

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616815-9 A2**

(22) Data de Depósito: 04/10/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 239/28 2006.01
C07D 401/04 2006.01
C07D 403/12 2006.01
C07D 413/04 2006.01
A61K 31/506 2006.01
A61P 11/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS DE PIRIMIDINA AMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 04/10/2005 US 60/723,570

(73) Titular(es): AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.

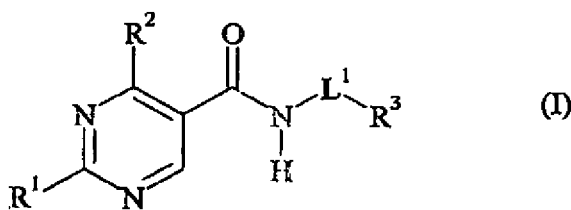
(72) Inventor(es): CHRISTOPHER LOREN VANDEUSEN, HARRY RANDALL MUNSON, JEFFREY STEPHEN SABOL, JINQI LU, JOHN ZIQI JIANG, LAN MU, LIANG MA, SUKANTHINI THURAIRATNAM, SUZANNE C. ALDOUS

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006038841 de 04/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/041634 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DE PIRIMIDINA AMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (1): em que R^1 , R^2 , R^3 e L^1 são como definidos aqui, uma composição farmacêutica compreendendo o composto, e o uso do composto para tratar distúrbios alérgicos e/ou inflamatórios, particularmente distúrbios tais como rinite alérgica, asma e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE PIRIMIDINA AMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se aos compostos de pirimidina amida, sua preparação, composições farmacêuticas contendo estes compostos, e seu uso farmacêutico no tratamento de estados de doença capazes de ser modulados pela inibição da prostaglandina D sintase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Rinite alérgica, a doença atópica mais comum, tem uma prevalência estimada variando de cerca de 5 a cerca de 22 por cento da população humana geral e é caracterizada pelos sintomas de espirro, descarga nasal, e congestão nasal. Acredita-se que estes sintomas são disparados por múltiplos mediadores liberados de mastócitos e outras células inflamatórias.

15 Terapias atuais, tais como anti-histaminas, lidam efetivamente com o espirro e descarga nasal, porém têm pouco efeito sobre a congestão, que é um sintoma-chave afetando a qualidade de vida de pacientes.

 Desafio alérgico local em pacientes com rinite alérgica, asma brônquica, conjuntivite alérgica e dermatite atópica tem sido mostrado resultar em elevação rápida de níveis de prostaglandina D2 "(PGD2)" em fluidos de lavagem nasal e brônquica, lágrimas e fluidos de câmara de pele. PGD2 tem muitas ações inflamatórias, tais como aumento da permeabilidade vascular na conjuntiva e pele, aumento da resistência das vias aéreas nasais, estreitamento das vias aéreas e infiltração de eosinófilo na conjuntiva e traqueia.

20 PGD2 é o principal produto de ciclo-oxigenase de ácido araquidônico produzido de mastócitos em desafio imunológico [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D2 generation after activation of rat e human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* 129, 1627 - 1631, 1982]. Mastócitos ativados, uma fonte principal de PGD2, são um

25 dos fatores-chave no acionamento da resposta alérgica em condições tais como asma, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite alérgica e outras doenças [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights

30

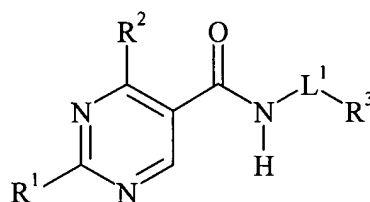
into the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy* 33, 550-556, 2003]. Na presença de compostos de sulfidril, PGD₂ é formada pela isomerização de PGH₂, um precursor comum de prostanoídes, por ação catalítica de prostaglandina D sintase "(PGDS)". Existem duas isoformas da enzima PGDS: L-PGDS; e H-PGDS. H-PGDS é uma enzima citosólica, que é distribuída nos tecidos periféricos, e que está localizada nas células que apresentam antígeno, mastócitos, megacariócitos, e linfócitos Th2. A ação do produto PGD₂ é mediada por receptores acoplados à proteína G: prostaglandina D "(DP)" e crTH2. Veja (1) Prostaglandin D Synthase: Structure e Function. T. Urade e O. Hayaishi, *Vitamin e Hormones*, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, *N. Engl. J. Med.*, 1986 Sept. 25; 315(13):800, e (3) Urade e outro, *J. Immunology* 168: 443 - 449, 2002.

Acredita-se que a inibição da formação de PGD₂ deve ter um efeito sobre a congestão e, portanto, ser de benefício terapêutico em rinite alérgica. Além disso, acredita-se que um inibidor de PGDS deve ser de benefício terapêutico em várias outras indicações tal como asma brônquica.

Inibidores de PGDS foram relatados. O composto, HQL-79, é relatado ser um inibidor de PGDS fraco, e é antiasmático em modelos de cobaia e rato (Matsusshita, e outro, *Jpn. J. Pharamcol.* 78: 11, 1998). O composto Tranilast é descrito como um inibidor de PGDS. (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthesase. K. Ikai, M. Jihara, K. Fujii, e Y. Urade. *Biochemical Pharmacology*, 1989, 28, 2773-2676).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um composto de fórmula (I):



(I)

em que:

R¹ é arila, heteroarila, ou (C₅-C₆)-cicloalquila, cada uma das

quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi;

R² é hidrogênio ou (C₁-C₄)-alquila;

R³ é -P(=O)-(alcóxi)₂, ou Y¹Y²N-SO₂-, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, heterociclenila, ou alcarila multicíclica, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,

R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-,

R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-alquileno-SO₂-(C₁-C₄)-alquileno-, ou alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquilsulfinila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, -P(=O)-(alcóxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, ou alcóxicarbonila, ou heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo ou alquila, ou arila, heteroarila, aroila, heteroaróila, arilóxi, heteroarilóxi, ou heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, -P(=O)-(alcóxi)₂, Y¹Y²N-, ou Y¹Y²N-SO₂-, e

quando R³ é cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, heterociclenila ou alcarila multicíclica, ele é também opcionalmente substituído por oxo;

L¹ é uma ligação, ou (C₁-C₆)-alquileno opcionalmente substituído por hidróxi ou quando R³ é opcionalmente substituído cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, heterociclenila, ou alcarila multicíclica, então o (C₁-C₆)-alquileno é também opcionalmente substituído por -P(=O)-(alcóxi)₂;

R⁴, R⁵ e R⁶ são cada qual independentemente hidrogênio ou alquila,

R^7 é alquila opcionalmente substituída por hidróxi, halo ou alcóxi, ou

arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila, em que a arila, heterarila ou a porção de arila ou heteroarila da arilalquila ou heteroarilalquila é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, hidróxi, carbóxi, alcoxycarbonila, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alcóxi ou haloalcóxi; e

Y^1 e Y^2 são cada qual independentemente:

hidrogênio,

alquila opcionalmente substituída por:

10 hidróxi, carbóxi, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, cicloalquilaminocarbonila,

alcóxi opcionalmente substituído com hidróxi,

cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, cada uma das
15 quais é opcionalmente substituída por alquila, halo ou haloalquila, ou cicloalquila opcionalmente substituída por carbóxi, ou

Y^1 e Y^2 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterociclila opcionalmente contendo outro heteroátomo selecionado de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, em que a heterociclila é op-
20 cionalmente substituída com alquila ou oxo;

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

Outro aspecto da presente invenção é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um
25 composto de acordo com a fórmula (I), ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, em mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Outro aspecto da presente invenção é direcionado a um método de tratamento de distúrbios inflamatórios e/ou alérgicos, particularmente dis-
30 túrbios tais como rinite alérgica, asma e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) em um paciente em necessidade deste administrando ao paciente um composto de acordo com a fórmula (I), ou um hidrato, solvato ou N-

óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definição de Termos

Como usado acima, e em toda a descrição da invenção, os seguintes termos a menos que de outra maneira indicado, deve ser entendido ter os seguintes significados:

"Acila" significa H-CO- ou (alifático ou ciclil)-CO-. Acila particular inclui alcanoíla inferior que contém uma alquila inferior. Acila exemplar inclui formila, acetila, propanoíla, 2-metilpropanoíla, butanoíla, palmitoíla, acríloíla, propinoíla, e ciclo-hexilcarbonila.

"Alquenila" significa um grupo hidrocarboneto alifático linear ou ramificado contendo uma ligação dupla de carbono-carbono e tendo de 2 a cerca de 15 átomos de carbono. Alquenila particular tem de 2 a cerca de 12 átomos de carbono. Mais particular alquenila tem de 2 a cerca de 4 átomos de carbono. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila ou propila são ligados cadeia linear de alquenila. "Alquenila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada. Alquenila exemplar inclui etenila, propenila, *n*-butenila, *i*-butenila, 3-metilbut-2-enila, *n*-pentenila, heptenila, octenila, ciclo-hexilbutenila, e decenila.

"Alcóxi" significa alquil-O-. Alcóxi exemplar inclui metóxi, etóxi, *n*-propóxi, *i*-propóxi, *n*-butóxi, e heptóxi.

"Alcoxycarbonila" significa alquil-O-CO-. Alcoxycarbonila exemplar inclui metoxycarbonila, etoxycarbonila, e *t*-butiloxycarbonila.

"Alquila" significa hidrocarboneto alifático linear ou ramificado tendo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono. Alquila particular tem de 1 a cerca de 12 átomos de carbono. Alquila mais particular é alquila inferior. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila ou propila são ligados a uma cadeia de alquila linear. "Alquila inferior" significa de 1 a cerca de 4 átomos de carbono em uma cadeia de alquila linear que pode ser linear ou ramificada.

"Alquilamino" significa alquil-NH-. Alquilamino particular é (C₁-C₆)

-alquilamino. Alquilamino exemplar inclui metilamino e etilamino.

"Alquileno" significa um hidrocarboneto bivalente linear ou ramificado tendo de 1 a cerca de 15 átomos de carbono. Alquileno particular é o alquileno inferior tendo de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Alquenileno exemplar inclui metileno, etileno, propileno, e butilenos.

"Alquilsulfonila" significa alquil-SO₂-. Alquilsulfonila particular é (C₁-C₆)-alquilsulfonila. Alquilsulfonila exemplar inclui CH₃-SO₂-, e CH₃CH₂-SO₂-.

"Alquiltio" significa um alquil-S-. Alquiltio exemplar inclui CH₃-S-.

10 "Alquinila" significa hidrocarboneto alifático linear ou ramificado contendo uma ligação tripla de carbono-carbono e tendo de 2 a cerca de 15 átomos de carbono. Alquinila particular tem de 2 a cerca de 12 átomos de carbono. Alquinila mais particular tem de 2 a cerca de 6 átomos de carbono. Ramificado significa que uma ou mais alquilas inferiores, tais como metila, 15 etila ou propila são ligadas a uma cadeia de alquinila linear. "Alquinila inferior" significa de 2 a cerca de 4 átomos de carbono em uma cadeia de alquinila linear que pode ser linear ou ramificada. Alquinila exemplar inclui etinila, propinila, *n*-butinila, 2-butinila, 3-metilbutinila, *n*-pentinila, heptinila, octinila, e decinila.

20 "Aroíla" significa aril-CO-. Aroíla exemplar inclui benzoíla, e 1- e 2-naftoíla.

"Arla" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático de cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono. Arila particular inclui cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. Arila exemplar inclui feni- 25 la e naftila.

"Arlalcóxi" significa arilalquil-O-. Arilalcóxi exemplar inclui benzi- lóxi e 1- ou 2-naftilenometóxi.

"Arlalcoxicarbonila" significa arilalquil-O-CO-. Arilalcoxicarbonila exemplar inclui fenoxicarbonila e naftoxicarbonila.

30 "Arlalquila" significa aril-alquil-. Arilalquila particular contém uma porção de (C₁-C₆)-alquila. Arilalquila exemplar inclui benzila, 2-fenetila e naftilenometila.

"Arlalquilsulfonila" significa aril-alquil-SO₂-. Arilalquilsulfonila particular contém uma porção de (C₁-C₆)-alquila. Arilalquilsulfonila exemplar inclui benzilsulfonila.

"Arlcicloalquenila" significa uma arila e cicloalquenila fundidas.

- 5 Arilcicloalquenila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a cicloalquenila consiste em cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel. Uma arilcicloalquenila é ligada através de qualquer átomo da porção de cicloalquenila desta capaz de tal ligação. Arilcicloalquenila exemplar inclui 1,2-di-hidronaftileno e indeno.

- 10 "Arlcicloalquila" significa uma arila e cicloalquila fundidas. Arilcicloalquila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a cicloalquila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma arilcicloalquila é ligada através de qualquer átomo da porção de cicloalquila desta capaz de tal ligação. Arilcicloalquila exemplar inclui 1,2,3,4-tetra-hidro-naftileno.

- 15 "Arl-heterociclenila" significa uma arila e heterociclenila fundidas. Aril-heterociclenila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a heterociclenila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma aril-heterociclenila é ligada através de qualquer átomo da heterociclenila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heterociclenila da aril-heterociclenila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma aril-heterociclenila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da porção de heterociclenila da aril-heterociclenila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Aril-heterociclenila exemplar inclui 3H-indolinila, 1H-2-oxoquinolila, 2H-1-oxoisoquinolila, 1,2-di-hidroquinolinila, 3,4-di-hidroquinolinila, 1,2-di-hidroisoquinolinila, e 3,4-di-hidroisoquinolinila.
- 20
- 25

- "Arl-heterociclila" significa uma arila e heterociclila fundidas. Heterociclilarila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a heterociclila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma aril-heterociclila é ligada através de qualquer átomo da porção de heterociclila desta capaz de
- 30

tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heterociclila da aril-heterociclila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma aril-heterociclila pode ser um

5 átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da porção de heterociclila da aril-heterociclila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Aril-heterociclila exemplar inclui indolinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 1H-2,3-di-hidroisoindol-2-ila, 2,3-di-hidrobenz[f]isoindol- 2-ila,

10 e 1,2,3,4- tetra-hidrobenz[g]-isoquinolin-2-ila.

"Arilóxi" significa um aril-O-. Arilóxi exemplar inclui fenóxi e naftóxi.

