocupação médica e agora frequentemente identificados como os asmáticos incipientes ou precoces. (Por conveniência esta doença asmática específica é referida como a "síndrome do lactente sibilante".)

A eficácia profilática no tratamento da asma vai ser evidenciada pela redução da frequência ou severidade do ataque sintomático, *e.g.* de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhoramento da função pulmonar ou hiperreatividade das vias aéreas melhorada. Pode ainda ser evidenciada pelo requisito reduzido de outra terapêutica sintomática, *i.e.* terapêutica para ou destinada a restringir ou a abortar o ataque sintomático quando ocorre, por exemplo, anti-inflamatória (*e.g.* corticosteróide) ou broncodilatadora. O benefício profilático na asma pode, em particular, ser evidente em indivíduos com tendência para "asma matutina". A "asma matutina" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma percentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, *e.g.* entre as horas de cerca de 4 a 6 da manhã, *i.e.* numa altura normalmente substancialmente distante de qualquer terapêutica para asma sintomática administrada previamente.

Outras doenças e patologias inflamatórias ou

obstrutivas das vias respiratórias aqui descritas incluem lesão aguda do pulmão (ALI), síndrome do esforço respiratório do adulto (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crónica, doença das vias aéreas obstrutiva crónica ou doença dos pulmões obstrutiva crónica (COPD, COAD ou COLD), incluindo bronquite crónica ou dispneia a ela associada, enfisema, bem como exacerbação da hiperreactividade das vias respiratórias na sequência de outra terapêutica medicamentosa, em particular terapêutica medicamentosa inalada. Também é descrito o tratamento de bronquite de qualquer tipo ou génese, incluindo, *e.g.* bronquite aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica ou tuberculosa. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória dos pulmões, vulgarmente ocupacional, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, seja crónica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou génese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bis-sinose.

Tendo em conta a sua actividade anti-inflamatória, em particular em relação à inibição da activação de eosinófilos, os agentes aqui descritos também são úteis no tratamento de doenças relacionadas com eosinófilos, *e.g.* eosinofilia, em particular doenças relacionadas com eosinófilos das vias respiratórias (*e.g.* envolvendo infiltração eosinofílica mórbida de tecidos pulmonares) incluindo hipereosinofilia uma vez que afecta também as vias aéreas

e/ou pulmões, por exemplo, doenças relacionadas com eosinófilos das vias aéreas na sequência ou concomitantes com a síndrome de Löffler, pneumonia eosinofílica, infestação parasítica (em particular de metazoários) (incluindo eosinofilia tropical), aspergilose broncopulmonar, poliartrite nodosa (incluindo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico e doenças relacionadas com eosinófilos que afectam as vias aéreas ocasionadas por reacção a fármacos.

Os agentes aqui descritos também são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou alérgicas da pele, por exemplo psoríase, dermatite de contacto, dermatite atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatite herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiite por hipersensibilidade, urticária, penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso, pênfigo, epidermólise bolhosa adquirida, e outras doenças inflamatórias ou alérgicas da pele.

Os agentes aqui descritos também podem ser utilizados para o tratamento de outras doenças ou patologias, em particular doenças ou patologias que tenham um componente inflamatório, por exemplo, tratamento de doenças e patologias do olho como conjuntivite, queratoconjuntivite seca e conjuntivite vernal, doenças que afectam o nariz incluindo rinite alérgica, e doenças inflamatórias em que estão implicadas reacções auto-imunes ou tendo uma componente ou etiologia auto-imune, incluindo doenças hematológicas auto-imunes (e.g. anemia hemolítica, anemia aplá-

sica, anemia pura dos glóbulos vermelhos e trombocitopenia idiopática), lúpus eritematoso sistémico, policondrite, esclerodermia, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite crónica activa, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, psilose idiopática, doença inflamatória do intestino auto-imune (e.g. colite ulcerosa e doença de Crohn), oftalmopatia endócrina, doença de Grave, sarcoidose, alveolite, pneumonite de hipersensibilidade crónica, esclerose múltipla, cirrose biliar primária, uveíte (anterior e posterior), queratoconjuntivite seca e queratoconjuntivite vernal, fibrose pulmonar intersticial, artrite psoriática e glomerulonefrite (com e sem síndrome nefrótica, e.g. incluindo síndrome nefrótica idiopática ou nefropatia de lesões mínimas).

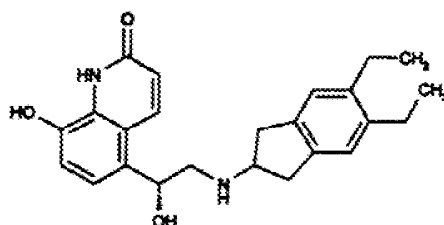
Outras doenças ou patologias que podem ser tratadas com agentes aqui descritos incluem choque séptico, artrite reumatóide, osteoartrite, doenças proliferativas como cancro, aterosclerose, rejeição de homoenxerto após transplante, acidente vascular, obesidade, reestenose, diabetes, e.g. diabetes mellitus de tipo I (diabetes juvenil) e diabetes mellitus de tipo II, doenças diarreicas, lesões de isquémia/reperfusão, retinopatia, como retinopatia diabética ou retinopatia induzida por oxigénio hiperbárico e doenças caracterizadas por pressão intra-ocular elevada ou secreção de humor aquoso ocular, como glaucoma.

A eficácia de um agente aqui descrito na inibição

de doenças inflamatórias, por exemplo em doenças inflamatórias das vias respiratórias, pode ser demonstrada num modelo animal, e.g. um modelo de murganho ou de rato, de inflamação das vias aéreas ou outras doenças inflamatórias, por exemplo como descrito por Szarka *et al.*, *J. Immunol. Methods* (1997) 202:49-57; Renzi *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:932-939; Tsuyuki *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931 e Cernadas *et al.* (1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8.

Os agentes aqui descritos também são úteis como agentes co-terapêuticos para utilização em associação com outros fármacos, como fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores ou anti-histamínicos, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, como as aqui mencionadas anteriormente, por exemplo como potenciadores da actividade terapêutica desses fármacos ou como um meio de reduzir a dosagem necessário ou efeitos secundários potenciais desses fármacos. Um agente aqui descrito pode ser misturado com o outro fármaco numa composição farmacêutica fixa ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou depois do outro fármaco. Em conformidade a invenção inclui uma associação de um agente da invenção como aqui descrito anteriormente com um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico, estando o referido agente da invenção e o referido fármaco na mesma ou em diferentes formulações farmacêuticas. Esses fármacos anti-inflamatórias incluem esteróides, em especial os glucocorticosteróides como bude-

sonido, beclamethasone, fluticasona, ciclesonido ou mometasona, antagonistas de LTB₄ como os descritos na US5451700, antagonistas de LTD₄ como montelukaste e zafirlucaste, agonistas de receptores de dopamina como cabergolina, bromocriptina, ropinirole e 4-hidroxi-7-[2- [[2-[[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis (sendo o cloridrato o Viozan® - AstraZeneca), e inibidores de PDE4 como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma) e PD189659 (Parke-Davis). Esses fármacos broncodilatadores incluem agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio e brometo de tiotrópio, e agonistas de beta-2 adrenoceptores como salbutamol, terbutalina, salmeterol e, especialmente, formoterol e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e compostos (em forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula I da publicação da patente internacional PCT No. WO 00/75114, preferencialmente compostos dos seus Exemplos, especialmente um composto de fórmula



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os fármacos anti-histamínicos co-terapêuticos incluem cloridrato de

cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina. Associações de agentes da invenção e esteróides, agonistas beta-2, inibidores de PDE4 ou antagonistas de LTD4 podem ser utilizadas, por exemplo, no tratamento da COPD ou, particularmente, asma. Associações de agentes da invenção e agentes anticolinérgicos ou anti-muscarínicos, inibidores de PDE4, agonistas do receptor de dopamina ou antagonistas de LTB4 podem ser utilizadas, por exemplo, no tratamento de asma ou, particularmente, COPD.

Outras associações úteis de agentes da invenção com fármacos anti-inflamatórios são as com antagonistas de receptores de quimioquina, e.g. CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, como os antagonistas da Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D, antagonistas da Takeda como o cloreto de N-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metifenil)-5H-benzociclo-hepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetra-hidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770), e antagonistas de CCR-5 descritos na US 6166037 (particularmente reivindicações 18 e 19), WO 00/66558 (particularmente reivindicação 8) e WO 00/66559 (particularmente reivindicação 9).

Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada, e.g. oralmente, por exemplo na forma de um comprimido ou cápsula; parentericamente, por exemplo intravenosamente; por inalação, por exemplo no

tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias aéreas; intranasalmente, por exemplo no tratamento de rinite alérgica; topicamente na pele, por exemplo no tratamento de dermatite atópica; ou rectalmente, por exemplo no tratamento da doença inflamatória do intestino.

Também se descreve uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I em forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, opcionalmente em conjunto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. A composição pode conter um agente co-terapêutico como um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico como descrito anteriormente. Essas composições podem ser preparadas utilizando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na arte galénica. Assim, as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. As formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, pomadas, geles ou sistemas de administração transdérmica, e.g. pensos. As composições para inalação podem compreender formulações em aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações de pó seco.

Quando a composição compreende uma formulação em aerossol, preferencialmente contém, por exemplo, um propulsor hidro-fluoro-alcano (HFA) como HFA134a ou HFA227 ou uma sua mistura, e pode conter um ou mais co-solventes conhecidos na arte como etanol (até 20% em peso) e/ou um ou mais tensoactivos como ácido oleico ou trioleato de sor-

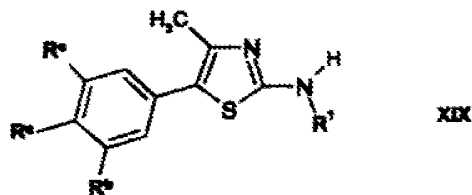
bitano e/ou um ou mais agentes de volume como lactose. Quando a composição compreende uma formulação de pó seco, preferencialmente contém, por exemplo, o composto de fórmula I tendo um diâmetro das partícula até 10 micrometros, opcionalmente em conjunto com um diluente ou veículo, como lactose, com a distribuição do tamanho das partículas desejada e uma composto que ajuda a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido à humidade. Quando a composição compreende uma formulação nebulizada, preferencialmente contém, por exemplo, o composto de fórmula I dissolvido, ou suspenso, num veículo contendo água, um co-solvente como etanol ou propilenoglicol e um estabilizador, que pode ser um tensoactivo.

Descreve-se ainda (A) um agente aqui descrito em forma inalável, e.g. numa composição em aerossol ou outra forma atomizável ou em partículas inaláveis, e.g. em forma micronizada, (B) um medicamento inalável compreendendo um agente aqui descrito em forma inalável; (C) um produto farmacêutico que compreende esse agente aqui descrito em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação contendo um agente aqui descrito em forma inalável.

As dosagens dos agentes vão, é claro, variar dependendo, por exemplo, da doença específica a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, as dosagens diárias adequadas para administração oral são da ordem de 0,1 a 10 mg/kg.

EXEMPLOS

Os compostos de fórmula I que também são de fórmula XIX



estão apresentados na Tabela 1 adiante, sendo o método de preparação descrito posteriormente. A tabela também mostra os dados de espectrometria de massa (MH⁺). Os exemplos estão em forma livre.

TABELA 1

Compostos da invenção, i.e. compostos para utilização em associações					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
1	NHSO ₂ CH ₃	H	H		326,1
2	NHSO ₂ C ₄ H ₉	H	H		368,1
3		H	H		312,1
4	NH ₂	Cl	H		282,0
5		Cl	H		345,9
6		Cl	Cl		380,0
7		Br	H		390,1

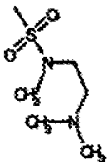
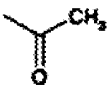
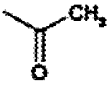
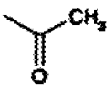
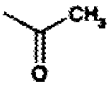
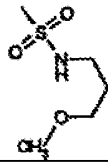
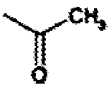
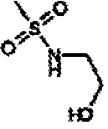
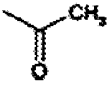
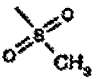
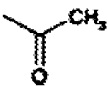
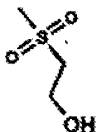
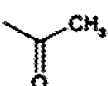
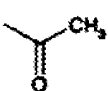
(continuação)

Compostos da invenção, i.e. compostos para utilização em associações					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
8		Br	Br		467,8
9		Br	Br		466,7 (M-H ⁺)
10		H	H		326,1
11		H	H		340,1
12		H	H		340,0
13		H	H		352,1
14		H	H		356,1
15		H	H		365
16		H	H		370
17		H	H		311
18	COCH ₃	H	H		275,1
19	CF ₃	H	H		301
20	OH	H	H		249,1
21	OCH ₃	OCH ₃	H		293,1
22	H	CN	H		258
23	H	CF ₃	H		301

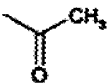
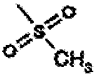
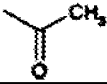
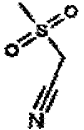
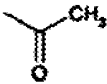
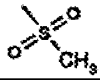
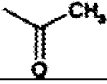
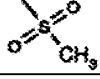
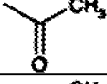
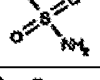
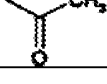
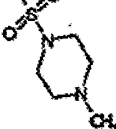
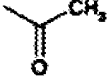
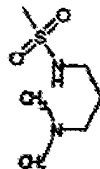
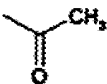
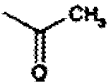
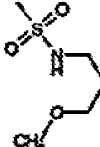
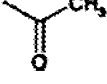
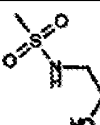
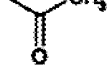
(continuação)

Compostos da invenção, i.e. compostos para utilização em associações					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
24		H	H		441,4
25		H	H		427,3
26		Cl	Cl	H	337,8
27		Cl	Cl		408,9
28	OCH ₃		H		370,9
29	OCH ₃		H		414,9
30	OCH ₃		H		341,9
31	OCH ₃		H		413,0
32	OCH ₃		H		400,0
33	OCH ₃		H		425,0
34	OCH ₃		H		427,0

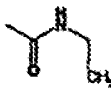
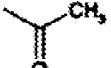
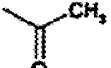
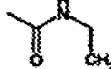
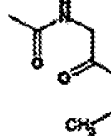
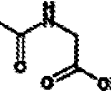
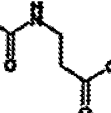
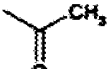
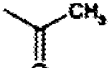
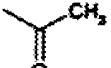
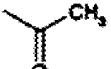
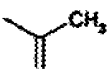
(continuação)

Compostos da invenção, i.e. compostos para utilização em associações					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
35	OCH ₃		H		427,0
36	OCH ₃		H		469,0
37	OCH ₃		H		482,1
38	OCH ₃		H		439,0
39	OCH ₃		H		414,0
40	OCH ₃		H		386,0
41	OCH ₃		H		341,0
42	OCH ₃		H		371,0
43	OCH ₃		H		385,1

(continuação)

Compostos da invenção, i.e. compostos para utilização em associações					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
44	OCH ₃		H		366,0
45	H		H		310,97
46	H		H		335,97
47	F		H		328,97
48	Cl		H		344,94
49	H		H		312,0
50	H		H		395,0
51	H		H		397,0
52	H		H		439,0
53	H		H		384,0
54	H		H		356,0

(continuação)

Compostos da invenção, i.e. compostos para utilização em associações					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
55	H		H		426,1
56	F		H		329,97
57	Cl		H		346,0
58		H	H	H	268,9
59		H	H		340,0
60		H	H		398,0
61		H	H		370,0
62		H	H		384,0
63		Br	H		388,8
64		F	H		329,02
65		CF ₃	H		378,5
66		Cl	H		344,7
67			H		409,14

(continuação)

Compostos da invenção, i.e. compostos para utilização em associações					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
68			H		411,11
69			H		411,14
70			H		425,02
71			H		439,15
72		F	H	H	286,99
73		F	H		358,04
74		H	H		277,0
75		H	H		320,1
76		H	H		329,1

Preparação de Exemplos específicos

As abreviaturas utilizadas são como se segue: DCM

é diclorometano, DIPEA é diisopropiletilamina, DME é dimetoxietano, HATU é hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio, NBS é N-bromossuccinimida e THF é tetra-hidrofurano.

Exemplo 1: N-[5-(4-metanossulfonilamino-fenil)-

4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

1a) N-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

N-[4-Metil-5-(4-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (J. Liebscher, E. Mitzner, *Synthesis*, 1985, (4), p. 414) (10,0 g, 3,6 mmol) é dissolvida em acetato de etilo/THF (5/1, 600 mL) e agitada à temperatura ambiente em atmosfera de árgon. A solução é então tratada com paládio a 10% sobre carvão (10 g). A mistura reaccional é purgada três vezes com azoto e colocada em atmosfera de hidrogénio de um dia para o outro. A mistura é então filtrada através de material de filtração Celite™ e o catalisador é lavado com tetra-hidrofurano (600 mL). O solvente é removido em vácuo, para dar N-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida como um sólido esbranquiçado.

1b) N-[5-(4-metanossulfonilamino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

N-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-aceta-

mida (0,05 g, 0,20 mmol) é dissolvida em dimetilformamida (1 mL) e tratada com uma solução de cloreto de metil-sulfonilo (0,0232 g, 0,20 mmol) em dimetilformamida seca (1 mL) seguida por uma solução de carbonato de sódio aquoso 2 M (0,20 mL, 0,40 mmol). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia para dar o composto em epígrafe. MH⁺ (ESMS): 326,1

Exemplo 2: N-[5-[4-(Butano-1-sulfonilamino)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]}-acetamida:

Este é preparado como descrito no exemplo 1b, substituindo cloreto de metilsulfonilo por cloreto de n-butilsulfonilo. MH⁺ (ESMS): 368,1

Exemplo 3: N-[4-Metil-5-(4-sulfamoil-fenil-tiazol-2-il]}-acetamida:

3a) Cloreto de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzenossulfonilo:

N-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 1a) (7,9 g, 31,9 mmol) em suspensão em ácido acético glacial (250 mL) é tratada com uma solução de HCl aquoso a 32% (40 mL). A solução resultante é então arrefecida até aproximadamente 10°C e tratada gota a gota com uma solução de nitrito de sódio (2,2 g, 31,9 mmol) em água (2 mL). Após 10 minutos a mistura reaccional é adicionada a

uma solução com agitação de $\text{SO}_2/\text{AcOH}/\text{CuCl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (200 mL) (a preparação do reagente está descrita adiante). A mistura reaccional é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada de um dia para o outro.

A mistura reaccional é então vertida em água (1000 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 250 mL) seguida por solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL) e seca sobre MgSO_4 . Após filtração o solvente é removido em vácuo para dar cloreto de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzenossulfonilo. MH^+ (TOF, MS ES^+): 248,1

Preparação do reagente $\text{SO}_2/\text{AcOH}/\text{CuCl}_2/\text{H}_2\text{O}$:

De acordo com o procedimento descrito (E. E. Gilbert, *Synthesis* 1969, 1-10, p. 6), ácido acético glacial (100 mL) agitado vigorosamente à temperatura ambiente é tratada por borbulhamento de SO_2 gasoso. Uma vez obtida uma solução saturada (aproximadamente 10 g por 100 mL), a solução é tratada com cloreto de cobre(II) (4 g) em água (5 mL). A mistura resultante é deixada em repouso para dar uma solução verde.

3b) *N*-[4-metil-5-(4-sulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida:

Cloreto de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzenossulfonilo (3a) (3,8 g, 11,5 mmol) é dissolvido em

dioxano (50 mL) com agitação. Adiciona-se carbonato de sódio (2,45 g, 23 mmol seguido por uma solução de amoníaco em dioxano (50 mL, 0,75 M). Após agitação durante 2 horas à temperatura ambiente adiciona-se éter dietílico (120 mL) e o precipitado sólido é removido por filtração. O sólido é agitado em tetra-hidrofurano (200 mL) e a mistura é depois filtrada através de material de filtração Celite™ para remover o material inorgânico. A remoção do solvente dá *N*-[4-metil-5-(4-sulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida.

Exemplo 4: *N*-[5-(4-amino-3-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Seguindo um procedimento geral para a cloração de anilinas (S. Mukhopadhyay, K. H. Chandnani, S. B. Chandalia, *Organic Process Research & Development*, 1999, 3, p. 196) peróxido de hidrogénio (solução a 27% em água, 5,1 mL, 40 mmol) é adicionado gota a gota durante 30 minutos a *N*-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-1-acetamida 1a (5,0 g, 20 mmol) com agitação em ácido acético (30 mL) e ácido clorídrico concentrado (6,7 mL) à temperatura ambiente. Quando a adição está completa, a mistura é vertida em água gelada e o pH ajustado para alcalino por adição de solução aquosa de hidróxido de sódio 4 M. A mistura é então extraída com acetato de etilo, seguido por diclorometano. Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO₄) e a mistura de produto é absorvida em sílica. A cromatografia em sílica eluindo com hexano-acetato de etilo (1:1) dá três fracções: A primeira fracção é identificada como *N*-[5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

(Exemplo 4a). MH⁺ (TOF, MS ES⁺) 316,1, 318,1, 320,1. A segunda fracção é identificado como o composto em epígrafe, N-[5-(4-amino-3-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 4b). MH⁺ (AP⁺): 282, 284 (3:1). A terceira fracção é material de partida que não reagiu (Exemplo 1a).

Exemplos 5 a 8

Estes produtos são obtidos numa sequência de dois passos a partir das anilinas correspondentes (4a, 4b, 7a, 8a) seguindo condições análogas às descritas para a conversão de N-[5-(4-aminofenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 1a) na correspondente sulfonamida (Exemplo 3b).

Exemplo 5: N-[5-(3-Cloro-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Utilizando N-[5-(4-amino-3-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 4b) dá o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja. MH⁺.(TOF, MS ES⁺) 345,9, 347,9

Exemplos 6: N-[5-(3,5-Dicloro-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Utilizando N-[5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 4a) dá o produto como um sólido cristalino branco. MH⁺ (TOF, MS ES⁺) 380,0, 382,0, 384,0

Exemplo 7: N-[5-(3-Bromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

7a) N-[5-(4-amino-3-bromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Adiciona-se NBS (2,52 g, 14,7 mmol) a uma solução com agitação de N-[5-(4-amino-fenil)-4-metiltiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 1a) (3,5 g, 14,7 mmol) em sulfóxido de dimetilo seco (50 mL) a 10°C. Após 10 minutos, a solução é diluída com água (200 mL) e o precipitado resultante é removido por filtração. A cristalização de acetato de etilo-metanol dá o composto em epígrafe. MH⁺ (TOF, MS ES⁺): 325,9, 328,9

7b) N-[5-(3-Bromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

O composto em epígrafe é obtido a partir de N-[5-(4-amino-3-bromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 7a) para dar um sólido creme. MH⁺ (TOF, MS ES⁺) 390,1, 391,1,

Exemplo 8: N-[5-(3,5-Dibromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

8a) N-[5-(4-Amino-3,5-dibromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Adiciona-se bromo (0,083 mL, 1,6 mmol) gota a

gota durante 10 minutos a uma solução com agitação de *N*-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 1a) (0,20 g, 0,81 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL). Quando a adição está completa a mistura é diluída com solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio (30 mL) e extraída com diclorometano (2 x 30 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO₄), filtrados e o solvente removido para dar um sólido escuro. A cristalização de metanol-diclorometano dá o composto em epígrafe. MH⁺ (TOF, MS ES⁺): 403,7, 405,6, 407,6

8b) *N*-[5-(3,5-Dibromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Utilizando *N*-[5-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (8) dá o composto em epígrafe. MH⁺ (TOF, MS ES⁺): 467,8, 469,8, 471,8

Exemplo 9: Ácido 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2,6-dibromo-benzenossulfónico:

Este composto é obtido como um componente minoritário na preparação do exemplo 5 a partir de *N*-[5-(4-amino-3-bromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida; a mistura do produto em bruto obtida na preparação do exemplo 8 é filtrada através de material de filtração Celite™ lavando com tetra-hidrofurano para dar *N*-[5-(3,5-dibromo-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (8). A lavagem do material de filtração Celite™ com etanol dá então o composto em epígrafe. M-H⁺ (AP⁻) 466,7, 468,6, 470,6

Exemplo 10: N-[4-Metil-5-(4-metilsulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida:

Cloreto de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzenossulfonilo (Exemplo 3a) (0,05 g, 0,15 mmol) é dissolvido em dioxano (1 mL). A solução é tratada com carbonato de sódio aquoso 2 M (0,15 mL, 0,24 mmol) seguida pela adição de uma solução a 33% de metilamina em etanol (0,08 mL, 0,6 mmol). A mistura reaccional é agitada de um dia para o outro. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é purificado por LC preparativa-MS *i.e.* cromatografia líquida-espectrometria de massa, para dar N-[4-metil-5-(4-metilsulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida. MH⁺ (ESMS): 326,1

Exemplos 11 a 16

Estes compostos, nomeadamente N-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (p.f. 279-281°C), N-[5-(4-etilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, N-[5-(4-ciclopropilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, N-{5-[4-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, N-{5-[4-(2-ciano-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida e N-{5-[4-(2-metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida respectivamente, são preparadas de um modo análogo ao do Exemplo 10, por reacção da amina apropriada com cloreto de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzenossulfonilo (3a).