"Ariloxicarbonila" significa aril-O-CO-. Ariloxicarbonila exemplar inclui fenoxicarbonila e naftoxicarbonila.

15 "Compostos da presente invenção", e expressões equivalentes, são entendidas abranger compostos de fórmula (I) como anteriormente descritos, os hidratos, solvatos e N-óxidos destes, e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes, onde o contexto assim permite. Similarmente, em referência aos intermediários, se ou não eles próprios são reivindicados, é entendi-

20 do abranger seus sais, N-óxidos e solvatos, onde o contexto assim permite.

"Cicloalquenila" significa um sistema de anel mono ou multicíclico não-aromático de cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, particularmente de cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono, e que contém pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Anéis particulares do sistema

25 de anel incluem cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel; e tais tamanhos de anel particulares são também referidos como "inferior". Cicloalquenila monocíclica exemplar inclui ciclopentenila, ciclo-hexenila, e ciclo-heptenila. Uma cicloalquenila multicíclica exemplar é norbornilenila.

"Cicloalquenilarila" significa uma arila e cicloalquenila fundidas.

30 Cicloalquenilarila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a cicloalquenila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma cicloalquenilarila é ligada através de qualquer átomo da porção de arila desta ca-

paz de tal ligação. Cicloalquenilarila exemplar inclui 1,2-di-hidronaftileno e indeno.

"Cicloalquenil-heteroarila" significa uma heteroarila e cicloalquenila fundidas. Cicloalquenil-heteroarila particular é aquela em que a heteroarila desta consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a cicloalquenila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma cicloalquenil-heteroarila é ligada através de qualquer átomo da heteroarila destes capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heteroarila da cicloalquenil-heteroarila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma cicloalquenil-heteroarila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio da porção de heteroarila da cicloalquenil-heteroarila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente. Cicloalquenil-heteroarila exemplar inclui 5,6-di-hidroquinolila, 5,6-di-hidroisoquinolila, 5,6-di-hidroquinoxalinila, 5,6-di-hidroquinazolinila, 4,5-di-hidro-1H-benzimidazolila, e 4,5-di-hidrobenzoxazolila.

"Cicloalquila" significa um sistema de anel saturado mono ou multicíclico não-aromático de cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, particularmente de cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono. Sistemas de anel particulares incluem cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel; e tais sistemas de anel particulares são também referidos como "inferior". Cicloalquila monocíclica exemplar inclui ciclopentila, ciclo-hexila, e ciclo-heptila. Cicloalquila multicíclica exemplar inclui 1-decalina, norbornila, e adamant-(1-ou 2-)ila.

"Cicloalquilarila" significa uma arila e cicloalquila fundidas. Cicloalquilarila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a cicloalquila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma cicloalquilarila é ligada através de qualquer átomo da porção de cicloalquila desta capaz de tal ligação. Cicloalquilarila exemplar inclui 1,2,3,4-tetra-hidro-naftileno.

"Cicloalquileno" significa um grupo cicloalquila bivalente tendo cerca de 4 a cerca de 8 átomos de carbono. Cicloalquileno particular inclui

cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel; e tais sistemas de anel particulares são também referidos como "inferior". Os pontos de ligação no grupo cicloalquileno incluem padrões de 1,1-, 1,2-, 1,3-, ou 1,4- de ligação, e onde aplicável a ligação estereoquímica dos pontos de ligação é *cis* ou *trans*. Cicloalquileno monocíclico exemplar inclui (1,1-, 1,2-, ou 1,3-)ciclo-hexileno e (1,1- ou 1,2-)ciclopentileno.

"Cicloalquil-heteroarila" significa uma heteroarila e cicloalquila fundidas. Cicloalquil-heteroarila particular é aquela em que a heteroarila desta consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a cicloalquila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma cicloalquil-heteroarila é ligada através de qualquer átomo da heteroarila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heteroarila da cicloalquil-heteroarila fundida define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma cicloalquil-heteroarila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio da porção de heteroarila da cicloalquil-heteroarila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente. Cicloalquil-heteroarila exemplar inclui 5,6,7,8- tetra-hidroquinolinila, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolila, 5,6,7,8-tetra-hidroquinoxalinila, 5,6,7,8- tetra-hidroquinazolila, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-benzimidazolila, e 4,5,6,7-tetra-hidrobenzoxazolila.

"Ciclila" significa cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila ou heterociclenila.

"Dialquilamino" significa (alquil)₂-N-. Dialquilamino particular é (C₁-C₆alquil)₂-N-. Grupos dialquilamino exemplares incluem dimetilamino, dietilamino e metiletilamino.

"Halo" ou "halogênio" significa flúor, cloro, bromo, ou iodo. Halo ou halogênio particular é fluoro ou cloro.

"Haloalcóxi" significa alcóxi substituído por um a três grupos halo. Haloalcóxi particular é alcóxi inferior substituído por um a três halogênios. Haloalcóxi mais particular é alcóxi inferior substituído por um halogênio.

"Haloalquila" significa alquila substituída por um a três grupos

halo. Haloalquila particular é alquila inferior substituída por um a três halogê-
nios. Haloalquila mais particular é alquila inferior substituída por um halogê-
nio.

"Heteroaróila" significa heteroaril-CO-. Heteroaróila exemplar
5 inclui tiofenoíla, nicotinoíla, pirrol-2-ilcarbonila, e piridinoíla.

"Heteroarila" significa um sistema de anel monocíclico ou multi-
cíclico aromático de cerca de 5 a cerca de 14 átomos de carbono, em que
um ou mais dos átomos de carbono no sistema de anel é/são heteroelemen-
to(s) exceto carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Sistemas
10 de anel aromático particulares incluem cerca de 5 a cerca de 10 átomos de
carbono, e incluem 1 a 3 heteroátomos. Tamanhos de anel mais particulares
de anéis do sistema de anel incluem cerca de 5 a cerca de 6 átomos de a-
nel. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da heteroarila
define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está
15 presente, respectivamente, como um átomo de anel. Um átomo de nitrogê-
nio de uma heteroarila pode ser um átomo de nitrogênio básico e pode tam-
bém ser opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente. Quando
uma heteroarila é substituída por um grupo hidróxi, também inclui seu tau-
tômero correspondente. Heteroarila exemplar inclui pirazinila, tienila, isotia-
20 zolila, oxazolila, pirazolila, furanila, pirrolila, 1,2,4-tiadiazolila, piridazinila,
quinoxalinila, ftalazinila, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolila, benzo-
furanila, azaindolila, benzimidazolila, benzotienila, tienopiridila, tienopirimidi-
la, pirrolopiridila, imidazopiridila, benzoazaindolila, 1,2,4-triazinila, benzotia-
zolila, imidazolila, indolila, indolizinila, isoxazolila, isoquinolinila, isotiazolila,
25 oxadiazolila, pirazinila, piridazinila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirrolila,
quinazolinila, quinolinila, 1,3,4-tiadiazolila, tiazolila, tienila, e triazolila.

"Heteroarilalquila" significa heteroaril-alquil-. Heteroarilalquila
particular contém uma porção de (C₁-C₄)-alquila. Heteroarilalquila exemplar
inclui tetrazol-5-ilmetila.

30 "Heteroarilcicloalquenila" significa uma heteroarila e cicloalque-
nila fundidas. Heteroarilcicloalquenila particular é aquela em que a heteroari-
la desta consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a cicloalque-

nila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heteroarilcicloalquenila é ligada através de qualquer átomo da cicloalquenila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heteroarila da heteroarilcicloalquenila define que pelo menos

5 um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heteroarilcicloalquenila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio da porção de heteroarila da heteroarilcicloalquenila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente. Heteroarilcicloalquenila e-

10 xemplar inclui 5,6- di-hidroquinolila, 5,6-di-hidroisoquinolila, 5,6-di-hidroquinoxalinila, 5,6-di-hidroquinazolinila, 4,5- di-hidro-1H-benzimidazolila, e 4,5-di-hidrobenzoxazolila.

"Heteroarilcicloalquila" significa uma heteroarila e cicloalquila fundidas. Heteroarilcicloalquila particular é aquela em que a heteroarila desta

15 consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a cicloalquila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heteroarilcicloalquila é ligada através de qualquer átomo da cicloalquila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heteroarila da heteroarilcicloalquila fundida define que pelo menos um átomo de ni-

20 trogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heteroarilcicloalquila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio da porção de heteroarila da heteroarilcicloalquila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente. Heteroarilcicloalquila exemplar inclui 5,6,7,8- tetra-

25 hidroquinolinila, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolila, 5,6,7,8-tetra-hidroquinoxalinila, 5,6,7,8- tetra-hidroquinazolila, 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-benzimidazolila, e 4,5,6,7-tetra-hidrobenzoxazolila

"Heteroaril-heterociclenila" significa uma heteroarila e heterociclenila fundidas. Heteroaril-heterociclenila particular é aquela em que a heteroarila desta

30 consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a heterociclenila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heteroaril-heterociclenila é ligada através de qualquer átomo da heterociclenila desta

capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da heteroarila ou porção de heterociclenila da heteroaril-heterociclenila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heteroarilaza-heterociclenila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heteroarila ou porção de heterociclenila da heteroaril-heterociclenila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido correspondente, S-óxido ou S,S-dióxido. Heteroaril-heterociclenila exemplar inclui 7,8-di-hidro[1,7]naftiridinila, 1,2-di-hidro[2,7]-naftiridinila, 6,7-di-hidro-3H-imidazo[4,5-c]piridila, 1,2-di-hidro-1,5-naftiridinila, 1,2-di-hidro-1,6-naftiridinila, 1,2-di-hidro-1,7-naftiridinila, 1,2-di-hidro-1,8-naftiridinila, e 1,2-di-hidro-2,6-naftiridinila.

"Heteroaril-heterociclila" significa uma heteroarila e heterociclila fundidas. Heteroaril-heterociclila particular é aquela em que a heteroarila desta consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a heterociclila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heteroaril-heterociclila é ligada através de qualquer átomo da heterociclila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heteroarila ou heterociclila da heteroaril-heterociclila fundida define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heteroaril-heterociclila fundida pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da porção de heteroarila ou heterociclila da heteroaril-heterociclila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Heteroaril-heterociclila exemplar inclui 2,3-di-hidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-2-ila, 1,2,3,4-tetra-hidrobenz[b][1,7]naftiridin-2-ila, 1,2,3,4-tetra-hidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-ila, 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido[3,4-b] indol-2ila, 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2ila, 2,3-di-hidro-1H-pirrol [3,4-b]indol-2-ila, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[3,4-b] indol-2-ila, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[4,3-b]indol-3-ila, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[4,5-b]indol-2ila, 5,6,7,8-tetra-hidro[1,7] naftiridila, 1,2,3,4-tetra-hidro [2,7]naftiridila, 2,3-di-hidro [1,4]dioxino[2,3-b]piridila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino

[2,3-b]piridila, 3,4-di-hidro-2H-l-oxa[4,6]diazanaftalenila, 4,5,6,7-tetra-hidro-3H-imidazo[4,5-c]piridila, 6,7-di-hidro [5,8]diazanaftalenila, 1,2,3,4-tetra-hidro [1,5]-naftiridinila, 1,2,3,4-tetra-hidro [1,6] naftiridinila, 1,2,3,4-tetra-hidro[1,7] naftiridinila, 1,2,3,4-tetra-hidro [1,8]naftiridinila, e 1,2,3,4-tetra-hidro[2,6]naftiridinila.

"Heteroarilóxi" significa heteroaril-O-. Heteroarilóxi exemplar inclui piridilóxi.

"Heterociclenila" significa um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou multicíclico não-aromático de cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos de carbono no sistema de anel é/são heteroelemento(s) exceto carbono, por exemplo átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e que contém pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono ou ligação dupla carbono-nitrogênio. Um sistema de anel não-aromático particular inclui cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono, e 1 a 3 heteroátomos. Tamanhos de anel mais particulares de anéis do sistema de anel incluem cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel; e tais tamanhos de anel particulares são também referidos como "inferior". A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes heterociclenila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heterociclenila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclenila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Aza-heterociclenila monocíclica exemplar inclui 1,2,3,4-tetra-hidroidropiridila, 1,2-di-hidropiridila, 1,4-di-hidropiridila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridila, 1,4,5,6-tetra-hidro-pirimidina, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, 2-imidazolinila, e 2-pirazolinila. Oxa-heterociclenila exemplar inclui 3,4-di-hidro-2H-piran, di-hidrofuranila, e fluorodi-hidrofuranila. Uma oxaeterociclenila multicíclica exemplar é 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenila. Tio-heterociclenila monocíclica exemplar inclui dihidrotiofenila e di-hidrotiopiranila.

"Heterociclenilarila" significa uma arila e heterociclenila fundidas. Heterociclenilarila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a hete-

rociclenila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heterociclenilarila é ligada através de qualquer átomo da arila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heterociclenila da heterociclenilarila fundida define que pelo menos um

5 átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heterociclenilarila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da porção de heterociclenila da heterociclenilarila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente.

10 Heterociclenilarila exemplar inclui 3H-indolinila, 1H-2-oxoquinolila, 2H-1-oxoisoquinolila, 1,2-di-hidroquinolinila, 3,4-di-hidroquinolinila, 1,2-di-hidroisoquinolinila, e 3,4-di-hidroisoquinolinila.

"Heterociclenil-heteroarila" significa uma heteroarila e heterociclenila fundidas. Heterociclenil-heteroarila particular é aquela em que a heteroarila desta consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a heterociclenila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heterociclenil-heteroarila é ligada através de qualquer átomo da heteroarila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da heteroarila ou porção de heterociclenila da heterociclenil-heteroarila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma aza-heterociclenil-heteroarila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heteroarila ou porção de heterociclenila da heterociclenil-heteroarila pode também ser opcionalmente oxidado para o

15 N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Heterociclenil-heteroarila exemplar inclui 7,8-di-hidro[1,7]naftiridinila, 1,2-di-hidro[2,7]-naftiridinila, 6,7-di-hidro-3H-imidazo [4,5-c]piridila, 1,2-di-hidro-1,5-naftiridinila, 1,2-di-hidro-1,6-naftiridinila, 1,2-di-hidro-1,7-naftiridinila, 1,2-di-hidro-1,8-naftiridinila e 1,2-di-hidro-2,6-naftiridinila.