Exemplo 17: N-[5-(4-Metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

17a) N-(4-metil-tiazol-2-il)-acetamida:

2-Amino-4-metiltiazole (10,0 g, 87,6 mmol) é dissolvido em piridina seca (75 mL) à temperatura ambiente. Esta solução é então tratada gota a gota com cloreto de acetilo (6,3 mL, 87,6 mmol). Após 2 horas, a mistura reaccional é vertida em água (1000 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 200 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL), secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é dissolvido em tolueno (200 mL), seguido pela remoção do solvente em vácuo. O sólido assim obtido é seco em vácuo para dar o composto em epígrafe.

17b) N-(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida:

N-(4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (Exemplo 17a) (4,0 g, 25,6 mmol) é dissolvida em ácido acético glacial (100 mL) à temperatura ambiente. Esta solução é então tratada em porções com N-bromossuccinimida (4,6 g, 25,6 mmol). Após 48 horas, a mistura reaccional é vertida em água (1000 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (200 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200

mL), secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é dissolvido em tolueno (100 mL), seguido pela remoção do solvente em vácuo. Isto é repetido mais duas vezes e o sólido resultante é seco em vácuo a 40°C para dar *N*-(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida.

17c) *N*-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

N-(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (Exemplo 17b) (0,1 g, 0,43 mmol) é dissolvida em DME (2 mL) à temperatura ambiente. Esta solução é tratada com ácido [(4-metilsulfonil)fenil]borônico (0,172 g, 0,86 mmol), seguido por solução aquosa de Na_2CO_3 2 M (0,63 mL, 1,29 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,03 g, 0,043 mmol). A mistura é depois aquecida a 80°C durante 4 horas. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é purificado por LCMS preparativa para dar *N*-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida. MH^+ (ESMS): 311,0, p.f. $251-253^\circ\text{C}$

Exemplos 18 a 23

Estes compostos, nomeadamente *N*-[5-(4-acetil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-(4-hidroxifenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, *N*-[5-(3-ciano-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida e *N*-[4-metil-5-(3-tri-

fluorometilfenil)-tiazol-2-il]-acetamida, respectivamente, são preparados de uma maneira análoga a partir do ácido borónico apropriado seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 17.

Exemplo 24: Éster etílico do ácido {3-[S-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-acético:

24a) 4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-*N,N*-dimetil-benzenossulfonamida:

Adiciona-se ácido clorídrico concentrado (15 mL) a uma suspensão com agitação de *N*-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (exemplo 11) (6,26 g, 18,5 mmol) em etanol (120 mL). A reacção é aquecida a 85°C até que não permaneça material de partida (4 horas). A reacção é deixada arrefecer e o solvente removido para dar o sal cloridrato como um sólido amarelo. Adiciona-se hidróxido de sódio aquoso (4 M) e a mistura é agitada vigorosamente durante 30 minutos antes da extracção com clorofórmio seguido por acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO₄), filtrados e o solvente é removido para dar o composto em epígrafe. MH⁺ (TOF, MS, ES⁺): 427,3

24b) Éster etílico do ácido {3-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-acético:

4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-*N,N*-dimetil-ben-

zenossulfonamida (Exemplo 24a) (0,083 g, 0,28 mmol) e isocianatoacetato de etilo (0,05 mL, 0,34 mmol) são agitados em dimetilformamida a 100°C durante 3 horas. A mistura é então partilhada entre ácido clorídrico aquoso 1 M e acetato de etilo. O extracto orgânico é lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO₄ e o solvente removido em vácuo. A purificação por HPLC preparativa dá o composto em epígrafe. MH⁺ (TOF, MS, ES⁺): 441,4

Exemplo 25: Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico:

Utilizando 4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-N,N-dimetil-benzenossulfonamida (Exemplo 24a) (0,083 g, 0,28 mmol) e substituindo isocianatoacetato de etilo com 3-isocianatopropionato de etilo (0,05 mL, 0,34 mmol) na reacção acima dá o composto em epígrafe.

Exemplo 26: 4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-2,6-dicloro-benzenossulfonamida:

Uma solução de N-[5-(3,5-dicloro-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 6) (0,70 g, 1,84 mmol) em ácido clorídrico aquoso (5 M, 10 mL) e etanol (20 mL) é aquecida a refluxo durante 90 minutos. Quando fria, a mistura é concentrada para remover o etanol e a solução aquosa é levada a pH 9 por adição de hidróxido de sódio aquoso (4 M). O produto é extraído com n-butanol (50

mL) e o extracto orgânico é seco sobre MgSO_4 . A remoção do solvente seguida por cromatografia em sílica (eluindo com acetato de etilo-hexano, 2:1 aumentando para 4:1) dá o composto em epígrafe. MH^+ (MS, AP^+): 337,8, 339,5

Exemplo 27: 2,6-Dicloro-4-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-benzenossulfonamida

Adiciona-se isocianato de etilo (0,015 mL, 0,19 mmol) a uma solução com agitação de 4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-2,6-dicloro-benzenossulfonamida (Exemplo 26) (0,043 g, 0,127 mmol) em dimetilformamida seca (1,0 mL) sob árgon. Depois de se aquecer a 85°C durante 3 horas adiciona-se mais isocianato de etilo (0,015 mL, 0,19 mmol) e o aquecimento é continuado durante mais uma hora. A reacção é concentrada em vácuo e o produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com acetato de etilo-hexano (1:1 aumentando para 4:1) para dar o composto em epígrafe. MH^+ (TOF, MS, ES^+): 408,9, 410,9, 412,8

Exemplo 28: 5-[2-(3-Etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenossulfonamida

28a) N-[5-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

4-Metoxifenilacetona (10 g, 60,9 mmol), N-acetil-tio-ureia (7,2 g, 60,9 mmol) e iodo (15,46 g, 60,9 mmol) em piridina (50 mL) são agitados a 70°C durante 16 horas. A

mistura é concentrada e o resíduo é purificado por cromatografia em sílica com iso-hexano-acetato de etilo (1:1) para dar o composto em epígrafe.

28b) 5-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Uma solução de ácido clorídrico HCl concentrado (20 mL) em água (30 mL) é adicionada a *N*-[5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 28a) (2 g, 7,63 mmol) em etanol. Após 5 horas a refluxo, a reação é vertida em água (600 mL) e o pH é ajustado para 9/10 com NaOH 2,5 M. A camada aquosa é então extraída com acetato de etilo (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para se obter 5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina.

28c) 1-Etil-3-[5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]ureia:

Adiciona-se isocianato de etilo (1,2 mL, 14,18 mmol) a 5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 28b) (1,56 g, 7,09 mmol) em dioxano (100 mL). Após 5 horas a 85°C, a mistura reaccional é concentrada para dar 1-etil-3-[5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]ureia como um sólido castanho.

28d) Cloreto de 5-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenossulfonilo:

Uma suspensão de 1-etil-3-[5-(4-metoxi-fenil)-4-

metil-tiazol-2-il]ureia (Exemplo 28c) (1,0 g, 3,44 mmol) em diclorometano (15 mL) é adicionada em porções a ácido clorossulfônico (25 mL, excesso) arrefecido a -10°C . A temperatura é mantida abaixo de 0°C durante a adição. A mistura reaccional é deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura reaccional é cuidadosamente vertida sobre gelo (2 litros). Uma vez fundido o gelo, a camada aquosa é extraída com diclorometano (DCM) (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas para dar cloreto de 5-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi benzenossulfonilo.

28e) 5-[2-(3-Etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenossulfonamida:

A uma solução com agitação de cloreto de 5-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxibenzenossulfonilo (Exemplo 28d) (0,2 g, 0,514 mmol) em dioxano (10 mL) adiciona-se Na_2CO_3 2 M (0,515 mL) seguido por NH_3 0,5 M em dioxano (2,06 mL). Após 2 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional é vertida em água (200 mL) e depois extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas para dar 5-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxi-benzenossulfonamida como um pó amarelo.

Exemplo 29: 5-(2-(3-Etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-benzenossulfonamida

A cloreto de 5-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-2-metoxibenzenossulfonilo (Exemplo 28d) (0,2 g, 0,514 mmol) em dioxano (10 mL) adiciona-se Na₂CO₃ 2 M (0,515 mL) seguido por etanolamina (0,031 mL, 0,514 mmol). Após 2 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional é vertida em água (150 mL)/acetato de etilo (50 mL) e sonicada. As camadas são separadas, em seguida a camada aquosa é extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar um óleo pegajoso que é dissolvido numa quantidade mínima de DCM/metanol e seco a pressão reduzida para dar 5-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxibenzenossulfonamida como uma espuma amarela.

Exemplo 30: N-[5-(4-Metoxi-3-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

30a) 2-Metoxi-5-(2-oxo-propil)-benzeno-sulfonamida:

Adiciona-se 4-metoxifenilacetona (5 g, 30 mmol) gota a gota a ácido clorossulfônico (14,25 mL, 0,21 mol) a abaixo de 0°C e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é vertida sobre gelo moído e extraída com acetato de etilo. A camada de acetato de etilo

é lavada com água e seca sobre Na₂SO₄. Após a remoção do solvente, o resíduo é dissolvido em tetra-hidrofurano (50 mL) e adiciona-se amônia concentrada (8 mL) gota a gota. A mistura é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada. Ao resíduo adiciona-se água, os precipitados são recolhidos por filtração e recristalizados de metanol para dar o composto em epígrafe.

30b) 5-(1-Bromo-2-oxo-propil)-2-metoxi-benzeno-sulfonamida:

2-Metoxi-5-(2-oxo-propil)-benzenossulfonamida
(Exemplo 30a) (0,5 g, 2,05 mmol) em THF seco (15 mL) é adicionada gota a gota a uma solução de perbrometo de 2-carboxietiltrifenilfosfônio (1,24 g, 2,15 mmol) em THF seco (10 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, filtrada e depois concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica com hexano-acetato de etilo (1:1) para dar o composto em epígrafe.

30c) *N*-[5-(4-Metoxi-3-sulfamoiil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

5-(1-Bromo-2-oxo-propil)-2-metoxi-benzeno-sulfo-namida (Exemplo 30b) (0,2 g, 0,64 mmol) e *N*-acetiltioureia (0,075 g, 0,64 mmol) em etanol (3 mL) são agitadas a 70°C durante 4 horas. A mistura é concentrada e o resíduo é recristalizado de etanol para dar um sólido esbranquiçado.
MH⁺ (ESMS): P.f. 341,9°C

Exemplo 31: N-{5-[3-(2-Dimetilamino-etil-sulfamoil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida:

31a) N-[5-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

4-Metoxifenilacetona (10 g, 60,9 mmol), N-acetil-tiourea (7,2 g, 60,9 mmol), iodo (15,46 g, 60,9 mmol) em piridina (50 mL) são agitados a 70°C durante 16 horas. A mistura é concentrada e o resíduo é purificado por cromatografia em sílica com hexano-acetato de etilo (1:1) para dar o composto em epígrafe.

31b) N-{5-[3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida:

A N-[5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 28a) (0,0947 g, 0,361 mmol) adiciona-se a 0°C ácido clorossulfônico (3 mL) seguido por diclorometano (1 mL). A mistura reaccional é agitada abaixo de 0°C durante 2 horas e depois vertida sobre gelo moído e extraída com diclorometano (3 x 5 mL). As camadas orgânicas são combinadas e secas sobre MgSO₄. O solvente é removido para dar cloreto de 5-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metoxi-benzenossulfonilo, que é dissolvido em dioxano (2 mL). A esta solução adiciona-se N,N-dimetiletilenodiamina (0,0636 g, 0,72 mmol) e Na₂CO₃ 2 M (0,5 mL). A mistura

reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é concentrada e o resíduo é retomado em água (2 mL) e extraído com diclorometano (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO_4 . Após filtração o solvente é removido em vácuo para dar o composto em epígrafe que é seco de um dia para o outro em estufa de vácuo a 25°C. MH^+ (ESMS): P.f. 413,0°C.

Exemplos 32 a 40

Estes compostos nomeadamente *N*-{5-[4-metoxi-3-(2-metoxi-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazino-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[3-(3-dimetilamino-propilsulfamoil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida e *N*-{5-[3-(2-hidrox-etilsulfamoil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, respectivamente, são preparadas por substituição de *N,N*-dimetiletilenodiamina pela amina apropriada no procedimento descrito acima para a preparação de *N*-{5-[3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida (Exemplo 31b) para se obter os compostos em epígrafe.

Exemplo 41: N-[5-(3-Metanossulfonil-4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

41a) Cloreto de 5-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metoxi-benzenossulfonilo:

A ácido clorossulfônico (25 mL, excesso), arrefecido a -10°C adiciona-se em porções uma suspensão de N-[5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 31a) (1,0 g, 3,8 mmol) em DCM (10 mL). A temperatura é mantida abaixo de 0°C durante a adição. A mistura reacional é deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura reaccional é cuidadosamente vertida sobre gelo (500 mL). Uma vez fundido o gelo, a fase aquosa é extraída com DCM (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 mL), secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar cloreto de 5-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metoxibenzenossulfonilo.

41b) N-[5-(3-Metanossulfonil-4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

A uma solução com agitação de sulfito de sódio (1,05 g, 8,31 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio (0,71 g, 8,31 mmol) em água (10 mL) a 70°C adiciona-se uma solução de cloreto de 5-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-2-metoxi-benzenossulfonilo (Exemplo 41a) (1,5 g, 4,16 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL). Após 30 minutos, a mistura reac-

cional é concentrada para dar o intermediário sulfinato de sódio como um sólido esbranquiçado. Ao intermediário sulfinato (0,5 g, 1,43 mmol) em DMF (10 mL) adiciona-se iodometano (0,09 mL, 1,43 mmol). Após 2 horas a 40°C, a mistura reaccional é vertida em água (250 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar *N*-[5-(3-metanossulfonil-4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida.

Exemplos 42 a 44

Estes compostos, nomeadamente *N*-{5-[3-(2-hidroxi-etanossulfonil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[3-(3-hidroxi-propano-1-sulfonil)-4-metoxi-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida e *N*-[5-(3-ciano-metanossulfonil-4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, respectivamente, são sintetizados seguindo o mesmo procedimento que 41, substituindo iodeto de metilo no procedimento referido pelo iodeto de alquilo apropriado.

Exemplo 45: *N*-[5-(3-Metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 49b) é convertida na anilina utilizando o procedimento descrito no Exemplo 1a e este material é convertido no composto em epígrafe seguindo o procedimento descrito no Exemplo 41b.

Exemplo 46: N-[5-(3-Cianometanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (49b) é convertida na anilina utilizando o procedimento descrito no Exemplo 1a e este material é convertido no composto em epígrafe seguindo o procedimento descrito no Exemplo 41b, substituindo iodeto de metilo neste procedimento por iodoacetonitrilo.

Exemplos 47: N-[5-(4-Fluoro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

47a) Cloreto de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil)-benzenossulfonilo:

A ácido clorossulfônico (25 mL, excesso) arrefecido a -10°C adiciona-se gota a gota 4-fluorofenil acetona (1,0 g, 6,57 mmol). A temperatura é mantida abaixo de 0°C durante a adição. A mistura reaccional é depois deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional é cuidadosamente vertida sobre gelo (1500 mL). Uma vez fundido o gelo, a camada aquosa é extraída com DCM (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

47b) 1-(4-Fluoro-3-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona:

A uma solução com agitação de sulfito de sódio (0,5 g, 3,99 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio (0,34 g, 3,99 mmol) em água (10 mL) a 70°C é adicionada uma solução de cloreto de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil)-benzenossulfonilo (Exemplo 47a) (0,5 g, 1,99 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL). Após 1 hora, a mistura reaccional é concentrada para dar o intermediário sulfinato. Ao intermediário sulfinato (0,47 g, 1,97 mmol) em DMF (20 mL) adiciona-se iodometano (0,12 mL, 1,97 mmol). Após 1 hora a 40°C, a mistura reaccional é vertida em água (400 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo é deixado de um dia para o outro na estufa de vácuo para dar o composto em epígrafe como um óleo viscoso.

47c) 1-Bromo-1-(4-fluoro-3-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona:

A 1-(4-fluoro-3-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona (Exemplo 47b) (0,23 g, 1 mmol) em THF seco (5 mL) adiciona-se em atmosfera inerte e gota a gota uma solução de tribrometo de carboxietiltrifenilfosfônio (0,6 g, 1,05 mmol). Após 2,5 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional é filtrada, depois concentrada para dar um óleo cor de laranja viscoso, que é purificado por cromatografia

eluindo com iso-hexano-acetato de etilo (4:1, depois 2:1) para dar o composto em epígrafe.

47d) *N*-[5-(4-Fluoro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Uma mistura de 1-bromo-1-(4-fluoro-3-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona (Exemplo 47c) (0,17 g, 0,55 mmol) e *N*-acetiltio-ureia (0,065 g, 0,55 mmol) em etanol é aquecida a 70°C durante 3 horas e depois à temperatura ambiente durante dois dias. A mistura reaccional é vertida em água (200 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar um sólido viscoso. Este sólido numa quantidade mínima de acetato de etilo é sonificado para dar uma suspensão que é depois aquecida até todo o sólido estar dissolvido, e depois deixado arrefecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O sólido cristalino branco é separado por filtração para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 48: *N*-[5-(4-Cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

O composto em epígrafe é preparado seguindo a mesma via que *N*-[5-(4-fluoro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 47) substituindo a 4-fluorofenil acetona por 4-clorofenil acetona.

Exemplo 49: N-[4-Metil-5-(3-sulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida

49a) 1-Bromo-1-(3-nitro-fenil)-propan-2-ona:

Uma solução com agitação de 3-nitrofenilacetona (0,5 g, 13,9 mmol) em THF (10 mL) à temperatura ambiente é tratada com perbrometo bromidrato de piridina suportado em polímero (1,4 g, 2 mmol Br₃-/g). A mistura reaccional é agitada de um dia para o outro, depois filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica com iso-hexano-acetato de etilo (6:1) para dar o composto em epígrafe.

49b) N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida:

Uma mistura de 1-bromo-1-(3-nitro-fenil)-propan-2-ona (Exemplo 49a) (0,5 g, 1,94 mmol) e N-acetiltio-ureia (0,23 g, 1,94 mmol) em etanol (10 mL) é agitada a 70°C durante 2 horas. Após arrefecimento da reacção até à temperatura ambiente, o produto precipitado é removido por filtração e seco em vácuo para dar o composto em epígrafe (0,28 g).

49c) N-[4-Metil-5-(3-sulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida:

N-[4-Metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-aceta-

mida (Exemplo 49b) é convertida na anilina utilizando o procedimento descrito no Exemplo 1a e este material é convertido na correspondente sulfonamida seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3.

Exemplos 50 a 54

Estes compostos, nomeadamente *N*-{4-metil-5-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[3-(3-dimetilamino-propilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{4-metil-5-[3-(3-morfolin-4-il-propilsulfamoil)-fenil]-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[3-(3-metoxi-propilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida e *N*-{5-[3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, respectivamente, são preparados como descrito para o Exemplo 49 substituindo amoníaco na reacção final pela amina apropriada.

Exemplo 55: *N*-(3-Dimetilamino-propil)-3-[2-(3-etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]benzenossulfonamida

O composto em epígrafe foi preparado a partir do Exemplo 51 utilizando condições de hidrólise descritas no Exemplo 26 seguidas por reacção com isocianato de etilo como descrito no Exemplo 27.

Exemplo 56: *N*-[5-(4-Fluoro-3-sulfamoil-fenil-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida

O composto em epígrafe é preparado a partir de 4-

fluorofenil acetona através de cloreto de 2-fluoro-5-(2-oxo-propil)-benzenossulfonilo (Exemplo 47a) após uma sequência de reacções idênticos utilizadas para a síntese de *N*-[5-(4-metoxi-3-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 30) a partir de 4-metoxifenil acetona.

Exemplo 57: *N*-[5-(4-Cloro-3-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

A substituição de 4-fluorofenil acetona por 4-clorofenil acetona no procedimento acima (Exemplo 56) dá o composto em epígrafe.

Exemplo 58: 5-(4-Metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Cloreto de 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzenossulfonilo (Exemplo 3a) (0,5 g, 1,5 mmol) em dioxano (2 mL) é adicionado gota a gota a uma solução com agitação de sulfito de sódio (0,378 g, 3,0 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio (0,252 g, 3,0 mmol) em água a 75°C. Após 1 hora a 75°C, adiciona-se ácido bromoacético (0,417 g, 3,0 mmol) e o aquecimento é continuado durante 1 hora a 100°C. Adiciona-se então hidróxido de sódio (0,24 g, 6,0 mmol) em água (0,25 mL) e a mistura é aquecida com agitação a 91°C durante 16 horas. A mistura reaccional é deixada arrefecer, diluída com água (100 mL) e extraída com diclorometano (3 x 75 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (75 mL), secos

(MgSO₄), filtrados e o solvente removido para dar o composto em epígrafe. MH+ 268,9.

Exemplo 59: 1-Etil-3-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia:

Adiciona-se isocianato de etilo (0,09 mL, 1,1 mmol) a uma solução com agitação de 5-(4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 58) (0,10 g, 0,37 mmol) em dimetilformamida (1,0 mL). A mistura é aquecida a 85°C durante 90 minutos, seguindo-se a remoção do solvente. O resíduo é cristalizado de acetato de etilo-metanol para dar o composto em epígrafe. MH+ 340,0.

Ex. 60: Éster etílico do ácido [3-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-acético

A substituição de isocianato de etilo no Exemplo 59 por isocianoacetato de etilo dá o composto em epígrafe como um sólido branco. MH+ 398

Exemplo 61: Ácido (3-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-acético:

Hidróxido de sódio aquoso (2 M, 0,5 mL) é adicionado a uma solução com agitação de éster etílico do ácido {3-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-acético (Exemplo 60) (0,14 g, 0,00035 mmol) em metanol (2 mL). Após agitação à temperatura ambiente

durante 18 horas, o solvente é removido e adiciona-se ácido clorídrico diluído. O sólido amarelo resultante é removido por filtração e recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe. MH+ 370,0

Exemplo 62: Ácido 3-{3-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico:

A substituição de isocianato de etilo no Exemplo 59 por 3-isocianatopropionato de etilo dá éster etílico do ácido {3-[5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico como um sólido branco. Este é tratado com hidróxido de sódio aquoso durante 18 horas como descrito no Exemplo 61 para dar o composto em epígrafe como um sólido branco. MH+ 384,0

Exemplo 63: N-[5-(3-Bromo-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

N-[5-(4-amino-3-bromo-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 7a) (1,0 g, 3,07 mmol) é convertida no correspondente cloreto de sulfonilo pelo procedimento descrito para a conversão de anilina (Exemplo 1a) no cloreto de sulfonilo (Exemplo 3a). Uma amostra deste cloreto de sulfonilo em bruto (1,0 g, 2,4 mmol) é dissolvida em dioxano (5 mL) e a solução resultante é adicionada a uma solução com agitação de sulfito de sódio (0,615 g, 4,9 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio (0,41 g; 4,9 mmol) em água (5 mL) a 75°C. Após 1 hora a 75°C

adiciona-se ácido bromoacético (0,679 g, 4,9 mmol). A reacção é agitada durante mais 6 horas a 75°C. Quando fria a mistura é diluída com água (200 mL) e extraída com diclorometano (3 x 100 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), secos (MgSO₄) e o solvente removido. A purificação por cromatografia em sílica (EtOAc) dá o composto em epígrafe.

Exemplo 64: N-[5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

64a) 3-Fluoro-4-metanossulfonil-benzaldeído:

Sal de sódio do ácido metano sulfínico (20,1 g, 200 mmol) é adicionado a uma solução com agitação de 3,4-difluorobenzaldeído (22,5 g, 158 mmol) em DMSO seco (200 mL) a 75°C. Após 2 horas a reacção é vertida em água gelada (200 mL). O precipitado é filtrado, lavado com água e dissolvido em clorofórmio (400 mL). O extracto orgânico é lavado com água (2 x 200 mL), seco sobre MgSO₄, filtrado e o solvente é removido para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

64b) 2-Fluoro-1-metanossulfonil-4-(2-nitro-propenil)-benzeno:

Uma mistura com agitação de 3-fluoro-4-metanossulfonil-benzaldeído (Exemplo 64a) (24 g, 0,119 mol),

nitroetano (70 mL, 0,97 mol) e acetato de amónio (2,75 g, 35 mmol) é aquecida a refluxo sob árgon durante 24 horas. A mistura é concentrada para dar um óleo que é dissolvido em clorofórmio (200 mL) e lavado com água (2 x 200 mL), seguida por solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL). O extracto orgânico é seco (MgSO_4), filtrado e o solvente removido para dar o produto como um óleo cor de laranja. Este foi utilizado imediatamente no passo seguinte.

64c) 1-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona:

Adiciona-se pó de ferro (25 g, 0,45 mol) a uma mistura com agitação de 2-fluoro-1-metanossulfonil-4-(2-nitro-propenil)-benzeno preparado de fresco (Exemplo 64b) (29 g, 0,112 mol) em THF (50 mL). Adiciona-se água (110 mL) e a mistura é aquecida a 60°C. Adiciona-se ácido clorídrico concentrado (50 mL) lentamente durante 1 hora a 60-90°C. A reacção é então agitada a 100°C durante 20 horas e depois diluída com água fria (500 mL) e filtrada através de material de filtração Celite™ lavando com clorofórmio (500 mL). O extracto orgânico é lavado com água (200 mL) seguido por solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL). Após secagem (MgSO_4), a mistura é absorvida em sílica e purificada por cromatografia, eluindo com hexano-acetato de etilo (1:1) para dar o composto em epígrafe.