20

25

30 "Heterociclicila" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico saturado não-aromático de cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é/são heteroele-

mento(s) exceto carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Um sistema de anel particular contém cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono, e de 1 a 3 heteroátomos. Tamanhos de anel particulares do sistema de anel incluem cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel; e tais tamanhos de anel particulares são também referidos como "inferior". A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da heterociclila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente respectivamente como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heterociclila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Heterociclila monocíclica exemplar inclui piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,3-dioxolanila, 1,4-dioxanila, THFila, tetra-hidrotiofenila, e tetra-hidrotiopiranila.

"Heterocicllilarila" significa uma arila e heterociclila fundidas. Heterocicllilarila particular é aquela em que a arila desta é fenila e a heterociclila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heterocicllilarila é ligada através de qualquer átomo da porção de arila desta capaz de tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heterociclila da heterocicllilarila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heterocicllilarila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da porção de heterociclila da heterocicllilarila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Heterocicllilarila exemplar inclui indolinila, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 1H-2,3-di-hidroisoindol-2-ila, e 2,3-di-hidrobenz[f]isoindol-2-ila, e 1,2,3,4- tetra-hidrobenz[g]-isoquinolin-2-ila.

"Heterocicllil-heteroarila" significa uma heteroarila e heterociclila fundidas. Heterocicllil-heteroarila particular é aquela em que a heteroarila desta consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel e a heterociclila consiste em cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. Uma heterocicllil-heteroarila é ligada através de qualquer átomo da heteroarila desta capaz de

tal ligação. A designação do aza, oxa ou tio como um prefixo antes da porção de heteroarila ou heterociclila da heterociclil-heteroarila define que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre está presente, respectivamente, como um átomo de anel. O átomo de nitrogênio de uma heterociclil-heteroarila pode ser um átomo de nitrogênio básico. O átomo de nitrogênio ou enxofre da porção de heteroarila ou heterociclila da heterociclil-heteroarila pode também ser opcionalmente oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Heterociclil-heteroarila exemplar inclui 2,3-di-hidro-1H-pirrol[3,4-b] quinolin-2-ila, 1,2,3,4-tetra-hidrobenz[b][1,7]naftiridin-2-ila, 1,2,3,4-tetra-hidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-ila, 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido[3,4-b]indol-2ila, 1,2,3, 4-tetra-hidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2ila, 2,3-di-hidro-1H-pirrol[3,4-b]indol-2-ila, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[3,4-b]indol-2-ila, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino [4,3-b]indol-3-ila, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[4,5-b]indol-2-ila, 5,6,7,8-tetra-hidro[1,7]naftiridila, 1,2,3,4-tetra-hidro[2,7]naftiridila, 2,3-di-hidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridila, 2,3-di-hidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridila, 3,4-di-hidro-2H-l-oxa[4,6]diazanaftalenila, 4,5,6,7-tetra-hidro-3H-imidazo[4,5-c]piridila, 6,7-di-hidro[5,8] diazanaftalenila, 1,2,3,4-tetra-hidro[1,5]-naftiridinila, 1,2,3,4-tetra-hidro[1,6]naftiridinila, 1,2,3,4-tetra-hidro[1,7]naftiridinila, 1,2,3,4-tetra-hidro[1,8]naftiridinila, e 1,2,3,4-tetra-hidro[2,6]naftiridinila.

"Alcarila multicíclica" significa um sistema de anel multicíclico incluindo pelo menos um anel aromático fundido a pelo menos um anel não-aromático que pode ser saturado ou insaturado, e pode também conter no sistema de anel um ou mais heteroátomos, tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Alcarila multicíclica exemplar inclui arilcicloalquenila, arilcicloalquila, aril-heterociclenila, aril-heterociclila, cicloalquenilarila, cicloalquilarila, cicloalquenil-heteroarila, cicloalquil-heteroarila, heteroarilcicloalquenila, heteroarilcicloalquila, heteroaril-heterociclenila, heteroaril-heterociclila, heterociclenilarila, heterociclenil-heteroarila, heterociclilarila, e heterociclil-heteroarila. Grupos de alcarila multicíclica particulares são anéis bicíclicos que incluem um anel aromático fundido a um anel não-aromático e que pode também conter no sistema de anel um ou mais heteroátomos, tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

"Paciente" inclui humano e outros mamíferos.

"Sais farmacêuticamente aceitáveis" referem-se aos sais de adição de ácido inorgânico e orgânico não-tóxicos, e sais de adição de base, de compostos da presente invenção. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante a purificação e isolamento final dos compostos ou separadamente reagindo o composto purificado em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolando o sal desse modo formado. Em alguns casos, os próprios compostos são capazes de auto-protonarem sítios básicos na molécula e formar um sal anfotérico interno.

10 Sais de adição de ácido exemplares incluem os sais de bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glicohettonato, lactiobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos, ciclo-hexilsulfamatos e laurilsulfonatos. Veja, por exemplo S.M. Berge, et. al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) que é incorporado aqui por referência. Sais de adição de base podem ser também preparados separadamente reagindo o composto purificado em sua forma de ácido com uma base orgânica ou inorgânica adequada e isolando o sal desse modo formado. Sais de adição de base incluem sais de amina e metal farmacêuticamente aceitáveis. Sais de metal adequados incluem os sais de sódio, potássio, cálcio, bário, zinco, magnésio, e alumínio. Um sal de adição de base particular é sal de sódio ou sal de potássio. Sais de adição de base inorgânica adequados são preparados de bases de metal que incluem hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio, e hidróxido de zinco. Sais de adição de base de amina adequados são preparados de aminas que têm suficiente basicidade para formar um sal adequado, e particularmente incluem aquelas aminas que são frequentemente usadas em química médica por causa de sua baixa toxicidade e aceitabilidade para uso

15

20

25

30

médico. Amina exemplar inclui amônia, etilenodiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-benzilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris (hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamônio, trietilamina, di-
 5 benzilamina, efenamina, deidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por exemplo, lisina e arginina, e diciclohexilamina.

"Solvato" significa uma associação física de um composto da
 10 presente invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física inclui ligação de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange solvatos tanto de fase de solução quanto insolúveis. Solvatos particulares in-
 15 cluem hidratos, etanolatos, e metanolatos.

Modalidades Particulares da Invenção

Uma modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^1 é fenila, heteroarila de cinco ou seis membros, ou (C₅-C₆)-cicloalquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi,
 20 ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^1 é fenila ou heteroarila de cinco ou seis membros, cada
 25 uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^1 é fenila ou heteroarila de cinco ou seis membros, cada
 30 uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, con-

tanto que quando R¹ for fenila ou heteroarila de seis membros, então ele seja apenas opcionalmente substituído na posição orto ou meta.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R¹ é fenila, piridila, tiazolila, imidazolila ou oxodiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R¹ é fenila ou piridila, cada uma das quais é opcionalmente substituída na posição orto ou meta por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R¹ é fenila opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R¹ é fenila opcionalmente substituída na posição orto ou meta por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R¹ é fenila opcionalmente substituída por halo, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R¹ é fenila opcionalmente substituída na posição orto ou meta por halo, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R¹ é 2-fluorofenila ou 3-fluorofenila, ou um hidrato, solvato

ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^2 é hidrogênio, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5 Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^2 é metila, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que L^1 é uma ligação, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes,
10 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que L^1 é (C_1-C_3) -alquilenos, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que L^1 é $-CH_2-$, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou
15 um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que:

R^3 é cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, heterociclenila, ou alcarila multicíclica, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alquilenos- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alquilenos-, ou
25

alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquilsulfonila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,
30

arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquila-

mino, dialquilamino, carbóxi, ou alcóxicarbonila, ou

heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo ou alquila, ou

arila, heteroarila, aroila, heteroaróila, arilóxi, heteroarilóxi, ou
 5 heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , ou $Y^1Y^2N-SO_2-$, e

quando R^3 for cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, heterociclenila ou alcarila multicíclica, ele é também opcionalmente substituído por
 10 oxo,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^3 é fenila, piridila, tiazolila, imidazolila, oxodiazolila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, cicloalquila, benzo-oxazolila, 1,2,4-tiadiazolila,
 15 1,3,4-tiadiazolila, tetra-hidropiranila, piperidinila, furanila, benzo[1,3]dioxolila, benzotiazolila, imidazolidinila, indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzofuranila, ou 1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

20 acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,
 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-alquilenno-SO_2-(C_1-C_4)-alquilenno-$, ou

alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquilsulfinila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:
 25

halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, ou alcóxicarbonila, ou
 30

heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcio-

nalmente substituída por oxo ou alquila, ou

arila, heteroarila, aroíla, heteroaróila, arilóxi, heteroarilóxi, ou heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, -P(=O)-(alcóxi)₂, Y¹Y²N-, ou Y¹Y²N-SO₂-, e

quando R³ for cicloalquila, tetra-hidropiranila, piperidinila, imidazolidinila, ou 1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazolila, ele é também opcionalmente substituído por oxo,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que:

R³ é fenila, piridila, tiazolila, imidazolila, oxodiazolila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, cicloalquila, benzo-oxazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tetra-hidropiranila, piperidinila, furanila, benzo[1,3]dioxolila, benzotiazolila, imidazolidinila, indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzofuranila, ou 1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquilsulfonila, arila, heteroarila, ou alquila opcionalmente substituída por:

halo, carbóxi, alcóxicarbonila, arila ou heteroarila, -P(=O)-(alcóxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, ou

heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo, ou

heterociclila opcionalmente substituída por Y¹Y²N-, e

quando R³ for cicloalquila, tetra-hidropiranila, piperidinila, imidazolidinila, ou 1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazolila, ele é também opcionalmente substituído por oxo; e

Y¹ e Y² são cada qual independentemente hidrogênio, cicloalquila, ou alquila opcionalmente substituída por hidróxi, alcóxi, amino, alquilami-

no, dialquilamino, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituída por alquila,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

5 Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

10 $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alquilenos- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alquilenos-, ou

alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcoxycarbonila, alquiltio, alquilsulfinila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

15 halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcoxycarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, ou alcoxycarbonila, ou

20 heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo ou alquila, ou

arila, heteroarila, aroila, heteroaróila, arilóxi, heteroarilóxi, ou heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcoxycarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , ou $Y^1Y^2N-SO_2-$,

25 ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que:

30 R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alcóxi,

alcoxicarbonila, alquiltio, alquilsulfonila, arila, heteroarila, ou

alquila opcionalmente substituída por:

halo, carbóxi, alcoxicarbonila, arila ou heteroarila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, ou

5 heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo, ou

heterociclila opcionalmente substituída por Y^1Y^2N- , e

Y^1 e Y^2 são cada qual independentemente hidrogênio, cicloalquila, ou alquila opcionalmente substituída por hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituída por alquila,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonila, ou

alquila substituída por $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

20 Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), em que:

R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonila, ou

alquila substituída por $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; e

25 Y^1 e Y^2 são cada qual independentemente hidrogênio, cicloalquila, ou alquila opcionalmente substituída por hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituída por alquila,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

30 Outra modalidade particular da invenção é um composto de fórmula (I), que é

- Benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 5 Fenilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-(4-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-(2-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,2-Dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida de ácido
 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 [1-(1H-Imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-
 carboxílico,
 (6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxí-
 lico,
 [2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzo-oxazol-6-il]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-
 15 carboxílico,
 4-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida de ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-
 carboxílico,
 20 (6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Carbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Metilcarbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Hidróxi-ciclo-hexil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster de etila de ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-
 25 carboxílico,
 Éster de etila de ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 4-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 4-Dimetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3,5-Diflúor-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Piridin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- Tiazol-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Sulfamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Oxo-1,2-di-hidro-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Sulfamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 Pirimidin-4-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 (3-Trifluorometil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2H-Pirazol-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Pirimidin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3,5-difluor-fenil)-pirimidina-5-car-
- 15 boxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2,5-difluor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(4-difluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
- 20 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Etilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Etóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-
- 25 carboxílico,
 3-(2-Hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Ciclopropilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 3-(3-Hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Metóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-

- carboxílico,
- 3-(3-Metóxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(4-metóxi-butilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-
- 5 carboxílico,
- 3-Ciclo-hexilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Hidróxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Piperidin-1-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-
- 20 pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-fluoro
- 30 -fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- 3-(2-Di-isopropilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina -5-carboxílico,
- 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-(Metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-Metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Metanossulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 (Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-Sulfamoil-benzenoamida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Morfolina-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3,4-Dimetoxil-benzilamida de ácido 2-Feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- (1H-Indazol-5-il)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-[1,2,3]Tiadiazol-5-il)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 4-Morfolin-4-ilbenzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
Éster de metila de ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico,
Ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico,
(Benzofuran-5-ilmetil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 4-Metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
4-Carbamoil-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
3-(2-Hidróxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
4-(Morfolin-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
[2-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzil}-fosfónico,
- 20 Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfónico,
Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfónico,
Éster de dietila de ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfónico,
- 25 3-Metanossulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(1-Metanossulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
(1-Dimetanossulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 3-Metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- 3-Acetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(3-Oxo-piperiazina-1-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 (2-Sulfamoil-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-Amino-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 (Tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Metil-oxazol-2-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster de etila de ácido metóxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 xílico,
 Éster de etila de ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 (1-Fenil-etil)-amida de ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Amida de ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carbo-

- xílico,
- [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 [2-(Pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster de *terc*-butila de ácido [3-({[2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-benzil]-carbâmico,
- 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina
- 10 -5-carboxílico,
- 3-(3-Hidróxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Hidróxi-2-metil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-[(Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(4-Hidróxi-butilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[2-(2-Hidróxi-etóxi)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 3-[(Tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Isobutilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-
- 30 carboxílico,
- (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, ou

(5-Isopropilsulfamoiil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5 A presente invenção também inclui dentro do seu escopo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da invenção, em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 Compostos da presente invenção são inibidores de PGDS e desse modo, são úteis para tratar distúrbios alérgicos e/ou inflamatórios, particularmente distúrbios tais como rinite alérgica, asma e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

15 Consequentemente, outra invenção inclusa é direcionada a um método de tratamento de um paciente sofrendo de rinite alérgica e/ou asma compreendendo administrar ao paciente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de composto de fórmula (I).