64d) *N*-[5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

1-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona (Exemplo 64c) (1,0 g, 4,34 mmol) é dissolvida em dioxano (35 mL) e a solução é arrefecida a 10°C altura em que a mistura é semi-congelada. Adiciona-se bromo (0,067 mL, 1,2 mmol, 0,3 eq.) lentamente e a mistura é agitada durante mais 15 minutos num estado semi-congelado. A mistura é então deixada aquecer até à temperatura ambiente e o solvente é removido para dar um óleo castanho contendo material de partida e 1-bromo-1-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona. Este material é dissolvido em etanol (30 mL) e adiciona-se *N*-acetiltio-ureia (0,369 g, 3,1 mmol) numa porção. A mistura é agitada a 60°C durante 30 minutos e depois deixada arrefecer com o que o produto cristalizou. A filtração dá o composto em epígrafe como um sólido branco.

Ex. 65: *N*-[5-[4-Metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao da *N*-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) por substituição de 3,4-difluorobenzaldeído por 3-fluor-4-trifluorometilbenzaldeído.

Exemplo 66: N-[5-(3-Cloro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao da N-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) por substituição de 3,4-difluorobenzaldeído por 3,4-diclorobenzaldeído.

Exemplo 67: N-{5-[4-Metanossulfonil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida

Uma mistura com agitação de N-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) (0,05 g, 0,15 mmol) e 1-metilpiperazina (0,1 mL, 0,9 mmol) em DMSO seco (1 mL) é aquecida sob árgon a 115°C durante 1 hora. O solvente é removido e adiciona-se água (30 mL). O produto é extraído com acetato de etilo (2 x 30 mL) e os extractos orgânicos combinados são lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) e secos (MgSO₄). A remoção do solvente e trituração com éter etílico dá o composto em epígrafe como um sólido amarelo.

Exemplos 68 a 71

Estes compostos, N-(5-{3-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-4-metanossulfonil-fenil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida, N-{5-[3-(3-dimetilamino-propilamino)-4-metanossulfonil-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida,

sulfonil-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[3-(2-dietilamino-etil-amino)-4-metanossulfonil-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida e *N*-(5-{3-[(2-dietil-amino-etil)-metil-amino]-4-metanossulfonil-fenil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida respectivamente, são preparados pelo mesmo procedimento que o Exemplo 67, substituindo 1-metilpiperazina neste exemplo pela amina apropriada.

Referência - Exemplo 72: 5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Este material é preparado a partir de *N*-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) utilizando condições de hidrólise descritas no Exemplo 26.

Exemplo 73: 1-Etil-3-[5-(3-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia

Uma mistura de 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (0,40 g, 1,4 mmol) e isocianato de etilo (0,121 mL, 1,5 mmol) em DMF seca (3 mL) é aquecida a 85°C durante 1 hora. O solvente é removido e o produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com hexano-acetato de etilo (1:1) para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 74: Ácido 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzóico:

74a) Ácido 3-(1-bromo-2-oxo-propil)-benzóico:

Uma solução com agitação de ácido 4-(2-oxopropil)benzóico (1,0 g, 5,6 mmol) em THF (30 mL) à temperatura ambiente é tratada com perbrometo bromidrato de piridina suportado em polímero (2,8 g, 2 mmol de Br₃-/g). Após 3 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional é filtrada através de material de filtração Celite™ e o solvente removido em vácuo para dar o composto em epígrafe.

74b) Ácido 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzóico:

Uma mistura de ácido 3-(1-bromo-2-oxo-propil)-benzóico (1,4 g, 5,4 mmol) e *N*-acetiltio-ureia (0,64 g, 5,4 mmol) em etanol é agitada a 70°C durante 2 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente. O produto precipitado é removido por e seco em vácuo para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 75: 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-benzamida:

A ácido 4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-benzóico (Exemplo 74b) (0,1 g, 0,36 mmol) em DMF (1 mL) adiciona-se HATU (0,14 g, 0,36 mmol) seguido por DIPEA

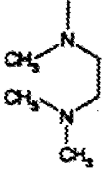
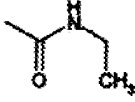
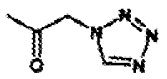
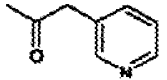
(0,07 mL, 0,36 mmol) e etanolamina (0,022 mL, 0,36 mmol). Após 5 horas, a mistura reaccional é filtrada e o produto precipitado é lavado com etanol e seco em vácuo para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 76: 4-(2-Acetilamino-4-metil-tiazol-5-il)-N-(2-ciano-etil)-benzamida:

O composto em epígrafe é preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 75 substituindo a etanolamina por 3-aminopropionitrilo.

Os agentes da invenção também incluem compostos de fórmula XIX, em que R^a, R^b, R^c e R¹ são como indicado na Tabela 2 a seguir, estando o método de preparação aqui descrito adiante. A tabela também mostra os dados de espectrometria de massa (MH⁺). Os exemplos estão em forma livre.

TABELA 2, i.e. Compostos para utilização em associações

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
77			H		440,1
78		H	H		378,9
79		H	H		388,0

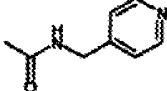
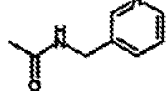
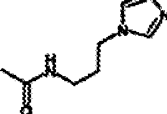
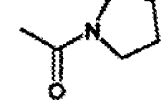
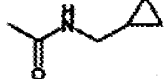
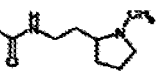
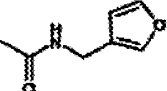
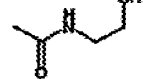
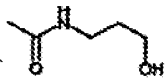
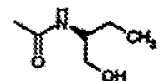
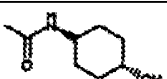
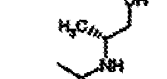
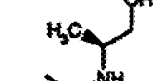
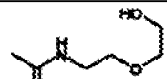
(continuação)

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
80			H		377,0
81			H		378,0
82		H	H		388,0
83	Cl		H	H	303,0
84			H		391,0
85			H		391,0
86			H		405,1
88		F	H		374,0
89		F	H		383,0
90			H		389,0
91		F	H		388,0
92		F	H		421,0
93		F	H		435,0
94		F	H		435,0

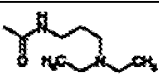
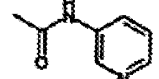
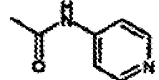
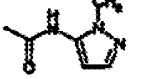
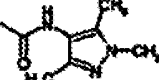
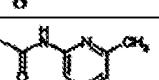
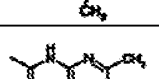
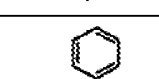
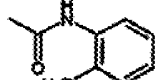
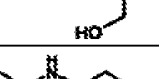
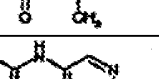
(continuação)

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
95		F	H		347,1
96		F	H		402,0
97	Cl		H		388,0
98	H		H		385,0
99	Cl		H		426,0
100	Cl				399,0
101	Cl		H		440,0
102	H	Cl	Cl		301,5
103			H		419,8
104			H		419,8
105	Cl		H		437,8
106	Cl		H		388,6
107	Cl		H		402,7
108	Cl		H		400,7
109	Cl		H		386,7

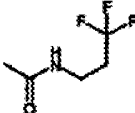
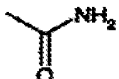
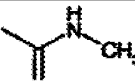
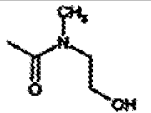
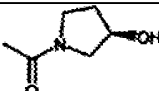
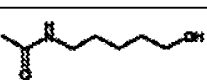
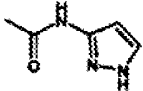
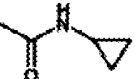
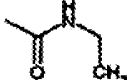
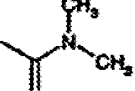
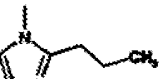
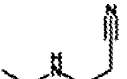
(continuação)

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
110	Cl		H		437,7
111	Cl		H		437,8
112	Cl		H		454,9
113	Cl		H		400,7
114	Cl		H		399,9
115	Cl		H		456,9
116	Cl		H		425,9
117	Cl		H		389,9
118	Cl		H		403,9
119	Cl		H		417,9
120	Cl		H		443,9
121	Cl		H		403,9
122	Cl		H		403,9
123	Cl		H		433,9

(continuação)

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
124	Cl		H		459,0
125	Cl		H		422,9
126	Cl		H		422,9
127	Cl		H		425,9
128	Cl		H		453,9
129	Cl		H		440,9
130	Cl		H		450,9
131	Cl		H		436,9
132	Cl		H		465,9
133	Cl		H		465,9
134	Cl		H		401,9
135	Cl		H		452,9
136	Cl		H		452,9

(continuação)

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
137	Cl		H		441,9
138	Cl		H		345,8
139	Cl		H		359,9
140	Cl		H		403,97
141	Cl		H		415,97
142	Cl		H		417,94
143	Cl		H		431,99
144	Cl		H		411,9
145	Cl		H		386,95
146	Cl		H		373,9
147	Cl		H		373,9
148			H	H	334,9
149			H	H	377,0
150			H		430,9

(continuação)

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
151			H		435,9
152			H		449,9
153			H		402,96
154			H		444,96
155			H		458,98
156	Cl		H		389,9

Preparação de Exemplos específicos

As abreviaturas utilizadas são como se segue: DCM é diclorometano, DIPEA é diisopropiletilamina, DME é dioxetano, HATU é hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, NBS é N-bromosuccinimida e THF é tetra-hidrofurano.

Exemplo 77: 1-(5-{3-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-4-metanossulfonil-fenil}-4-metil-tiazol-2-il)-3-etil-ureia

Uma mistura com agitação de 1-etil-3-[5-(3-fluo-

ro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia (Exemplo 73) (0,05 g, 0,14 mmol) e N,N,N'-trimetil-etilenodiamina (0,25 mL, 2,1 mmol) em DMSO seco (0,5 mL) é aquecida sob árgon a 120°C durante 2 horas. O solvente é removido em vácuo e o produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com etanol-trietilamina (98:1) para dar o composto em epígrafe. MH+: 440,1051

Ex. 78: N-[5-(4-Metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-tetrazol-1-il-acetamida

Adiciona-se 5-(4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 58) (0,08 g, 0,3 mmol) a uma solução de HATU (0,113 g, 0,3 mmol) e ácido 1-tetrazole acético (0,039 g, 0,31 mmol) em DCM. Adiciona-se então trietilamina (0,104 mL, 0,75 mmol) e a mistura reaccional é deixada com agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. O produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com metanol-DCM (96:4) para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 79: N-[5-(4-Metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-4-metil-tiazol-2-piridin-3-il-acetamida

Este composto é preparado como descrito no Exemplo 78, substituindo ácido 1-tetrazole acético por ácido 3-piridino acético.

Exemplo 82: N-[5-(4-Metanossulfonil-fenil-4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin-4-il-acetamida

Este composto é preparado como descrito no Exemplo 78, substituindo ácido 1-tetrazole acético por ácido 4-piridino acético

Ex. 80: N-[5-(3-Imidazol-1-il-4-metano-sulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Uma mistura com agitação de N-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) (0,1 g, 0,30 mmol), imidazole (0,069 g, 0,90 mmol) e carbonato de cézio (0,198 g, 0,60 mmol) em DMSO seco é aquecida sob argon a 140°C durante 2 horas. O solvente é removido e adiciona-se água (30 mL). O produto é extraído com acetato de etilo (2 x 30 mL) e os extractos orgânicos combinados são lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) e secos (MgSO₄). A remoção do solvente e trituração com metanol dá o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja. MH⁺: 377,9721

Exemplos 81, 84 a 87, 103 e 104

Os compostos, nomeadamente N-[5-(4-metanossulfonil-3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, N-[5-[4-metanossulfonil-3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, N-[5-[4-metanossulfonil-3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-

il}-acetamida, *N*-{5-[3-(2-etil-imidazol-1-il)-4-metanossulfonil-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[4-metanossulfonil-3-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida, *N*-{5-[4-metanossulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida e *N*-{5-[3-(2-isopropil-imidazol-1-il)-4-metanossulfonil-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida respectivamente, são preparados pelo mesmo procedimento que no Exemplo 80 substituindo 1-metilpiperazina neste exemplo pelo heterociclo azotado com um anel de 5 membros apropriado.

Referência - Exemplo 83: 5-(4-Cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Este composto é preparado por um procedimento análogo ao da *N*-[5-(4-cloro-3-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Ex.48) por substituição de *N*-acetiltio-ureia por tio-ureia.