20 As referências inclusas direcionadas ao tratamento devem ser entendidas incluir terapia profilática para inibir PGDS, bem como para tratar condições fisiológicas ou crônicas ou agudas estabelecidas associadas a PGDS para essencialmente curar um paciente sofrendo delas, ou melhorar as condições fisiológicas associadas à ela. As condições fisiológicas descritas aqui incluem algumas, porém não todas, das situações clínicas possíveis onde um tratamento antirinite alérgica e/ou asma é assegurado. Aqueles experientes neste campo são bem cientes das circunstâncias que requerem
25 tratamento.

30 Na prática, o composto da presente invenção pode ser administrado em forma de dosagem farmaceuticamente aceitável a humanos e outros mamíferos por administração tópica ou sistêmica, incluindo oral, inalacional, retal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colônica, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural), intracisternal e intraperitoneal. Será apreciado que a via particular pode variar com por exemplo a condição fisiológica do recipiente.

"Formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis" referem-se às formas de dosagem do composto da invenção, e incluem, por exemplo, comprimidos, drágeas, pós, elixires, xaropes, preparações líquidas, incluindo suspensões, sprays, comprimidos inalantes, lozangos, emulsões, soluções, grânulos, cápsulas e supositórios, bem como preparações líquidas para injeções, incluindo preparações de lipossoma. Técnicas e formulações geralmente podem ser encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, edição mais recente.

Um aspecto particular da invenção provê o composto da invenção a ser administrado na forma de uma composição farmacêutica.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem pelo menos um componente selecionado do grupo compreendendo veículos farmacêuticamente aceitáveis, diluentes, revestimentos, adjuvantes, excipientes, ou veículos, tais como agentes conservantes, cargas, agentes desintegrantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes estabilizantes de emulsão, agentes de suspensão, agentes isotônicos, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes de coloração, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, outros agentes terapêuticos, agentes lubrificantes, agentes de promoção ou retardantes de adsorção, e agentes de dispensa, dependendo da natureza do modo de administração e formas de dosagem.

Agentes de suspensão exemplares incluem álcoois de isoesteirila etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, ou misturas destas substâncias.

Agentes antifúngicos e antibacterianos exemplares para a prevenção da ação de micro-organismos incluem parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e similares.

Agentes isotônicos exemplares incluem açúcares, cloreto de sódio, e similares.

Agentes retardantes de adsorção exemplares para prolongar a absorção incluem monoestearato de alumínio e gelatina.

Agentes de promoção de adsorção exemplares para realçar a absorção incluem sulfóxido de dimetila e análogos relacionados.

Diluentes, solventes, veículos, agentes solubilizantes, emulsificantes e estabilizantes de emulsão exemplares, incluem água, clorofórmio, 5 sacarose, etanol, álcool de isopropila, carbonato de etila, acetato de etila, álcool de benzila, álcool de tetra-hidrofurfurila, benzoato de benzila, polióis, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, glicerol, polietileno glicóis, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, álcool de cetoestearila, álcool de miristila, monoestearato de glicerila e sulfato de laurila de sódio, ésteres de ácido graxo 10 de sorbitano, óleos vegetais (tais como óleo de caroço de algodão, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de rícino e óleo de sésamo) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila, e similares, ou misturas adequadas destas substâncias.

Excipientes exemplares incluem lactose, açúcar do leite, citrato 15 de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de dicálcio.

Agentes desintegrantes exemplares incluem amido, ácidos algínicos e certos silicatos complexos.

Lubrificantes exemplares incluem estearato de magnésio, sulfato 20 de laurila de sódio, talco, bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado.

A escolha de veículo farmacêutico aceitável é geralmente determinada de acordo com as propriedades químicas do composto ativo tais como solubilidade, o modo particular de administração e as condições a serem observadas na prática farmacêutica.

25 Composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tal como uma forma de dosagem sólida, tais como cápsulas, selos ou comprimidos cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, ou como um pó ou grânulos; como uma forma de dosagem líquida tal 30 como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não-aquoso, ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou uma emulsão líquida água-em-óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado

como um bolo, eletuário ou pasta.

"Forma de dosagem sólida" significa que a forma de dosagem do composto da invenção é forma sólida, por exemplo cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, drágeas ou grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto da invenção é misturado com pelo menos um excipiente habitual inerte (ou veículo) tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio ou: (a) cargas ou extensores, como por exemplo, amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, (b) aglutinantes, como por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, (c) umectantes, como por exemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos complexos e carbonato de sódio, (e) retardantes de solução, como por exemplo parafina, (f) aceleradores de absorção, como por exemplo, compostos de amônio quaternário, (g) agentes umectantes, como por exemplo, álcool de cetila e monoestearato de glicerol, (h) adsorventes, como por exemplo, caulim e bentonita, (i) lubrificantes, como por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, sulfato de laurila de sódio, (j) agentes opacificantes, (k) agentes de tampamento, e agentes que liberam o composto da invenção em uma certa parte do trato intestinal de uma maneira retardada.

Um comprimido pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um agente aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, ativo de superfície ou dispersante. Excipientes tais como lactose, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dicálcio e agentes desintegrantes tais como amido, ácidos algínicos e certos silicatos complexos combinados com lubrificantes tais como estearato de magnésio, sulfato de laurila de sódio e talco podem ser usados. Uma mistura dos compostos em pó umedecida com um diluente líquido inerte pode ser moldada em uma máquina adequada para preparar comprimidos moldados. Os com-

primidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados com entalhes e podem ser formulados a fim de fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo incluso.

Composições sólidas podem também ser empregadas como
5 cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias e duras empregando-se tais excipientes como lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado, e similares.

Se desejado, e para distribuição mais eficaz, o composto pode ser microencapsulado em, ou ligado a, um sistema de distribuição direcionada ou liberação lenta tais como umas matrizes de polímero biodegradável, biocompatível (por exemplo, poli(d,l-lactídeo coglicolídeo)), lipossomas, e microesferas e subcutânea ou intramuscularmente injetado por uma técnica chamada depósito subcutâneo ou intramuscular para fornecer libera
10 contínua do(s) composto(s) durante um período de 2 semanas ou mais tempo. Os compostos podem ser esterilizados, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactéria, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril, ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

"Forma de dosagem líquida" significa que a dose do composto ativo a ser administrada ao paciente é em forma líquida por exemplo, emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além do composto ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais solventes, agentes so-
20 lubilizantes e emulsificantes.

Quando suspensões aquosas são usadas elas podem conter agentes emulsificantes ou agentes que facilitam a suspensão.

Composições farmacêuticas adequadas para administração tópica significa formulações que são em uma forma adequada para serem
30 administradas topicamente a um paciente. A formulação pode ser apresentada como um unguento tópico, pomadas, pós, sprays e inalantes, géis (com base em água ou álcool), cremes, como é geralmente conhecido na técnica,

ou incorporada em uma base de matriz para aplicação em um emplastro, que permitiria uma liberação controlada de composto através da barreira transdérmica. Quando formulados em um unguento, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base de unguento miscível em água ou parafínica. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base de creme óleo-em-água. Formulações adequadas para administração tópica nos olhos incluem colírios em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente ativo. Formulações adequadas para administração tópica na boca incluem lozangos compreendendo o ingrediente ativo em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tais como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e antissépticos bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

A fase oleosa da composição farmacêutica de emulsão pode ser constituída de ingredientes conhecidos, de uma maneira conhecida. Enquanto a fase pode compreender simplesmente um emulsificante (de outra maneira conhecido como um emulgente), desejavelmente compreende uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou com ambos, uma gordura e um óleo. Em uma modalidade particular, um emulsificante hidrofílico é incluído juntamente com um emulsificante lipofílico que age como um estabilizante. Juntos, o(s) emulsificante(s) com, ou sem, estabilizante(s) formam a cera emulsificante, e juntamente com o óleo e gordura formam a base de unguento emulsificante que forma a fase dispersa oleosa das formulações em creme.

Se desejado, a fase aquosa da base em creme pode incluir, por exemplo, pelo menos 30% em peso/peso de um álcool poli-hídrico, isto é, um álcool tendo dois ou mais grupos hidroxila tais como, propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol (incluindo PEG 400) e misturas destes. As formulações tópicas podem desejavelmente incluir um composto que acentua a absorção, ou penetração do ingrediente

ativo através da pele, ou outras áreas afetadas.

A escolha de gorduras ou óleos adequados para uma composição é baseada na obtenção das propriedades desejadas. Desse modo um creme deve particularmente ser um produto não-oleoso, não-manchante e lavável com consistência adequada para evitar vazamento de tubos ou outros recipientes. Ésteres de alquila mono- ou dibásicos de cadeia linear ou ramificada tais como miristato de di-isopropila, oleato de decila, palmitato de isopropila, estearato de butila, palmitato de 2-etil-hexila ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada conhecidos como Crodamol CAP pode ser usada. Esta pode ser usada sozinha ou em combinação dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lipídeos de ponto de fusão elevado tais como parafina macia branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais podem ser usados.

Composições farmacêuticas adequadas para administrações retais ou vaginais significam formulações que são em uma forma adequada para serem administradas retal ou vaginalmente a um paciente e contendo pelo menos um composto da invenção. Supositórios são uma forma particular para tais formulações que podem ser preparadas misturando-se os compostos desta invenção com veículos ou excipientes não-irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório, que são sólidos em temperaturas ordinárias porém líquidos em temperatura corporal e portanto, derretem no reto ou poço vaginal e liberam o componente ativo.

Composição farmacêutica administrada por injeção pode ser por injeção transmuscular, intravenosa, intraperitoneal, e/ou subcutânea. As composições da presente invenção são formuladas em soluções líquidas, em particular em tampões fisiologicamente compatíveis tais como solução de Hank ou solução de Ringer. Além disso, as composições podem ser formuladas em forma sólida e redissolvidas ou suspensas imediatamente antes do uso. Formas liofilizadas são também incluídas. As formulações são estéreis e incluem emulsões, suspensões, soluções de injeção aquosas e não aquosas, que podem conter agentes de suspensão e agentes espessantes e

antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica, e têm um pH adequadamente ajustado, com o sangue do recipiente pretendido.

Composição farmacêutica da presente invenção adequada para administração nasal ou inalacional significa composições que são em uma forma adequada para serem administradas nasalmente ou por inalação a um paciente. A composição pode conter um veículo, em uma forma em pó, tendo um tamanho de partícula por exemplo na faixa de 1 a 500 microns (incluindo tamanhos de partícula em uma faixa entre 20 e 500 microns em incrementos de 5 microns tais como 30 microns, 35 microns, etc.). Composições adequadas nas quais o veículo é um líquido, para administração como por exemplo um spray nasal ou como gotas nasais, incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. Composições adequadas para administração por aerossol podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e podem ser distribuídas com outros agentes terapêuticos. Terapia inalacional é facilmente administrada por inaladores de dose controlada ou qualquer inalador de pó seco adequado, tal como o Eclipse, Spinhaler®, ou Ultrahaler® como descrito no pedido de patente WO2004/026380, e Patente dos Estados Unidos Nº. 5.176.132.

Níveis de dosagem reais de ingrediente(s) ativo(s) nas composições da invenção podem ser variados a fim de obter uma quantidade de ingrediente(s) ativo(s) que é (são) eficaz para obter uma resposta terapêutica desejada para uma composição particular e método de administração para um paciente. Um nível de dosagem selecionado para qualquer paciente particular portanto depende de uma variedade de fatores incluindo o efeito terapêutico desejado, da via de administração, da duração de tratamento desejada, da etiologia e severidade da doença, da condição do paciente, peso, sexo, dieta e idade, do tipo e potência de cada ingrediente ativo, taxas de absorção, metabolismo e/ou excreção e outros fatores.

A dose diária total do composto desta invenção administrada a um paciente em doses únicas ou divididas pode ser em quantidades, por exemplo, de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal diária e

particularmente 0,01 a 10 mg/kg/dia. Por exemplo, em um adulto, as doses são geralmente de cerca de 0,01 a cerca de 100, particularmente cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia por inalação, de cerca de 0,01 a cerca de 100, particularmente 0,1 a 70, mais especialmente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por dia por administração oral, e de cerca de 0,01 a cerca de 50, particularmente 0,01 a 10, mg/kg de peso corporal por dia por administração intravenosa. A porcentagem de ingrediente ativo em uma composição pode ser variada, embora deva constituir uma proporção de modo que uma dosagem adequada seja obtida. Composições de unidade de dosagem podem conter tais quantidades ou tais submúltiplos destas como pode ser usado para preparar a dose diária. Obviamente, diversas formas de dosagem de unidade podem ser administradas quase ao mesmo tempo. Uma dosagem pode ser administrada tão frequentemente quanto necessário a fim de obter o efeito terapêutico desejado. Alguns pacientes podem responder rapidamente a uma dose mais alta ou mais baixa e podem achar doses de manutenção muito mais baixas adequadas. Para outros pacientes, pode ser necessário ter tratamento a longo prazo na taxa de 1 a 4 doses por dia, de acordo com as necessidades fisiológicas de cada paciente particular. Nem é preciso dizer que, para outros pacientes, será necessário prescrever não mais do que uma ou duas doses por dia.

As formulações podem ser preparadas em forma de unidade de dosagem por quaisquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Tais métodos incluem a etapa de trazer em associação o ingrediente farmacêuticamente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes auxiliares. Em geral, as formulações são preparadas uniforme e intimamente trazendo em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e em seguida, se necessário, modelando o produto.

As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou múltiplas doses, por exemplo ampolas seladas e frascos com rolhas elastoméricas, e podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) requerendo apenas a adição do veículo

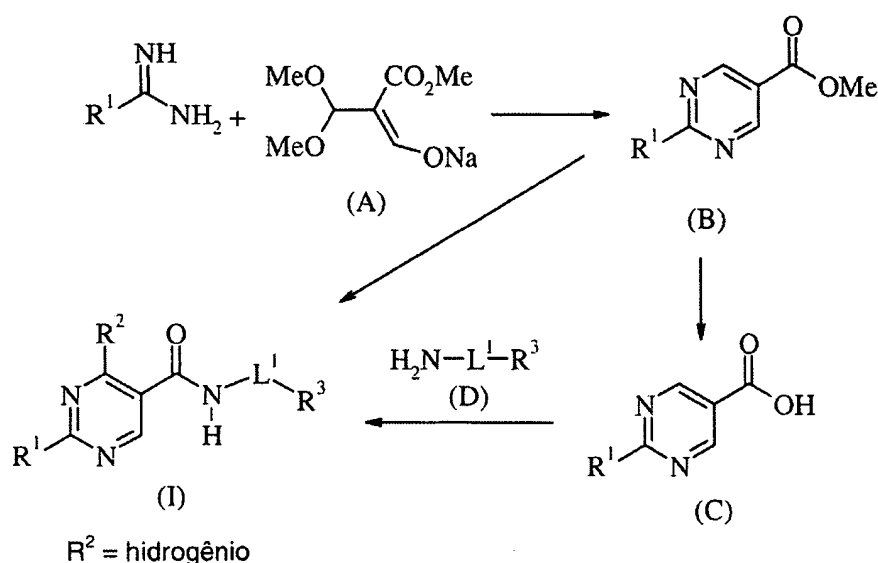
líquido estéril, por exemplo água for injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporânea podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo anteriormente descrito.