Exemplo 88: 1-[5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxietil)-ureia

88a) 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-2-isocianato-4-metil-tiazole:

Adiciona-se 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) (1,74 mmol, 0,5 g) a acetonitrilo (15 mL) e trata-se com fosgênio (solução a 20% em tolueno, 6,99 mmol, 3,7 mL). A mistura reaccional é

aquecida a refluxo (85°C) durante 30 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente é removido em vácuo para dar 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-2-isocianato-4-metil-tiazole como um sólido cor de laranja.

88b) 1-[5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-etil)-ureia:

Dissolve-se 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-2-isocianato-4-metil-tiazole (88a) (0,58 mmol, 0,183 g) em dioxano (5 mL) e trata-se com 2-aminoetanol (0,64 mmol, 0,039 mL) sob árgon. A mistura reaccional é agitada e aquecida a 80°C durante 1 hora. O solvente é então removido e o resíduo dissolvido em EtOAc e lavado com água (2 x 20 mL) seguido por solução aquosa saturada de cloreto de sódio (20 mL) e seco sobre MgSO₄. Após filtração, o solvente é removido em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com acetato de etilo-metanol (9:1) para dar o composto em epígrafe.

Exemplos 89, 91 a 94 e 96

Estes compostos, nomeadamente 1-(2-ciano-etil)-3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia, 1-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-hidroxi-propil)-ureia, 1-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-2-ilmetil-ureia, 1-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-piridin-2-il-etil)-ureia, 1-[5-(3-

fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-piridin-3-il-etil)-ureia e 1-[5-(3-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(4-hidroxi-butil)-ureia respectivamente são preparados pelo mesmo procedimento que o Exemplo 88 substituindo 2-aminoetanol (parte 88b) neste exemplo pela amina apropriada.

Exemplos 97, 99 a 101 e 105 a 116

Os compostos, nomeadamente 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-propil-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-furan-2-ilmetil-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metano-sulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-cianoetil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-2-ilmetil-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-isopropil-ureia, 1-butil-3-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-ciclobutil-ureia, [5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido azetidino-1-carboxílico, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-4-ilmetil-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-3-ilmetil-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-imidazol-1-il-propil)-ureia, [5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido pirrolidino-

1-carboxílico, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-ciclopropilmetil-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-furan-3-ilmetil-ureia respectivamente são preparados pelo mesmo procedimento que o Exemplo 88 substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 83) e por substituição de 2-aminoetanol (part 88b) pela amina apropriada.

Exemplos 117 a 147

Os compostos, nomeadamente 1-[3-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-etil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-hidroxi-propil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-((S)-1-hidroximetil-propil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-dietilamino-propil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-3-il-ureia, 1-

[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-piridin-4-il-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(6-metil-piridin-2-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-urea, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3-hidroximetil-2-metil-fenil)-ureia, 1-((R)-sec-butil)-3-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(3,3,3-trifluoro-propil)-ureia, [5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-metil-ureia, 3-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1-metil-ureia, [5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidino-1-carboxílico, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(4-hidroxi-butil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(5-hidroxi-pentil)-ureia, 1-[5-(4-cloro-

3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-ciclopropil-ureia, 1-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-etil-ureia e 3-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-1,1-dimetil-ureia respectivamente, são preparados pelo mesmo procedimento que no Exemplo 88 substituindo 2-amino-etanol (parte 88b) neste exemplo pela amina apropriada e por substituição de dioxano por dimetil formamida.

Exemplo 90: N-[5-(3,4-Bis-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

Esta é isolada como um produto minoritário na síntese de N-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) quando excesso de sal de sódio do ácido metano sulfínico é adicionado no primeiro passo da síntese (64a). O aldeído resultante é convertido no composto em epígrafe pelo procedimento descrito nas partes 64b-d.

Exemplo 95: N-[5-(3,5-Difluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

O composto em epígrafe é feito por um procedimento análogo ao da N-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) substituindo 3,4-difluorobenzaldeído na parte 64a do procedimento por 3,4,5-trifluorobenzaldeído.

Exemplo 98: 3-[2-(3-Etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzenossulfonamida

98a) 1-Bromo-1-(3-nitro-fenil)-propan-2-ona:

Uma solução com agitação de 3-nitrofenilacetona (2,5 g, 14,0 mmol) em THF seco (50 mL) à temperatura ambiente é tratada com perbrometo bromidrato de piridina suportado num polímero (7,0 g, 14,0 mmol) e deixada com agitação de um dia para o outro. A mistura reaccional é então filtrada e o solvente removido em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica, eluindo com acetato de etilo-hexano 1:4 para dar o composto em epígrafe.

98b) 4-Metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-ilamina:

Uma solução com agitação de 1-bromo-1-(3-nitro-fenil)-propan-2-ona (98a) (2,4 g, 9,3 mmol) em etanol (20 mL) à temperatura ambiente é tratada com tioureia (0,71 g; 9,3 mmol). A mistura reaccional é aquecida a 70°C durante 10 minutos. O precipitado resultante é removido por filtração e seco em vácuo para dar o composto em epígrafe.

98c) 1-Etil-3-[4-metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-ureia:

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao do Exemplo 88, em primeiro lugar, substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (parte 88a) por 4-metil-5-(3-nitro-fenil)-

tiazol-2-ilamina e em segundo lugar substituindo de 2-aminoetanol por etilamina (parte 88b).

98d) 1-[5-(3-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-etil-ureia:

Uma solução com agitação de 1-etil-3-[4-metil-5-(3-nitro-fenil)-tiazol-2-il]-ureia (98c) (0,55 g, 1,8 mmol) em THF (25 mL) e EtOAc (50 mL) sob árgon é tratada com paládio a 10% sobre carvão (1,0 g). A mistura reaccional foi colocada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 2 horas. A mistura foi então filtrada através de material de filtração Celite™ e o solvente removido em vácuo para dar o composto em epígrafe.

98e) 3-[2-(3-Etil-ureído)-4-metil-tiazol-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzenossulfonamida:

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao da N-[4-metil-5-(4-sulfamoil-fenil)-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 3) substituindo N-[5-(4-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il] acetamida por 1-[5-(3-amino-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-etil-ureia (parte 3a) e substituindo amoníaco por etanolamina (parte 3b).

Exemplo 102: N-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

O composto em epígrafe é preparado por um pro-

cedimento análogo ao da *N*-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64d) substituindo 1-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona por 1-(3,5-dicloro-fenil)-propan-2-ona.

Referência - Exemplo 148: 5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina

Uma solução com agitação de *N*-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 80) (0,80 g, 2,13 mmol) em etanol (15 mL) e HCl aquoso 7 M (20 mL) é aquecida a 90°C durante 2 horas. A solução é deixada a arrefecer, levada a pH 10 por adição de NaOH aquoso e extraída com *n*-butanol. O extracto orgânico é seco (MgSO₄), o solvente é removido e o resíduo é triturado com etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo.

Referência - Ex. 149: 5-[4-Metanossulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-ilamina

Este é preparado por um procedimento análogo ao Ex. 148, substituindo *N*-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (exemplo 4) com *N*-{5-[4-metanossulfonil-3-(2-propil-imidazol-1-il)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida (Ex. 103).

Exemplo 150: 1-(2-Ciano-etil)-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia

150a) [5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido imidazol-1-carboxílico:

Adiciona-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 0,137 g, 3,42 mmol) a uma suspensão com agitação de 5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (148) (1,04 g, 3,1 mmol) em dimetilformamida seca (10 mL) à temperatura ambiente sob árgon. Adiciona-se 1,1'-carbonildiimidazole (0,757 g, 4,67 mmol) e a suspensão com agitação é aquecida a 40°C durante 1 hora. A mistura reaccional é arrefecida e o sólido resultante filtrado e lavado com DCM e éter para dar o composto em epígrafe.

150b) 1-(2-Ciano-etil)-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia:

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que no exemplo 88, substituindo 2-aminoetanol (parte 88b) neste exemplo com 3-aminopropionitrilo e substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-2-isocianato-4-metil-tiazole (88a) por [5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido imidazol-1-carboxílico (150a)

Exemplos 151 a 155

Estes compostos, nomeadamente 1-(3-hidroxi-propil)-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia, 1-(4-hidroxi-butil)-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia, 1-ciano-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia, 1-(2-ciano-etil)-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-1-metil-ureia e 1-(2-ciano-etil)-1-etil-3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia respectivamente são preparados por um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 150 substituindo 3-aminopropionitrilo (parte 150b) nesse Exemplo com a amina apropriada.

Exemplo 156: N-{5-[4-Cloro-3-2-hidroxi-etilsulfamoil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-acetamida

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao da N-[5-(4-metoxi-3-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 30) substituindo 4-metoxifenil acetona (no exemplo 30a) por 4-clorofenil acetona, e amoníaco por 2-amino etanol.

Os agentes da invenção também incluem compostos de fórmula XIX, em que R^a, R^b, R^c e R¹ são como indicado na Tabela 3 a seguir, estando o método de preparação aqui descrito adiante. A tabela também mostra os dados de espectrometria de massa (MH⁺). Os exemplos estão em forma livre.

TABELA 3, i.e. Compostos para utilização em associações

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH ⁺
157			H		411
158		-CF ₃	H		409
159		F	H		343, 1
160			H		391, 2
161	F	-OCH ₃	H		281
162	Cl		H		402, 2
163	Cl		-H		508, 3
164		F	H		444
165		F	H		430
166		-CF ₃	H		480
167		-CF ₃	H		494
168			H		478

(continuação)

Compostos da invenção					
Ex.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	m/s MH+
169			H		492
170	Cl		H		446, 2
171		Cl	Cl		509, 2
172		F	H		415, 2
173		H	H		413, 2
174	Cl		H		458, 3
175		-CN	H		336, 1
176	H		H		412, 1
177		F	H		330
178		F	H		453
179		F	H		453, 3
180		F	H		439, 03
181		F	H		439, 07

Preparação de Exemplos específicos

Exemplo 157: 2-Cloro-N-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

5-(3-Imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 148) (0,537 g, 1,60 mmol) e cloreto de cloroacetilo (5 mL) são aquecidos em conjunto durante 2 horas. A mistura reaccional é deixada arrefecer até à temperatura ambiente e o sólido filtrado e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturado (3 x 100 mL) e água (2 x 50 mL) para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 158: N-[5-(4-Metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-metoxi-acetamida

158a) 5-(4-Metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao da N-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) substituindo 3,4-difluorobenzaldeído por 3-fluoro-4-trifluorometilbenzaldeído (parte 64a) e substituindo N-acetal-tio-ureia com tio-ureia (parte 64d).

158b) *N*-[*S*-(4-Metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-2-metoxiacetamida:

Adiciona-se 5-(4-metanossulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (158a) (0,1 g, 0,3 mmol) a uma solução de HATU (0,226 g, 0,6 mmol), ácido metoxiacético (0,046 mL, 0,6 mmol) e DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol) em DMF (7,5 mL). A mistura reaccional foi deixada com agitação durante 3 dias à temperatura ambiente. A mistura reaccional é filtrada através de alumina básica. O solvente é removido em vácuo e o produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com acetato de etilo-hexano (3:1) para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 159: *N*-[5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-propionamida

Suspende-se 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) (1 g, 3,39 mmol) em anidrido propiônico (12,5 mL) e aquece-se a 70°C durante 1 hora. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente removido em vácuo. O sólido é triturado com éter para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 160: *N*-[5-(3-Imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-propionamida

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao da *N*-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanoss-

sulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 80) por substituição de *N*-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida, neste exemplo, por *N*-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-propionamida (159).

Exemplo 161: *N*-[5-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

161a) 1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-propan-2-ona:

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao da 1-((3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona (64c) (passos 64b-64c) por substituição de 3-fluoro-4-metanossulfonil-benzaldeído no passo 64b por 4-fluoro-3-metoxi-benzaldeído.

161b) 1-bromo-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-propan-2-ona:

Uma solução com agitação de 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-propan-2-ona (161a) (0,5 g, 2,74 mmol) em THF seco (5 mL) é tratada gota a gota com uma solução de perbrometo de 2-carboxietiltrifenilfosfônio (1,66 g, 2,88 mmol) em THF. A mistura reaccional é deixada com agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas e depois filtrada. O filtrado é concentrado em vácuo para dar o composto em epígrafe.

161c) *N*-[5-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

Dissolve-se 1-bromo-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-propan-2-ona (161b) (0,72 g, 2,74 mmol) em etanol (20 mL) e adiciona-se *N*-acetiltio-ureia (0,324 g, 2,72 mmol) numa porção. A mistura é agitada a 80°C de um dia para o outro, depois deixada arrefecer após o que o produto cristalizou. A filtração dá o composto em epígrafe como um sólido branco.

Exemplo 162: [5-(4-Cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido 3-hidroxi-azetidin-1-carboxílico

162a) 1-Benzidril-3-(terc-butil-difenil-silanoloxi)-azetidina:

Uma solução com agitação de 1-benzidrilazetan-3-ol (2,0 g, 8,4 mmol) em DMF (20 mL) a 0°C é tratada com imidazole (0,57 g, 8,4 mmol) e *t*-butilclorodifenil silano (2,31 g, 8,4 mmol). A mistura reaccional é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura é vertida em água (250 mL) e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com água (2 x 100 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL) e secos sobre MgSO₄. O solvente é removido em vácuo para dar o composto em epígrafe.

162b) 3-(*terc*-butil-difenil-silani-loxi)-azeti-dina:

Uma solução com agitação de 1-benzidril-3-(*terc*-butil-difenil-silani-loxi)-azetidina (162a) (4,0 g, 8,4 mmol) em DCE (60 mL) à temperatura ambiente é tratada com cloroformato de 1-cloroetilo (1,2 mL; 10,9 mmol) e a mistura reaccional é aquecida a 80°C. Após 2 horas, o solvente é removido em vácuo e o resíduo é dissolvido em metanol (60 mL) e aquecido a refluxo. Após 1 h, a mistura reaccional é vertida em água (250 mL), acidificada com ácido clorídrico (solução 1 M) e lavada com EtOAc (3 x 75 mL). A solução aquosa é basificada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com EtOAc (3 x 75 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 50 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL) e secas sobre MgSO₄. O solvente é removido em vácuo para dar o composto em epígrafe.

162c) [5-(4-Cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]amida do ácido 3-(*terc*-butil-difenil-silani-loxi)-azetidino-1-carboxílico:

Uma solução com agitação de 5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-2-isocianato-4-metil-tiazole [preparado pelo mesmo procedimento que no exemplo 88a substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) neste exemplo por 5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 83)] (0,2 g,

0,61 mmol) em DMF é tratada com 3-(*terc*-butil-difenil-silani-loxi)-azetidina (162b) (0,25 g, 0,8 mmol) e a mistura reaccional é aquecida a 120°C. Após 30 minutos, a reacção está completa. O produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com acetato de etilo-hexano (1:2) para dar o composto em epígrafe.

162d) [5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido 3-hidroxi-azetidino-1-carboxílico:

Uma solução com agitação de [5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]amida do ácido 3-(*terc*-butil-difenil-silani-loxi)-azetidino-1-carboxílico (162c) (0,15 g, 0,23 mmol) em THF (2 mL) à temperatura ambiente é tratada com fluoreto de tetrabutylamónio (1,0 M em THF, 0,23 mL, 0,23 mmol). Após 30 minutos, a reacção estava completa. A purificação por LC-MS preparativa dá o composto em epígrafe.

Exemplo 163: 1-[5-(4-Cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-ureia

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que a 1-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-etil)-ureia (Exemplo 88) substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-

tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 83) e substituindo 2-aminoetanol (parte 88b) por 6-morfolinopiridin-3-amina.

Exemplo 164: Éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico

5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) (0,1 g, 0,31 mmol), DIPEA (0,039 mL, 0,34 mmol), 4-isocianatobutirato de etilo (0,046 mL, 0,31 mmol) em DCM (2 mL) são aquecidos conjuntamente a refluxo de um dia para o outro. A mistura reaccional é diluída com DCM (20 mL) e lavada com ácido clorídrico 1 M (15 mL), água (2 x 15 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 165: Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico (Exemplo 164) substituindo 4- isocianatobuti-

rato de etilo por éster etílico do ácido 3-isocianato-propiónico.

Exemplo 166: Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(4-metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico (Exemplo 164) substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 5-(4-metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (158a) e substituindo 4- isocianatobutirato de etilo por éster etílico do ácido 3-isocianato-propiónico.

Exemplo 167: Éster etílico do ácido 4-{3-[5-(4-metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico (Exemplo 164) substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 5-(4-metanossulfonil-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (158a).

Exemplo 168: Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o éster etílico do ácido 4-(3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído)-butírico (Exemplo 164) substituindo 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 148) e substituindo 4-isocianato-butirato de etilo por éster etílico do ácido 3-isocianato-propiónico.

Exemplo 169: Éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico (Exemplo 164) por substituição da 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 148).

Exemplo 170: Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-burtírico (Exemplo 164) por substituição de 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 5-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 83) e substituição de 4-isocianatobutirato de etilo por éster etílico do ácido 3-isocianato-propiónico.

Exemplo 171: Éster etílico do ácido 3-(3-[5-(3,5-dicloro-4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído)-propiónico

171a) *N*-[5-(3,5-Dicloro-4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida:

O composto em epígrafe é preparado por um procedimento análogo ao de *N*-[5-(3,5-dicloro-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 6), substituindo amoníaco por dimetilamina.

171b) 4-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-2,6-dicloro-*N,N*-dimetil-benzenossulfonamida:

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo

procedimento que 4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-2,6-dicloro-benzenossulfonamida (Exemplo 26) substituindo *N*-[5-(3,5-dicloro-4-sulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 6) por *N*-[5-(3,5-dicloro-4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (171a).

171c) Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(3,5-dicloro-4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico:

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o éster etílico do ácido 4-{3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-butírico (Exemplo 164) por substituição de 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) por 4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-2,6-dicloro-*N,N*-dimetil-benzenossulfonamida (171b) e substituição de 4-isocianatobutirato de etilo por éster etílico do ácido 3-isocianato-propiónico.

Exemplo 172: Éster metílico do ácido 4-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil]-butírico

Adiciona-se butirato de metil-4-(cloroformilo) (4,0 mmol) a uma solução com agitação de 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72) (0,77 g, 2,69 mmol) e aquece-se a 60°C durante 1,5 horas. A mistura reaccional é deixada arrefecer até à temperatura

ambiente e o solvente removido em vácuo. O resíduo é lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 50 mL) e água (1 x 50 mL). O produto é extraído com acetato de etilo (2 x 50 mL) e os extractos orgânicos combinados secos (MgSO₄). A remoção do solvente seguida de recristalização de acetato de etilo dá o composto em epígrafe.

Exemplo 173: Ácido 3-{3-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico

A uma solução com agitação de éster etílico do ácido 3-{3-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico (Exemplo 24) em metanol (5 mL) adiciona-se gota a gota hidróxido de sódio (2 M, 3 mL) durante 2 minutos. A mistura reaccional é aquecida a refluxo de um dia para o outro e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura é neutralizada com ácido clorídrico (2 M, 3 mL) e o precipitado resultante é filtrado, lavado com água (20 mL) e seco em vácuo para dar o composto em epígrafe.

Exemplo 174: 1-{5-[4-Cloro-3-(4-metil-pirazino-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il}-3-etil-ureia

174a) Cloreto de 2-cloro-5-(2-oxopropil)-benzenossulfonilo:

A ácido clorossulfónico (25 mL, excesso) arrefecido a -10°C adiciona-se gota a gota 4-clorofenil acetona

(1,0 g, 5,93 mmol). A temperatura é mantida abaixo de 0°C durante a adição. A mistura reaccional é então deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional é cuidadosamente vertida sobre gelo (1500 mL). Uma vez fundido o gelo, a camada aquosa é extraída com diclorometano (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

174b) 1-[4-Cloro-3-(4-metil-piperazino-1-sulfonil)-fenil]-propan-2-ona:

Dissolve-se cloreto de 2-cloro-5-(2-oxopropil)-benzenossulfonilo (174a) (2,0 g, 7,5 mmol) em dioxano (50 mL) com agitação. Adiciona-se carbonato de sódio (7,5 mL, solução 2 M, 2 eq.), seguido por 1-metil-piperazina (0,75 g, 7,5 mmol). Após 30 min a mistura reaccional é vertida em água (250 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com água (2 x 100 mL) seguida por solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL) e secos (MgSO₄). Após filtração o solvente é removido e o produto é purificado por cromatografia em sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano (1:2) para dar o composto em epígrafe.

174c) 1-Bromo-1-(4-cloro-3-(4-metil-piperazino-1-sulfonil)-fenil]-propan-2-ona:

Uma solução com agitação de 1-[4-cloro-3-(4-me-

til-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-propan-2-ona (174b) (0,5 g, 1,22 mmol) em THF seco (5 mL) é tratada gota a gota com uma solução de perbrometo de 2-carboxietiltrifenilfosfônio (0,84 g, 1,44 mmol) em THF. A mistura reaccional é deixada com agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas e depois filtrada. O filtrado é concentrado em vácuo para dar o composto em epígrafe.

174d) 5-[4-Cloro-3-(4-metil-piperazino-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-ilamina:

O composto em epígrafe é preparado como um sal de HBr pelo mesmo procedimento que a *N*-[5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (161c) substituindo 1-bromo-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-propan-2-ona (161b) por 1-bromo-1-[4-cloro-3-(4-metil-piperazino-1-sulfonil)-fenil]-propan-2-ona (171c) e *N*-acetiltioureia por tioureia.

174e) 1-{5-[4-Cloro-3-(4-metil-piperazino-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-il)-3-etil-ureia:

Uma solução com agitação de bromidrato de 5-[4-cloro-3-(4-metil-piperazino-1-sulfonil)-fenil]-4-metil-tiazol-2-ilamina (174d) (0,1 g, 0,26 mmol) em DMF (1 mL) à temperatura ambiente é tratada com DIPEA (0,07 g, 0,52 mmol) e isocianato de etilo (0,025 mL, 0,33 mmol). A mistura reaccional é aquecida a 120°C durante 1 hora e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A purificação por LC-MS preparativa dá o composto em epígrafe.

Exemplo 175: N-[5-(3-Ciano-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida

O composto em epígrafe foi preparado por um procedimento idêntico ao da N-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-acetamida (Exemplo 64) substituindo 3,4-difluorobenzaldeído neste procedimento por 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo.

Exemplos 176: Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído}-propiónico

176a) 1-(4-Cloro-3-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona:

Uma solução com agitação de cloreto de 2-cloro-5-(2-oxo-propil)-benzenossulfonilo (preparado como descrito no Exemplo 174a) (20,0 g, 74,9 mmol) em dioxano (300 mL) à temperatura ambiente é tratada com uma solução de sulfito de sódio (18,9 g, 150 mmol) e hidrogeno carbonato de sódio (12,6 g, 150 mmol) em água (200 mL). A mistura reaccional é aquecida a 75°C durante 10 minutos e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo e o resíduo dissolvido em DMF (200 mL). A solução é agitada à temperatura ambiente e tratada com iodometano (21,2 g, 150 mmol). Após agitação durante 20 minutos, a mistura reaccional é diluída com água (1000 mL) e extraída

com acetato de etilo (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 200 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), secas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo para dar o composto em epígrafe.

176b) 1-(3-Metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona:

Uma solução de 1-(4-cloro-3-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona (5,49 g, 22,28 mmol) em metanol (250 mL) é agitada em atmosfera de hidrogénio na presença de Pd a 10% sobre carvão (3 g) durante 2 horas. A mistura reaccional é filtrada e concentrada em vácuo para dar um óleo amarelo do composto em epígrafe.

176c) 1-Bromo-1-(3-metanossulfonil-fenil)-propanona:

Uma solução com agitação de 1-(3-metanossulfonil-fenil)-propan-2-ona (176b) (0,25 g, 1,18 mmol) em dioxano (10 mL) a 5°C é tratada com bromo (0,131 g, 0,82 mmol) adicionado em duas porções. A reacção é agitada e deixada aquecer até à temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo para originar um óleo cor de laranja do composto em epígrafe.

176d) Bromidrato de 5-(3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina:

Uma solução com agitação de 1-bromo-1-(3-meta-

nossulfonil-fenil)-propanona (176c) (0,32 g, 1,01 mmol) é tratada com tioureia (0,067 g, 0,88 mmol) adicionada numa porção. A mistura reaccional é deixada com agitação à temperatura ambiente durante dois dias. O produto separa-se por precipitação e é filtrado para dar o composto em epígrafe como sólido branco.

176e) Éster etílico do ácido 3-{3-[5-(3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureído)-propiónco:

Uma suspensão com agitação de bromidrato de 5-(3-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (176d) (0,172 g, 0,64 mmol) em DCM (15 mL) é tratada com base de de Hunigs (0,45 mL, 2,36 mmol) seguida por 3-isocianatopropionato de etilo (0,092 g, 0,64 mmol). A mistura reaccional é agitada e aquecida a 60°C durante 10 horas e depois o solvente é removido em vácuo. O produto é purificado por cromatografia em sílica para dar o composto em epígrafe.

Exemplos 177: [5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia

177a) [5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido imidazole-1-carboxílico:

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que a [5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida do ácido imidazole-1-carboxílico (Exemplo 150a) substituindo a 5-(3-imidazol-1-il-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exem-

plo 148) por 5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-ilamina (Exemplo 72).