Os compostos da invenção podem ser preparados pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos, pelos quais entende-se métodos usados antes e descritos na literatura, por exemplo aqueles descritos por R.C. Larock em *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com prática-padrão, por exemplo, veja T.W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

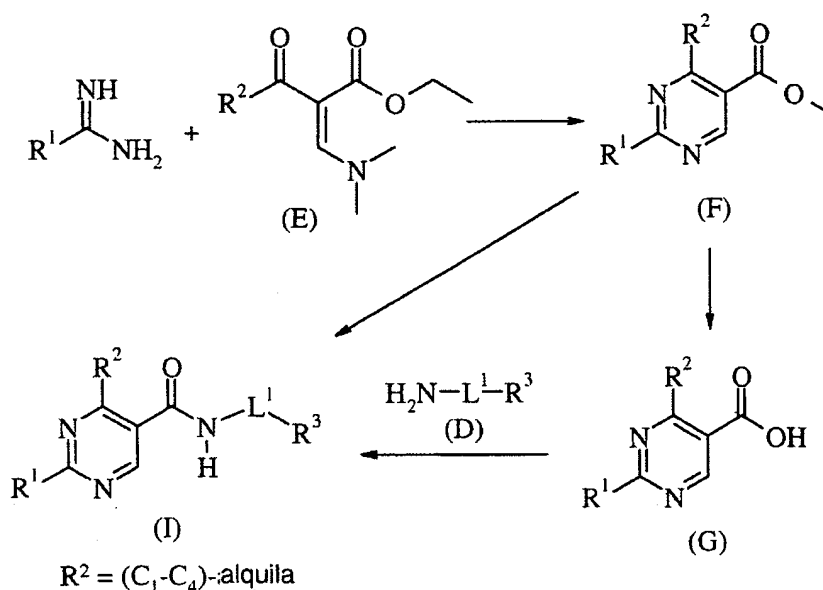
Um composto de fórmula (I), em que R^2 é hidrogênio, pode ser preparado, como mosrado no Esquema I abaixo, reagindo um composto de amidina, em que R^1 é como definido aqui, com a reagente de fórmula (A) para formar um composto de fórmula (B), que diretamente ou por meio de seu produto hidrolizado de fórmula (C), é acoplado com uma amina de fórmula (D), em que L^1 e R^3 são como definidos aqui.

Esquema I



Um composto de fórmula (I), em que R^2 é (C_1-C_4) -alquila, pode ser preparado, como mostrado no Esquema II abaixo, reagindo-se um composto de amidina, em que R^1 é como definido aqui, com um reagente de fórmula (E) para formar um composto de fórmula (F), que diretamente ou por meio de seu produto hidrolizado de fórmula (G), é acoplado com uma amina de fórmula (D), em que L^1 e R^3 são como definidos aqui.

Esquema II



Os compostos da invenção podem também ser preparados por interconversão de outros compostos da invenção.

Será apreciado que os compostos da presente invenção possam conter centros assimétricos. Estes centros assimétricos podem independentemente ser na configuração R ou S. Estará evidente para aqueles versados na técnica que certos compostos da invenção podem também exibir isomerismo geométrico. Deve ser entendido que a presente invenção inclui isômeros geométricos individuais e estereoisômeros e misturas destes, incluindo misturas racêmicas, de compostos de fórmula (I) acima. Tais isômeros podem ser separados de suas misturas, pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos, por exemplo, técnicas cromatográficas e técnicas de recristalização, ou eles são separadamente preparados dos isômeros apropriados de seus intermediários.

Os compostos da invenção, seus métodos ou preparação e suas

atividades biológicas aparecerão mais claramente a partir do exame dos seguintes exemplos que são apresentados como uma ilustração apenas e não devem ser considerados como limitando a invenção em seu escopo. Compostos da invenção são identificados, por exemplo, pelos seguintes métodos analíticos.

Os Espectros de Massa (MS) são registrados usando um espectrômetro de massa Micromass LCT. O método é ionização de eletrovaporização positiva, massa de varredura m/z de 100 a 1000.

Espectros de ressonância magnética nuclear 300 MHz ^1H (^1H RMN) são registrados em temperatura ambiente usando um espectrômetro Varian Mercury (300 MHz) com uma sonda de 5 mm ASW. Na ^1H RMN os deslocamentos químicos (δ) são indicados em partes por milhão (ppm) com referência a tetrametilsilano (TMS) como o padrão interno.

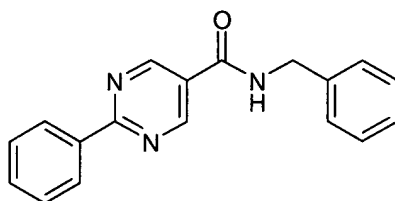
Como usado nos exemplos e preparações que seguem, bem como no restante do pedido, os termos usados aqui devem ter os significados indicados: "kg" refere-se a quilogramas, "g" refere-se a gramas, "mg" refere-se a miligramas, " μg " refere-se a microgramas, "mol" refere-se a mols, "mmol" refere-se a milimols, "M" refere-se a molar, "mM" refere-se a milimolar, " μM " refere-se a micromolar, "nM" refere-se a nanomolar, "L" refere-se a litros, "mL" ou "ml" refere-se a mililitros, " μL " refere-se a microlitros, " $^{\circ}\text{C}$ " refere-se a graus Celsius, "pf" ou "p.f." refere-se a ponto de fusão, "pe" ou "p.e." refere-se a ponto de ebulição, "mm de Hg" refere-se a pressão em milímetros de mercúrio, "cm" refere-se a centímetros, "nm" refere-se a nanômetros, "abs." refere-se a absoluto, "conc." refere-se a concentrada, "c" refere-se à concentração em g/mL, "ta" refere-se à temperatura ambiente, "TLC" refere-se a cromatografia de camada fina, "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alto desempenho, "i.p." refere-se a intraperitonealmente, "i.v." refere-se a intravenosamente, "s" = singleto, "d" = dubleto; "t" = tripleto; "q" = quarteto; "m" = multipletto, "dd" = dubleto de dubletos; "br" = amplo, "LC" = cromatografia líquida, "MS" = espectrometria de massa, "ESI/MS" = ionização por eletrovaporização/espectrografia de massa, "TA" = tempo de retenção, "M" = íon molecular, "PSI" = libras por polegada ao quadrado, "DMSO" = dimetil-

sulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "DCM" = diclorometano, "HCl" = ácido clorídrico, "SPA" = Ensaio por Proximidade de Cintilação, "EtOAc" = acetato de etila, "PBS" = Salina Tamponada por Fosfato, "IUPAC" = União Internacional de Química Pura e Aplicada, "MHz" = megaertz, "MeOH" = metanol, "N" = normalidade, "THF" = tetra-hidrofurano, "min" = minuto(s), "N₂" = gás de nitrogênio, "MeCN" ou "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = éter de etila, "TFA" = ácido trifluoroacético, "~" = aproximadamente, "MgSO₄" = sulfato de magnésio, "Na₂SO₄" = sulfato de sódio, "NaHCO₃" = bicarbonato de sódio, "Na₂CO₃" = carbonato de sódio, "MCPBA" = ácido 3-cloroperoxi-benzoico, "NMP" = N-metilpirrolidona, "PS-DCC" = dicitlo-hexilcarbodi-imida sustentada por polímero, "LiOH" = hidróxido de Lítio, "PS-trisamina" = trisamina sustentada por polímero, "PGH₂" = prostaglandina H₂, "PGD₂" = prostaglandina D₂; "PGE₂" = prostaglandina E₂, "hPGDS" = Sintase de PGD₂ Hematopoiética, "GSH" = glutationa (reduzida), "EIA" = Imunoensaio de Enzima, "KH₂PO₄" = fosfato de potássio, monobásico, "K₂HPO₄" = fosfato potássio, dibásico, "FeCl₂" = cloreto ferroso, "MOX" = metoxilamina; "EtOH" = etanol.

EXEMPLOS :

Exemplo 1:

20 Benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Um frasco redondo, de três gargalos de 250 mL equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo é purgado com N₂. O frasco é carregado sequencialmente com 3,3-dimetoxipropionato de metila (5,22 g, 35,3 mmols), 1,2-dimetoxietano anidro (25 mL), formiato de metila anidro (5 mL), hidreto de sódio a 60% (1,7 g, 42,5 mmols), e a mistura aquecida para 40 – 50°C até que a evolução de gás de hidrogênio seja interrompida. A mistura de reação é resfriada em um banho de gelo/água e lentamente deixada atingir a temperatura ambiente durante a noite com agi-

tação. Éter anidro (25 mL) é adicionado, e a suspensão resultante é filtrada sob N₂, lavada com éter anidro (10 mL), e seca a vácuo durante 2 horas para produzir sal de sódio de éster de metila de ácido 2-dimetoximetil-3-hidróxi-acrílico (3,51 g, 50%) como um pó. ¹H RMN (CD₃OD): δ 3,33 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). (veja: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720 - 722.)

Etapa 2: A uma solução de hidrato de cloridrato de benzamidina (2 mmols) em DMF anidro (4 mL) é adicionado sal de sódio de éster de metila de ácido 2-dimetoximetil-3-hidróxi-acrílico (0,46 g, 2,32 mmols) e a mistura de reação aquecida a 100°C sob N₂ durante 1 hora. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e água (15 mL) é adicionada. Após adição de água, a precipitação imediata do produto é observada. Os sólidos são coletados por filtração, lavados com água (2,5 mL) e secos a vácuo para produzir éster de metila de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,32 g, 74%). (veja: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720 - 722.)

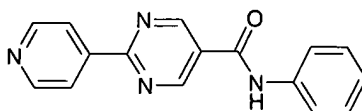
Etapa 3: Uma solução de éster de metila de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (3,15 g) e LiOH (0,71 g) em uma mistura de MeOH, THF e água (1:1:1 em volume, 120 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. MeOH e THF são evaporados para fornecer uma solução aquosa. A solução aquosa é acidificada com ácido clorídrico a 5% para ajustar o pH entre 2,5 e 3. O precipitado é filtrado e lavado com água, seco em vácuo para produzir 2,94 g (~100%) de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 201 (M+H).

Etapa 4: Uma mistura de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, (80 mg), 1-hidroxibenzotriazol (92 mg) e carbodi-imida sustentada por polímero (640 mg, 1,25 mmol/g) em 8 mL de DCM é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e benzilamina (43 mg) é adicionado. Após agitação em temperatura ambiente durante 1,5 dia, PS-trisamina (295 mg, 4,08 mmols /g) é adicionado. A mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O sólido é filtrado e lavado com DCM. O filtrado é concentrado para produzir benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (98 mg, 85%) como um sólido. MS: 290 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃):

9,17 (s, 2H), 8,50 (d, 2H), 7,52 - 7,55 (m, 3H), 7,36 - 7,40 (m, 5H), 6,54 (am-
plo, H), 4,69 - 4,71 (d, 2H); IC₅₀ = 10 nM.

Exemplo 2

Fenilamida de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico



5 Etapa 1: A uma solução de cloridrato de isonicotinamida (1 g, 6,35 mmols) em DMF anidro (12 mL) é adicionado sal de sódio de éster de metila de ácido 2-dimetoximetil-3-hidróxi-acrílico (1,46 g, 7,36 mmols) e a mistura de reação é aquecida a 100°C sob nitrogênio durante 1 hora. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e água (48 mL) é adicionada. O
10 precipitado é coletado por filtração, lavado com água e seco a vácuo para fornecer éster de metila de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (1,2 g, 88%). MS: 216 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,00 (s, 3H), 8,44 (d, 2H), 8,73 (d, 2H), 9,38 (s, 2H).

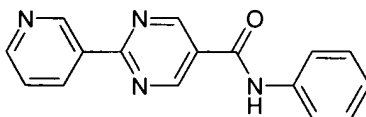
 Etapa 2: Uma solução de éster de metila de ácido 2-piridin-4-il-
15 pirimidina-5-carboxílico (1,11 g, 5,18 mmols), e LiOH aquoso (1 M, 5,18 mL) em MeOH (7,25 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. MeOH é removido em vácuo, e a solução aquosa é tratada com HCl a 3 N para ajustar o pH entre 2 e 3. O sólido é filtrado e lavado com água e seco em vácuo para produzir ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (1 g, 96%)
20 como um sólido. MS: 202 (M+H).

 Etapa 3: Uma mistura de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (76,1 mg, 0,56 mmol) e PS-DCC (539 mg, 1,25 mmol/g, 0,66 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, e anilina (31 mg, 0,33 mmol) é adicionada. Após agitação em temperatura ambiente durante 18 horas, PS-trisamina (398 mg, 3,75 mmols/g, 1,49 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com DCM. O filtrado é concentrado para produzir fenilamida de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (15 mg, 16%) como sólido. MS:

277 (M+H).

Exemplo 3

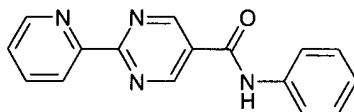
Fenilamida de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico



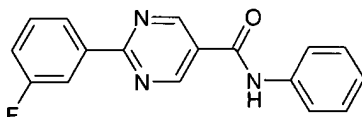
Etapa 1: A uma solução de cloridrato de nicotinamida (1 g, 6,35 mmols) em DMF anidro (12 mL) é adicionado sal de sódio de éster de metila de ácido 2-dimetoximetil-3-hidróxi-acrílico (1,46 g, 7,36 mmols) e a mistura de reação é aquecida a 100°C sob N₂ durante 3 horas. Após este tempo a reação é resfriada até a temperatura ambiente e água (48 mL) é adicionada. O precipitado é coletado por filtração, lavado com água e seco a vácuo para fornecer éster de metila de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,7 g, 51%). MS: 216 (M+H).