177b) [5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia:

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento a 1-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-etil)-ureia (Exemplo 88) por substituição de 2-aminoetanol (parte 88b) neste exemplo com amoníaco.

Exemplos 178: 1-[2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etil-3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que [5-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia (Exemplo 177) substituindo o amoníaco (parte 177b) pelo sal cloridrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (detalhes do procedimento de preparação estão apresentados adiante), por substituição de dioxano por DMF e por utilização de trietilamina como base.

2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina):

Passo 1) Éster benzílico do ácido [2-(2-hidroxi-butilcarbamoil)-etil]-carbâmico:

Uma mistura compreendendo Z-Beta-Ala-OH (9,0 g,

40,3 mmol), EDCI.HCl (10,0 g, 52,4 mmol), hidroxibenzotriazole (5,45 g, 40,3 mmol), trietilamina (7,3 mL, 52,4 mmol) em DCM (150 mL) é agitada a 0°C durante 30 minutos. Adiciona-se 1-amino-2-butanol (4,2 mL, 44,3 mmol) numa porção e a agitação é continuada durante 1 hora. A mistura reaccional é diluída com água (150 mL) e extraída com diclorometano (2 x 150 mL). As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para dar um sólido branco em bruto. O produto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com etanol-acetato de etilo (1:10) para dar o composto em epígrafe.

Passo 2) Éster benzílico do ácido [2-(2-oxobutilcarbamoil)-etil]-carbâmico:

A uma solução com agitação de cloreto de oxalilo (2 M em DCM) (13,35 mL, 26,5 mmol) em DCM seco a -78°C adiciona-se gota a gota DMSO (2,5 mL, 35,4 mmol). Após agitação durante 15 minutos, a mistura reaccional é tratada com uma solução de éster benzílico do ácido [2-(2-hidroxibutilcarbamoil)-etil]-carbâmico (passo 1) (6,5 g, 22,1 mol) em DCM seco (40 mL). Adiciona-se trietilamina (13 mL) após 1 hora e após agitação a -78°C durante 90 minutos, a mistura reaccional é deixada aquecer até à temperatura ambiente. A reacção é diluída com DCM (100 mL) e lavada com HCl (1 M, 200 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (200 mL), água (200 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL). A porção orgânica é seca sobre

MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

Passo 3) Éster benzílico do ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbâmico:

A uma suspensão com agitação de trifenilfosfeno suportado em polímero (19,6 g, 58,9 mmol) em DCM (250 mL) adiciona-se iodo (14,95 g, 58,9 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, a mistura é tratada com trietilamina (16,4 mL, 117,5 mmol) seguida por uma solução de éster benzílico do ácido [2-(2-oxobutilcarbamoil)-etil]-carbâmico (passo 2) (6,88 g, 23,5 mmol) em DCM (50 mL). A mistura reaccional é agitada de um dia para o outro e depois filtrada através de celite, lavada com DCM (500 mL) e o solvente removido em vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho.

Passo 4) 2-(5-Etil-oxazol-2-il)-etilamina (sal cloridrato):

Uma solução de éster benzílico do ácido [2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-carbâmico (passo 3) (0,41 g, 1,49 mmol), HCl 2 M (0,75 mL) em etanol (40 mL) é agitada sob hidrogénio na presença de Pd a 10% sobre carvão (0,041 g) durante 5 horas. A mistura reaccional é filtrada e concentrada em vácuo para dar o composto em epígrafe.

Exemplos 179: 1-[2-(4-Etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que o 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia (Exemplo 178) por substituição de cloridrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (passo 4) pelo sal cloridrato de 2-(4-etil-oxazol-2-il)-etilamina. Esta é preparada pelo mesmo procedimento que o cloridrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (passo 4) por substituição de 1-amino-2-butanol (passo 1) por 2-amino-1-butanol.

Exemplo 180: 1-[5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-etil]-ureia

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia (Exemplo 178) por substituição de cloridrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (passo 4) pelo sal cloridrato de 2-(5-metil-oxazol-2-il)etilamina. Este é preparado pelo mesmo procedimento que o cloridrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (passo 4) por substituição de 1-amino-2-butanol (passo 1) por 1-amino-2-propanol.

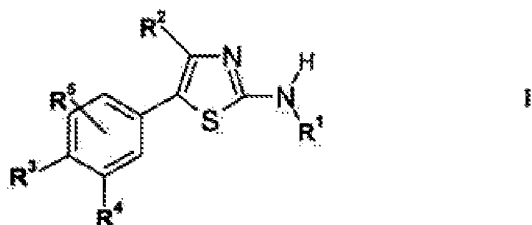
Exemplo 181: 1-[5-(3-Fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-3-(2-(4-metil-oxazol-2-il-etil]-ureia

O composto em epígrafe é preparado pelo mesmo procedimento que 1-[2-(5-etil-oxazol-2-il)-etil]-3-[5-(3-fluoro-4-metanossulfonil-fenil)-4-metil-tiazol-2-il]-ureia (Exemplo 178) por substituição de cloridrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (passo 4) pelo sal cloridrato de 2-(4-metil-oxazol-2-il) etilamina. Este é preparado pelo mesmo procedimento que o cloridrato de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (passo 4) por substituição de 1-amino-2-butanol (passo 1) por 2-amino-1-propanol.

Lisboa, 9 de maio de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Associação compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal e um fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamínico, em que o referido composto de fórmula (I) e o referido fármaco estão na mesma ou numa composição farmacêutica diferente,



em que

R^1 é hidrogénio ou aminocarbonilo opcionalmente substituído por nitrilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 alquil)-amino, carboxilo, C_1 - C_8 -alcoxicarbonilo, nitrilo, fenilo, C_1 - C_8 -halogenoalquilo, ou por C_1 - C_8 -alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alcoxi opcionalmente substituído por hidroxilo,

ou R^1 é C_1 - C_8 -alquilcarbonilo ou C_1 - C_8 -alquilaminocarbonilo

qualquer dos quais está opcionalmente substituído por fenilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou C₁-C₈-alquilo,

ou R¹ é C₁-C₈-alquilcarbonilo ou C₁-C₈-alquilaminocarbonilo qualquer dos quais está opcionalmente substituído por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo ou C₁-C₈-alcoxi,

ou R¹ é -(C=O)-(NH)_a-Het em que a é 0 ou 1 e Het significa um anel heterocíclico com 4, 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre,

ou R¹ é -(C=O)-(NH)_bT em que b é 0 ou 1 e T significa C₃-C₈-cicloalquilo ou fenilo cada um dos quais está opcionalmente substituído por hidroxilo, C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi ou por C₁-C₈-alquilo substituído por hidroxilo,

R² é C₁-C₃-alquilo ou halogéneo;

um de R³ e R⁴ é R⁶ e o outro é R⁷;

R⁵ é hidrogénio ou halogéneo;

R⁶ é hidrogénio, hidroxilo, amino, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CONHR⁸, -NHSO₂R⁸, nitrilo, carboxilo, -OR⁸ ou C₁-C₈-halogenoalquilo;

R⁷ é hidrogénio, R¹¹, -OR¹¹, halogéneo, carboxilo, -SO₂R⁸, nitrilo ou C₁-C₈-halogenoalquilo ou, quando R⁴ é R⁷, R⁷ também pode ser -NR¹²R¹³, R¹⁴ ou -OR¹⁴;

R^8 e R^{11} são independentemente C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo, opcionalmente substituídos por halogéneo, hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, nitrilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino ou di(C_1 - C_8 -alquil)amino; R^9 é C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo, opcionalmente substituído por hidroxilo, C_1 - C_8 -alcoxi, nitrilo, amino, C_1 - C_8 -amino, di(C_1 - C_8 -alquil)-amino ou um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo, e R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo; ou R^9 e R^{10} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais outros heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo;

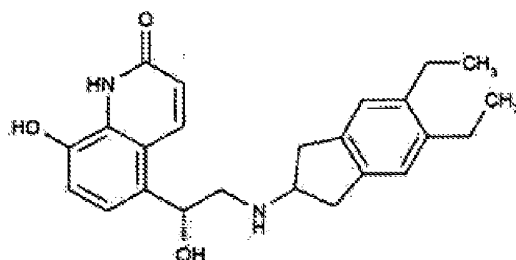
ou R^{12} é C_1 - C_8 -alquilo ou C_3 - C_8 -cicloalquilo opcionalmente substituído por hidroxilo, amino, C_1 - C_8 -alquilamino ou di(C_1 - C_8 -alquil)amino, e R^{13} é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo;

ou R^{12} e R^{13} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um grupo heterocíclico com 5 ou 6 membros que contém um ou mais outros heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre, estando esse anel opcionalmente substituído por C_1 - C_8 -alquilo; e

R^{14} é C_1 - C_8 -alquilo opcionalmente substituído por hidroxilo ou $-NR^{12}R^{13}$.

2. Associação de acordo com a reivindicação 1, em que um fármaco anti-inflamatório são glucocorticosteróides seleccionados de budesonide, beclametasona, fluticasona, ciclesonide e mometasona, antagonistas de LTD4 seleccionados de montelucaste e zafirlucaste, agonistas de receptores de dopamina seleccionados de cabergolina, bromocriptina, ropinirole e 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoxi)-propil]sulfonil]-etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis (sendo o cloridrato Viozan® - AstraZeneca) e inibidores de PDE4 seleccionados de Ariflo® que contém Cilomilast (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A que é cloridrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (Napp), BAY19-8004 que é Lirimilast (Bayer), SCH-351591 que é 1-óxido de 3,5-dicloro-4-[8-metoxi-2-(trifluorometil)quinolina-5-ilcarboxamido]-piridina (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma) e PD189659 que é N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetra-hidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepina-3-il]piridino-3-carboxamida (Parke-Davis).

3. Associação de acordo com a reivindicação 1 em que fármaco broncodilatador são agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos seleccionados de brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio e brometo de tiotrópio, e agonistas beta-2 adrenoceptores seleccionados de salbutamol, terbutalina, salmeterol e, especialmente, formoterol e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e um composto de fórmula



e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

4. Associação de acordo com a reivindicação 1, em que os referidos fármacos anti-histamínicos são seleccionados de cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e cloridrato de fexofenadina.

5. Associação de acordo com a reivindicação 1, em que os referidos fármacos anti-inflamatórios são antagonistas dos receptores de quimioquinas seleccionados de CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 seleccionados dos antagonistas da Schering-Plough SC-351125 que é Ancriviroc, SCH-55700 que é Reslizumabe e SCH-D que é Vicriviroc, e antagonistas da Takeda seleccionados de cloreto de N-[[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclo-hepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetra-hidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amínio (TAK-770).

6. Associação de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, para utilização no tratamento de doenças respiratórias, alergias, artrite reumatóide, osteoartrite, doenças reumáticas, psoríase, colite ulcerosa, doença de Crohn, choque séptico, doenças proliferativas como cancro, aterosclerose, rejeição de aloenxerto após transplante, diabetes, acidente vascular, obesidade ou restenose.

Lisboa, 9 de maio de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 03048632 A
- WO 02101162 A
- US 5451700 A
- WO 0075114 A
- US 6186037 A
- WO 0066558 A
- WO 0066559 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- S. MUKHOPADHYAY ; K.H. CHANDNANI ; S.B. CHANDALIA. *Organic Process Research & Development*, 1999, vol. 3, 196-200
- R. W. BROWN. *Journal of Organic Chemistry*, 1991, vol. 56, 4974
- GARREAU. *Bull. Soc. Chim. Fr*, 1954, 1048
- E. E. GILBERT. *Synthesis*, 1969, 1-10
- J. LIEBSCHER ; E. MITZNER. *Synthesis*, 1985, vol. 4, 414-417
- A. ULMAN ; E. URANKAR. *J. Org. Chem.*, 1969, vol. 54, 4891-4892
- STOYANOVA, S. ; BULGARELLI-LEVA, G. ; KIRSCH, C. ; HANCK, T. ; KLINGER, R. ; WETZKER, R. ; WYMAN, M.P. Lipid- and protein kinase activities of G protein-coupled PI 3-kinase g: structure-activity analysis and interactions with wortmannin. *Biochem. J.*, 1997, vol. 324, 489
- SZARKA et al. *J. Immunol. Methods*, 1997, vol. 202, 49-57
- RENZI et al. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, vol. 148, 932-939
- TSUYUKI et al. *J. Clin. Invest.*, 1995, vol. 96, 2924-2931
- CERNADAS et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1999, vol. 20, 1-8
- J. LIEBSCHER ; E. MITZNER. *Synthesis*, 1985, 414
- E. E. GILBERT. *Synthesis*, 1969, vol. 1-10, 8
- S. MUKHOPADHYAY ; K. H. CHANDNANI ; S. B. CHANDALIA. *Organic Process Research & Development*, 1999, vol. 3, 196