Etapa 2: Uma solução de éster de metila de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,73 g, 3,32 mmols) e LiOH a 1M aquoso (3,32 mL) em MeOH (5 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O MeOH é removido em vácuo, e a solução aquosa é tratada com HCl a 3 N para ajustar o pH para ~ 2 - 3. O sólido é filtrado e lavado com água e seco em vácuo para produzir ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,2 g, 30%) como um sólido. MS: 202 (M+H).

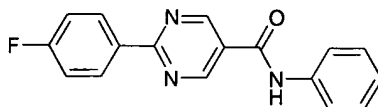
Etapa 3: Uma mistura de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (110 mg, 0,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (83,5 mg, 0,62 mmol) e PS-DCC (568 mg, 1,28 mmol/g, 0,73 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, e anilina (34 mg, 0,36 mmol) é adicionada. Após agitação em temperatura ambiente durante 18 horas, PS-trisamina (436 mg, 3,75 mmols/g, 1,64 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com DCM. O filtrado é concentrado para produzir fenilamida de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (41,2 mg, 41%) como um sólido. MS: 277 (M+H).

Exemplo 4Fenilamida de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

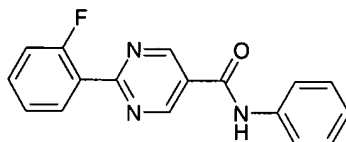
Uma mistura de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol, preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 2, etapas 1 e 2), 1-hidroxibenzotriazol (76,1 mg, 0,56 mmol) e PS-DCC (518 mg, 1,28 mmol/g, 0,66 mmol) em 8 mL de DMF é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, e anilina (31 mg, 0,33 mmol) é adicionada. Após agitação em temperatura ambiente durante 18 horas, PS-trisamina (400 mg, 3,75 mmols/g, 1,5 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com DCM. O filtrado é concentrado para produzir fenilamida de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (21 mg, 23%) como um sólido. MS: 277 (M+H).

Exemplo 515 Fenilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

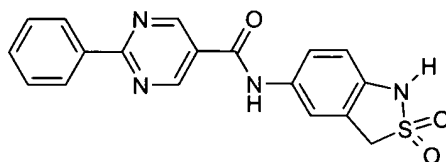
Uma mistura de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (107 mg, 0,49 mmol, preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 2, etapas 1 e 2), 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,56 mmol) e PS-DCC (511 mg, 1,28 mmol/g, 0,65 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Anilina (30,4 mg, 0,33 mmol) é adicionada. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. PS-trisamina (392 mg, 3,75 mmols/g, 1,47 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com EtOAc. O filtrado é concentrado para fornecer fenilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido em rendimento quantitativo. MS: 294 (M+H).

Exemplo 6Fenilamida de ácido 2-(4-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

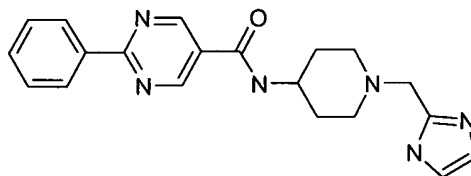
Uma mistura de ácido 2-(4-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (107 mg, 0,49 mmol, preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 2, etapas 1 e 2), 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,56 mmol) e PS-DCC (511 mg, 1,28 mmol/g, 0,65 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Anilina (30,4 mg, 0,33 mmol) é adicionada. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. PS-trisamina (392 mg, 3,75 mmols/g, 1,47 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com EtOAc. O filtrado é concentrado para fornecer fenilamida de ácido 2-(4-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (83,4 mg, 86%) como um sólido. MS: 294 (M+H).

Exemplo 715 Fenilamida de ácido 2-(2-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Uma mistura de ácido 2-(2-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (105 mg, 0,48 mmol, preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 2, etapas 1 e 2), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0,54 mmol) e PS-DCC (501 mg, 1,28 mmol/g, 0,64 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Anilina (29,9 mg, 0,32 mmol) é adicionada. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. PS-trisamina (385 mg, 3,75 mmols/g, 1,44 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com EtOAc. O filtrado é concentrado para fornecer fenilamida de ácido 2-(2-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (60 mg, 63%) como um sólido. MS: 294 (M+H).

Exemplo 8(2,2-Dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Uma mistura de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (60 mg, 0,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,51 mmol), e PS-DCC (469 mg, 1,21 mmol/g, 0,6 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. 2,2-Dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina (55 mg, 0,3 mmol) é adicionado. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. PS-trisamina (221 mg, 4,08 mmols/g, 0,9 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com MeOH. O filtrado é concentrado para produzir (2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (57 mg) como um sólido. MS: 367 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,58 (s, 2H), 6,86 (d, H), 7,53 - 7,65 (m, 4H), 7,76 (s, H), 8,46 (t, 2H), 9,33 (d, 2H), 10,41 (amplo, H), 10,54 (s, H); IC₅₀ = 2,5 nM.

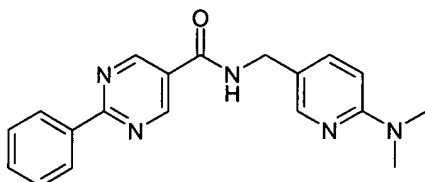
Exemplo 9[1-(1H-Imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilamina por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado [1-(1H-imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (74 mg) como um sólido. MS: 363 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,80 - 1,89 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 2H), 3,21 - 3,37 (m, 2H), 3,50 - 3,60 (m,

2H), 4,14 (m, H), 4,66 (s, 2H), 7,49 - 7,58(m, 3H), 7,80 (s, 2H), 8,44 (m, 2H), 8,69 (d, H), 9,23 (s, 2H); IC₅₀ = 2 nM.

Exemplo 10

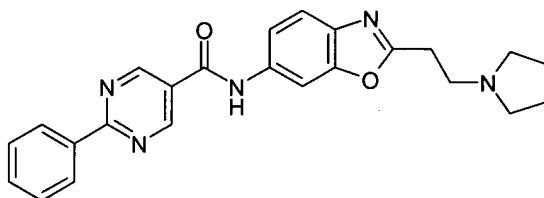
5 (6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 6-dimetilamino-piridin-3-ilmetilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2-lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (6-dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 334 (M+H).

Exemplo 11

[2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzo-oxazol-6-il]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



15 Etapa 1: Uma solução de 2-metil-6-nitro-benzoxazol (30 mmols), acetal de dimetila de formamida de dimetila (60 mmols) e pirrolidina (60 mmols) em DMF (45 mL) é agitada a 100°C durante 16 horas. A mistura de reação é concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc, lavado com água e salmoura, seco (Na₂SO₄) e filtrado. O filtrado é concentrado. O resíduo é lavado com EtOAc resfriado para fornecer 6-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzo-oxazol como um sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,80 - 2,25 (amplo, 4H), 3,10 - 3,80 (amplo, 4H), 5,06 (d, H), 7,44 (d, H), 7,96 (d, H), 8,21 (m, 2H).

20 Etapa 2: Uma solução de 6-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzo-oxazol (8,5 mmols) e paládio/carbono (10%) (0,85 mmol) em etanol (100 mL)

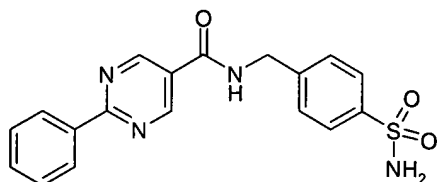
é hidrogenada com a pressão de 0,3447 MPa (50 psi) em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado em vácuo para fornecer 2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzo-oxazol-6-ilamina como um sólido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (m, 4H), 3,2 (amplo, 4H), 3,65 (amplo, 2H), 4,92 (d, H), 6,49 (d, H), 6,64 (d, H), 7,19 (d, H), 7,60 (d, H).

Etapa 3: A uma solução de 2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzo-oxazol-6-ilamina (3,2 mmols) em MeOH (40 mL) é adicionado cianoboroidreto de sódio (6,4 mmols) em temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida até o refluxo durante 18 horas. A mistura é concentrada e o resíduo é dissolvido em DCM. A solução é lavada com água e salmoura, e seca (MgSO_4). Uma quantidade pequena de carbono ativado é adicionado à solução, e a mistura é filtrada. O filtrado é concentrado para fornecer 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzo-oxazol-6-ilamina como um sólido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,79 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 3,00 - 3,18 (m, 4H), 4,78 (amplo, 2H), 6,68 (q, H), 6,80 (d, H), 7,43 (d, H).

Etapa 4: Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzo-oxazol-6-ilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado [2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzo-oxazol-6-il]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 414 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,70 (amplo, 4H), 2,44 - 2,78 (m, 2H), 2,95 - 3,30 (m, 6H), 7,55 - 7,75 (m, 5H), 8,27 (s, H), 8,5 (q, 2H), 8,38 (s, 2 H), 10,8 (s, H); $\text{IC}_{50} = 18 \text{ nM}$.

Exemplo 12

25 4-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

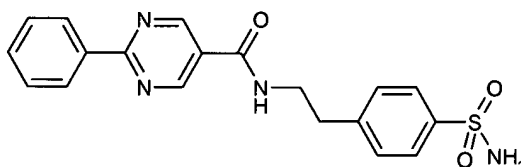


Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-aminometil-benzenossulfonamida (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado 4-

sulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 369 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 4,60 (d, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 5H), 7,78 (d, 2H), 8,45 (m, 2H), 9,30 (s, 2H), 9,46 (t, H).

Exemplo 13

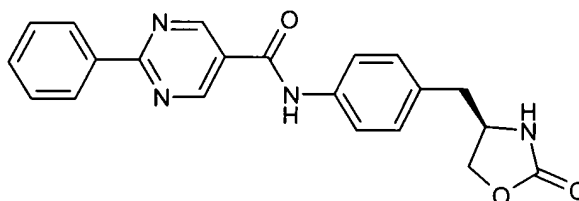
5 [2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-(2-amino-etil)-benzenossulfonamida (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2 λ^6 -benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado [2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 383 (M+H).

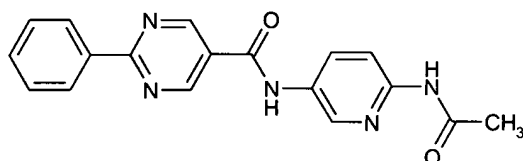
Exemplo 14

10 [4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida de ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

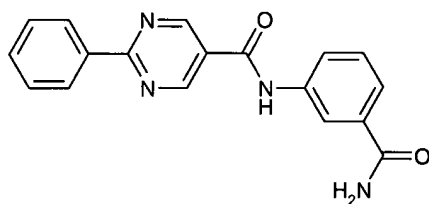


15 Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-(4-amino-benzil)-oxazolidin-2-ona (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2 λ^6 -benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida de ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 375 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD $_3$ OD): δ 2,85 - 2,94 (m, 2H), 4,13 - 4,24 (m, 2H), 4,36 (m, H), 7,30 (d, 2H), 7,46 - 7,60 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 8,44 - 8,56 (m, 2H), 9,23 (d, 2H).

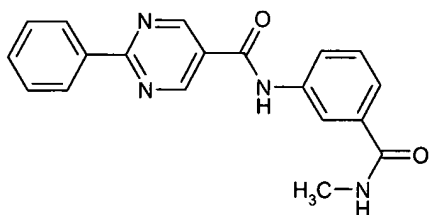
20

Exemplo 15**(6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo N-(5-amino-piridin-2il)-acetamida (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 334 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09(s, 3H), 7,47 - 7,66 (m, 3H), 8,09 (s, 2H), 8,40 - 8,53 (m, 2H), 8,72 (s, H), 9,36 (s, 2H), 10,29 (s N-H), 10,70 (s, N-H).

Exemplo 16**(3-Carbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 3-amino-benzamida (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (3-carbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 319 (M+H).

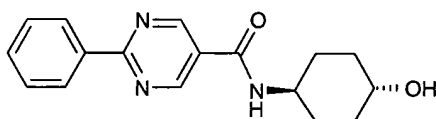
Exemplo 17**(3-Metilcarbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico**

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 3-amino-N-metil-benzamida (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-

2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (3-metilcarbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 333 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,79 (d, 3H), 7,47 (t, H), 7,54 - 7,65 (m, 3H), 7,96 (d, 2H), 8,23 (s, H), 8,37 - 8,54 (m, 3H), 9,37 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Exemplo 18

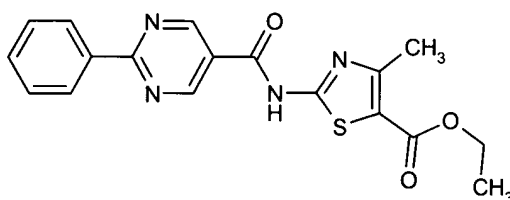
(4-Hidróxi-ciclo-hexil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-amino-ciclo-hexanol (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (4-hidróxi-ciclo-hexil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 298 (M+H).

Exemplo 19

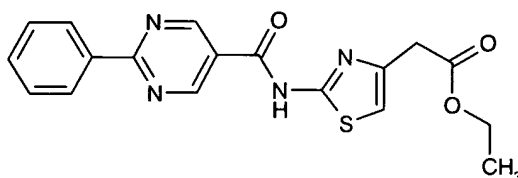
Éster de etila de ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo éster de etila de ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado éster de etila de ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico como um sólido. MS: 369 (M+H).

Exemplo 20

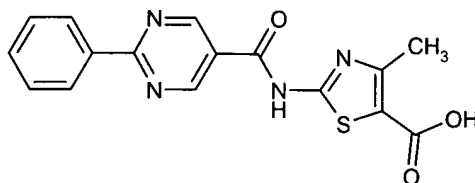
Éster de etila de ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético



Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo éster de etila de ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado éster de etila de ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético como um sólido. MS: 369 (M+H).

Exemplo 21

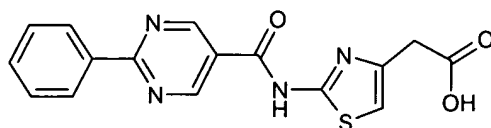
10 Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



Uma mistura de éster de etila de ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico (0,15 mmol) e solução de NaOH aquosa a 10% (4 mL) em THF (10 mL) é agitada a 60°C durante 18 horas. THF é evaporado e o resíduo é acidificado com ácido clorídrico a 5% para pH de ~ 2,0 - 2,5. O precipitado é filtrado e seco para fornecer ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico como um sólido. MS: 341 (M+H).

Exemplo 22

Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético

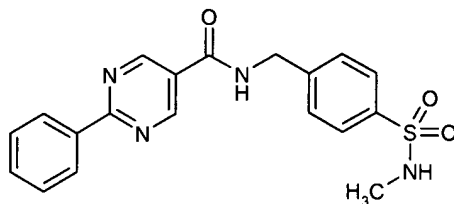


20 Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 21, porém substituindo éster de etila de ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-

amino]-tiazol-4-il}-acético por éster de etila de ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico, é preparado ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético como um sólido. MS: 341 (M+H).

5 Exemplo 23

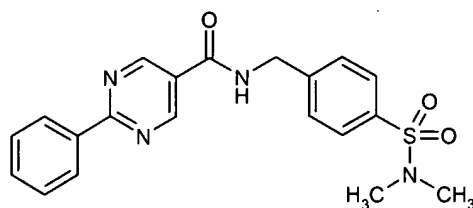
4-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo cloridrato de 3-aminometil-N-metil-benzenossulfonamida (1,5 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina é preparado 4-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 383 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD³OD): δ 3,36 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,50 (m, 2H), 9,25 (s, 2H).

Exemplo 24

15 4-Dimetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

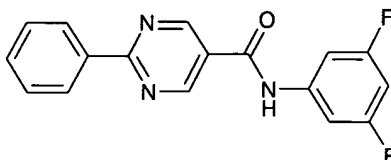


Uma mistura de sulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (Exemplo 12, 0,3 mmol), iodometano (0,3 mmol) e carbonato de potássio (0,9 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura é concentrada em vácuo e o resíduo é dissolvido em EtOAc (30 mL). A solução resultante é lavada com água, salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc a 5-10% em DCM para fornecer 4-dimetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido.

MS: 397 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,70 (s, 6H), 4,74 (s, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,43 - 8,56 (m, 2H), 9,25 (s, 2H).

Exemplo 25

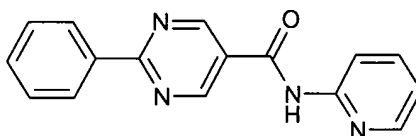
(3,5-Difluór-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



5 Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 3,5-difluoroanilina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (3,5-difluór-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 312 (M+H).

10 Exemplo 26

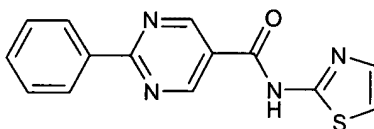
Piridin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



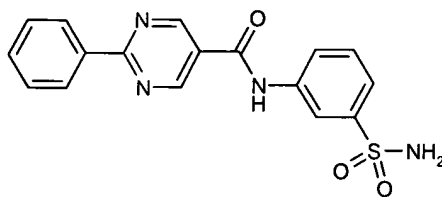
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 2-aminopiridina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado piridin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 277 (M+H).

Exemplo 27

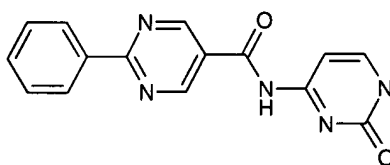
Tiazol-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



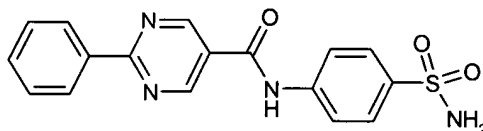
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 2-aminotiazol (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado tiazol-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 283 (M+H).

Exemplo 28(3-Sulfamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 3-amino-benzenossulfonamida (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (3-sulfamoil -fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 355 (M+H).

Exemplo 29(2-Oxo-1,2-di-hidro-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-amino-1H-pirimidin-2-ona (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 294 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,17 (bs, N-H), 7,47 - 7,68 (m, 4H), 7,90 (d, H), 8,46 (d, 2H), 9,35 (s, 2H), 11,65 (bs, N-H); IC₅₀ = 15 nM.

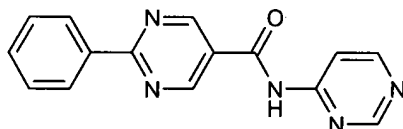
Exemplo 30(4-Sulfamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-amino-benzenossulfonamida (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (4-

sulfamoiil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 355 (M+H). IC₅₀ = 5 nM.

Exemplo 31

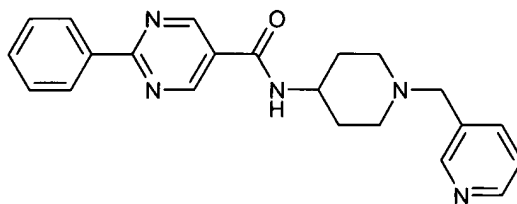
Pirimidin-4-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-aminopirimidina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado pirimidin-4-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 278 (M+H);

Exemplo 32

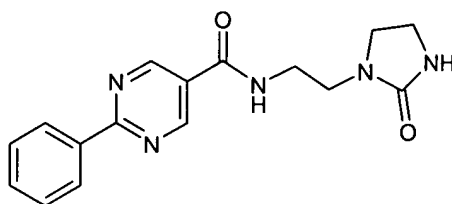
- 10 (1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-ilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 374 (M+H).

Exemplo 33

[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

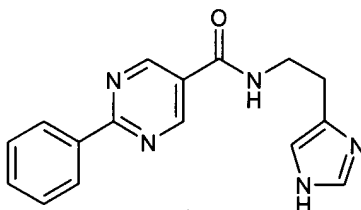


- 20 Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8,

porém substituindo 1-(2-amino-etil)-imidazolidin-2-ona (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 312 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,47 - 3,58 (m, 4H), 4,60 - 4,73 (m, 4H), 4,52 (s, N-H), 7,46 - 7,57 (m, 3H), 8,02 (bs, N-H), 8,53 (m, 2H), 9,24 (s, 2H); IC₅₀ = 32 nM.

Exemplo 34

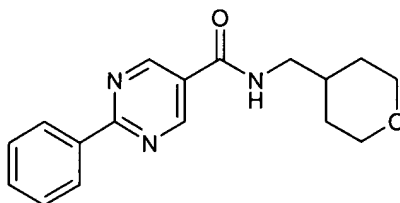
[2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



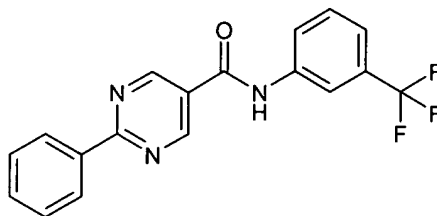
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 294 (M+H); IC₅₀ = 35 nM.

Exemplo 35

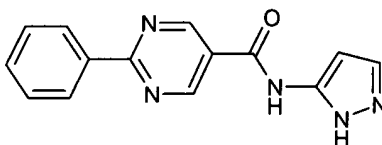
(Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



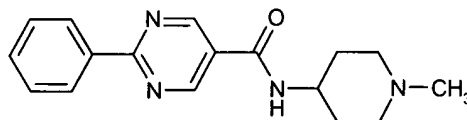
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo (tetra-hidro-piran-4-il)-metilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 298 (M+H).

Exemplo 36(3-Trifluorometil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

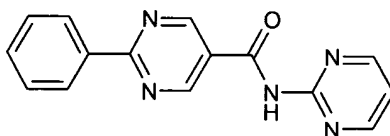
- Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 3-trifluorometil-anilina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 344 (M+H).

Exemplo 37(2H-Pirazol-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

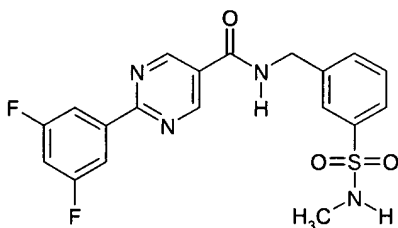
- Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 2H-pirazol-3-ilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 266 (M+H).

Exemplo 38(1-Metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

- Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 1-metil-piperidin-4-ilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 297 (M+H); IC₅₀ = 96 nM.

Exemplo 39Pirimidin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 2-aminopirimidina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2-lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado pirimidin-2-ilamida de ácido 2-Fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 278 (M+H).

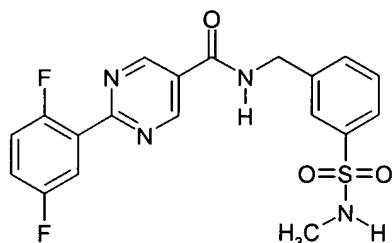
Exemplo 403-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3,5-difluór-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Uma mistura de ácido 2-(3,5-difluór-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (118 mg, 0,5 mmol, preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 2, etapas 1 e 2) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio (190 mg, 0,5 mmol) em DMF seco (5 mL) é tratada com di-isopropiletilamina (0,09 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução de 3-metilsulfamoilbenzilamina (150 mg, 0,75 mmol) em DMF seco (1 mL) é adicionada e a mistura agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente é removido e o resíduo é dividido entre EtOAc e água. A fase orgânica é separada e lavada com NaHCO₃ saturado, água e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc a 30% em DCM para fornecer 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3,5-difluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (125 mg, 62%) como um sólido. MS: 419 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41(d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,43 - 7,75 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 9,37 (s, 2H), 9,60 (t, 1H); IC₅₀ = 49

nM.

Exemplo 41

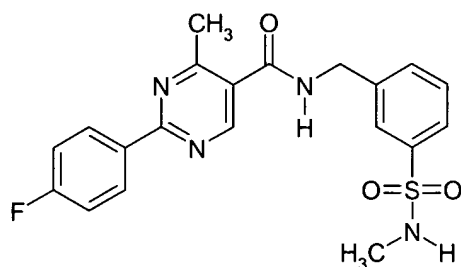
3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2,5-difluór-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Uma mistura de ácido 2-(2,5-difluór-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (118 mg, 0,5 mmol, preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 2, etapas 1 e 2), e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio (190 mg, 0,5 mmol) em DMF seco (5 mL) é tratada com 0,09 mL de di-isopropiletilamina e agitada à temperatura ambiente
- 10 durante 30 minutos. Uma solução de 3-metilsulfamoilbenzilamina (150 mg, 0,75 mmol) em DMF seco (1 mL) é adicionada e a mistura agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente é removido e o resíduo dividido entre EtOAc e NaHCO₃ saturado. A fase orgânica é separada e lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O
- 15 resíduo é purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc a 20% em DCM para fornecer 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2,5-difluór-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (135 mg, 65%) como um sólido. MS: 419 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,43 - 7,78 (m, 5H), 7,89 (s, 1H) 7,90 (t, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,60 (t, 1H).

20 Exemplo 42

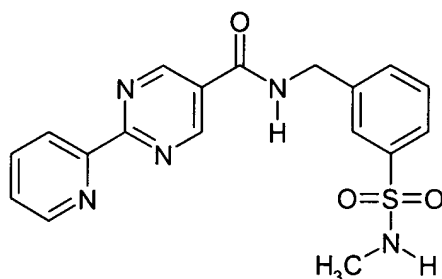
3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico



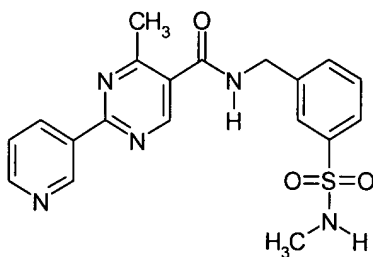
Etapa 1: Cloridrato de 4-fluorobenzamidina (1,25 g, 7,16 mmols) é adicionado a uma solução de metal de sódio (0,17 g, 7,39 mmols) em etanol seco (25 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 20 minutos. Etil-2-acetil-3-(dimetilamino)acrilato (1,35 g, 7,16 mmols) é adicionado. A
 5 mistura é aquecida até o refluxo durante 3 horas. O solvente é removido em vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc, lavado com água e salmoura, seco (MgSO_4), filtrado e concentrado em vácuo para fornecer etil-2-(4-fluorofenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxilato (1,65 g, 87%) como um sólido. MS: 261 (M+H) 261,

10 Etapa 2: Uma solução de etil-2-(4-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxilato (1,65 g, 6,35 mmols) em MeOH (75mL) é tratada com hidróxido de sódio aquoso a 2 N (10 mL) e aquecida até o refluxo durante 30 minutos. MeOH é removido em vácuo e o resíduo é diluído com água (50 mL). A solução é ajustada para pH de ~ 2 com ácido clorídrico a 2 M. O precipitado é
 15 coletado por filtração, lavado com água e seco a vácuo para fornecer ácido 2-(4-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (1,3 g, 88%) como um sólido. MS: 233 (M+H).

Etapa 3: Uma mistura de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (232 mg, 1 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-
 20 1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio (380 mg, 1 mmol) em DMF seco (12 mL) é tratada com di-isopropiletilamina (0,18 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução de 3-metilsulfamoilbenzilamina (300 mg, 1,5 mmol) em DMF seco (1,5 mL) é adicionada e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente é removido e o resíduo é
 25 dividido entre EtOAc e água. A fase orgânica é separada, lavada com NaHCO_3 saturado, água e salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc a 60% em heptano para fornecer 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (210 mg, 52%) como um sólido.
 30 MS: 415 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 7,37 - 7,40 (t, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,45 - 8,50 (dd, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,30 (t, 1H).

Exemplo 43**3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico**

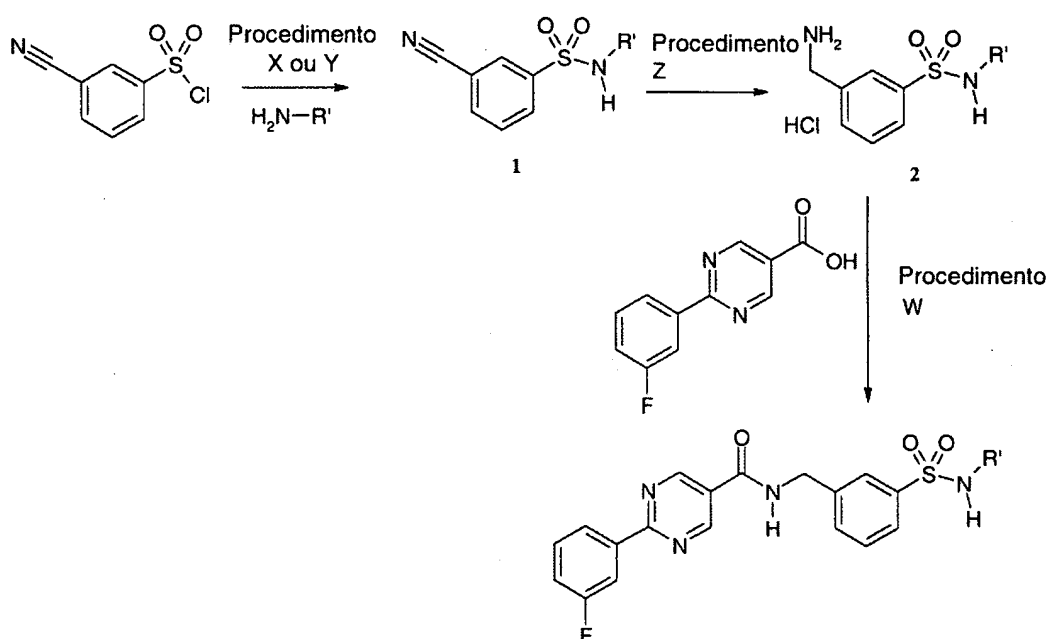
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 40, porém substituindo cloridrato de ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3,5-difluor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico é preparado 3-metil-sulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico (183 mg, 48%) como um sólido. MS: 384 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,42 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,70 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,00 - 8,07 (t, 1H), 8,44 - 8,50 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,55 (t, 1H).

Exemplo 44**3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico**

Uma mistura de ácido 2-(3-piridil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (215 mg, 1 mmol, preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 42, etapas 1 e 2) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio (380 mg, 1 mmol) em DMF seco (12 mL) é tratada com di-isopropiletilamina (0,18 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Cloridrato de 3-metilsulfamoilbenzilamina (355 mg, 1,5 mmol) é adicionada e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente é removido e o resíduo dividido entre EtOAc e NaHCO₃ saturado. A fase orgânica é separada, lavada com água e salmoura, seca

(MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna eluindo com MeOH a 2% em EtOAc para fornecer 3-metil-sulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (180 mg, 45%) como um sólido. MS: 398 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,43 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 7,57 - 7,71 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,68 - 8,72 (d, 1H), 8,72 - 8,78 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,34 (t, 1H), 9,53 (s, 1H).

Procedimentos Gerais para os Exemplos 45 – 67



Procedimento geral X: Formação de Sulfonamida

Um frasconete é carregado com amina H₂N-R' (1 mmol) seguido por p-dioxano (5 mL) e poliestireno de piperidinometila (375 mg, 1,5 mmol, 4mmol/g de resina). O frasconete é agitado em um agitador orbital durante 20 minutos. Cloreto de 3-ciano-benzenossulfonila é adicionado (181 mg, 0,9 mmol) e o frasconete de reação é colocado no agitador orbital durante 18 horas. O frasconete é removido do agitador orbital, e MeOH (5mL) é adicionado seguido pela adição de resina de poliestireno de 4-benziloxibenzaldeído (100 mg, 0,3 mmol, 3 mmols/g de resina). A agitação é continuada no agitador orbital durante 5 horas. A amostra é filtrada, a resina é lavada com MeOH, e as frações orgânicas combinadas são concentradas para produzir o composto sulfonamida 1.

Procedimento geral Y: Formação de Sulfonamida

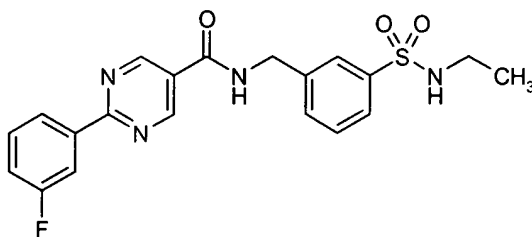
Um frasconete é carregado com amina H_2N-R' (1 mmol) seguido por p-dioxano (5 mL) e trietilamina (202 mg, 2 mmols). Cloreto de 3-ciano-benzenossulfonila é adicionado (181 mg, 0,9 mmol) e o frasconete de reação
5 é colocado em um agitador orbital durante 18 horas. Os solventes são removidos em vácuo. O resíduo é dividido entre HCl a 1N em água (5 mL) e EtOAc (10 mL). A fase orgânica é separada, seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo para produzir o composto sulfonamida 1.

Procedimento geral Z: Hidrogenação.

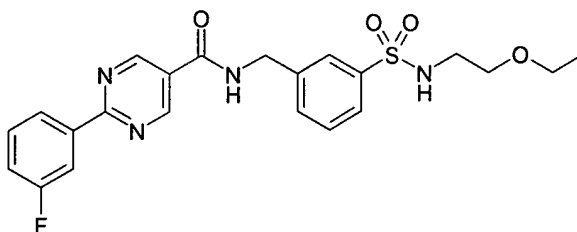
10 A uma solução do composto sulfonamida (0,9 mmol) em MeOH (9 mL) é adicionado paládio sobre carbono (200 mg, 10 % em peso sobre carbono, 50 % em peso de água, ACROS) seguido por HCl concentrado em água (1 mL). A reação é alternadamente colocada sob vácuo e hidrogênio (1 atm) durante 3 ciclos antes de ser deixada sob uma atmosfera de hidrogênio
15 com agitação magnética durante 24 horas. A reação é filtrada através de um tampão de celite e o filtrado é concentrado em vácuo para produzir o composto cloridrato de amina 2.

Procedimento geral W: Acilação Paralela

A uma solução de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico
20 (196 mg, 0,9 mmol) em DCM (5 mL) é adicionado cloreto de oxalila (229 mg, 1,8 mmol) seguido por DMF (2 μ L). A reação é agitada durante 3 horas. Tolueno anidro é adicionado (0,5 mL) e a mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc (7 mL) e a solução resultante é adicionada a uma mistura do composto cloridrato de amina 2 (1 mmol), Na_2CO_3 (212 mg)
25 em água (5 mL) em um frasconete com agitação rápida. A reação é agitada durante 18 horas, e a fase orgânica é separada e concentrada em vácuo. O resíduo é suspenso em DMSO (3 mL), filtrado, purificado por meio de HPLC de fase reversa (fase móvel de acetonitrilo e água com tampão de TFA a 0,1%) para fornecer o produto desejado.

Exemplo 453-Etilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Uma solução de etilamina (MeOH a 2 M, 6 mmols) em DCM (40 mL) é resfriada em um banho de água gelada e cloreto de 3-ciano-benzenossulfonila (402 mg, 2 mmols) é adicionado. A reação é rapidamente agitada durante 2 horas. Água (40 mL) é adicionada, e a reação é acidificada para aproximadamente pH 4 por meio da adição cuidadosa de HCl concentrado. O DCM é removido em vácuo. O precipitado é coletado por meio de filtração. O precipitado é hidrogenado empregando-se o método geral Z para fornecer o composto cloridrato de amina. O composto cloridrato de amina é acilado empregando-se procedimento de acilação W para preparar 3-etilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (449 mg) como um sólido. MS: 415 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H), 2,75 - 2,9 (m, 2H), 4,65 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,55 - 7,75 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,27 (bs, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,58 (t, 1H); IC₅₀ = 58 nM.

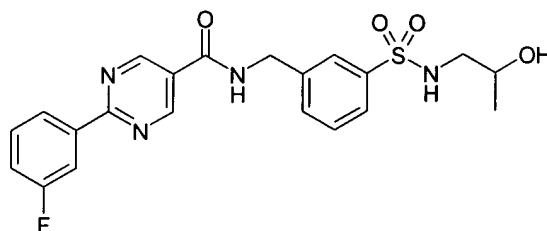
Exemplo 463-(2-Etóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se 2-etóxi-etilamina como a amina no procedimento Y, é preparado 3-(2-etóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (210 mg) como um pó. MS: 457 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ

1,0 (t, 3H), 2,9 (t, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 7,8 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,3 (s, 1H).

Exemplo 47

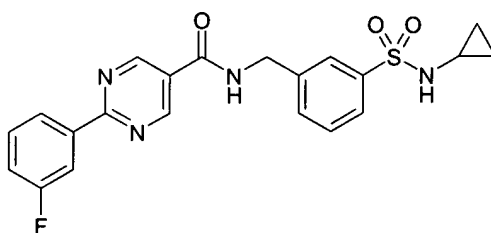
3-(2-Hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se 1-amino-propan-2-ol como a amina no procedimento Y, é preparado 3-(2-hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (265 mg) como um sólido. MS: 443 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (d, 3H), 2,57 - 2,71 (m, 2H), 3,55 - 3,61 (q, 1H), 4,6 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,54 - 7,77 (m, 4H), 7,8 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H).

Exemplo 48

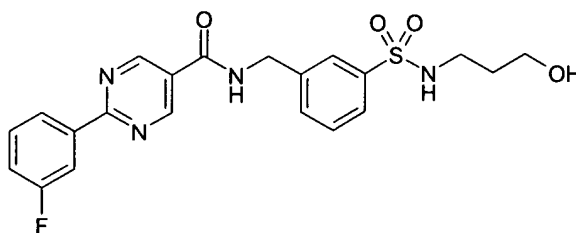
3-Ciclopropilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se ciclopropilamina como a amina no procedimento Y, é preparado 3-ciclopropilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (265 mg) como um sólido. MS: 425 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,35 - 0,49 (m, 4H), 2,07 - 2,14 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,57 - 7,73 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,55 (t, 1H); IC₅₀ = 132 nM.

Exemplo 49

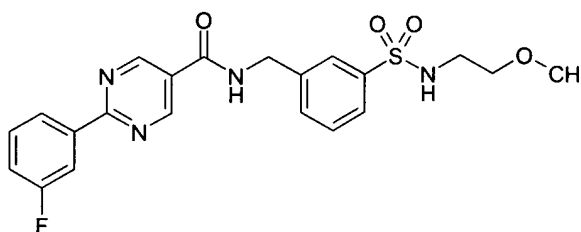
3-(3-Hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



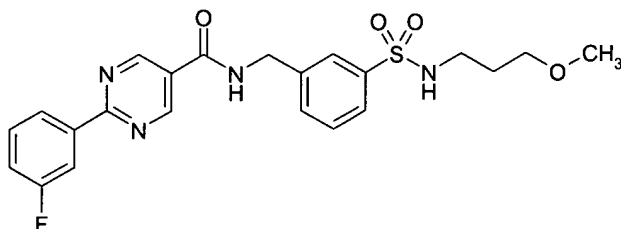
Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se 3-aminopropanol como a amina no procedimento Y, é preparado 3-(3-hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (175 mg) como um pó. MS: 443 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CD-Cl₃): δ 1,51 (p, 2H), 2,79 (t, 2H), CH₂ oculto em pico de água, 4,64 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,135 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,29 (s, N-H), 9,33 (s, 1H); IC₅₀ = 22 nM.

10 Exemplo 50

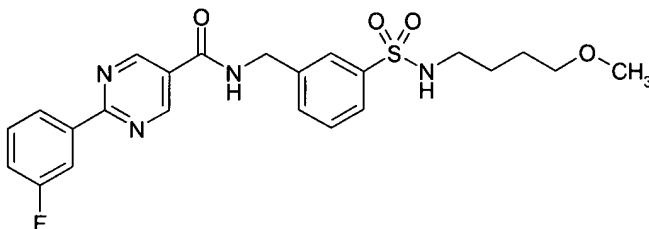
3-(2-Metóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



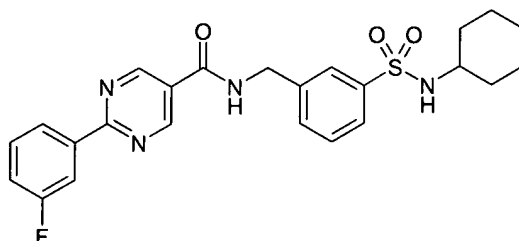
Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se 2-metoxietilamina como a amina no procedimento Y, é preparado 3-(2-metóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (190 mg) como um pó. MS: 443 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,90 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), CH₂ oculto em pico de água, 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,54 - 7,71 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,57 (bs, N-H).

Exemplo 513-(3-Metóxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

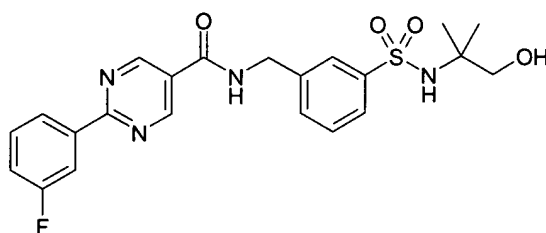
Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se 3-metoxipropilamina como a amina no procedimento Y, é preparado 3-(3-metóxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (201 mg) como um pó. MS: 457 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CD-Cl₃): δ 1,57 (p, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,58 (bs, N-H); IC₅₀ = 37 nM.

Exemplo 523-(4-Metóxi-butilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

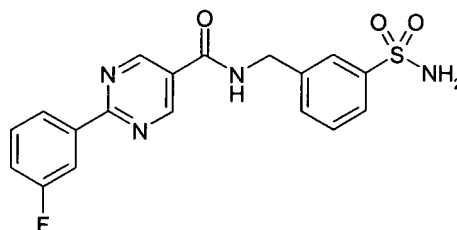
Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se 4-metoxibutilamina como a amina no procedimento Y, é preparado 3-(4-metóxi-butilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (220 mg) como um pó. MS: 471 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CD-Cl₃): δ 1,01 (t, 2H), 1,57 (p, 2H), 2,78 (t, 2H), CH₂ e CH₃ oculto em pico de água, 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,59 (bs, N-H).

Exemplo 533-Ciclo-hexilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se ciclo-hexilamina como a amina no procedimento Y, é preparado 3-ciclo-hexilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (240 mg) como um pó. MS: 467 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07 (t, 6H), 1,41 (bs, 1H), 1,53 - 1,55 (m, 4H), 2,90 (bs, 1H), 4,63 (d, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,53 - 7,72 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,55 (t, 1H).

Exemplo 543-(2-Hidróxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

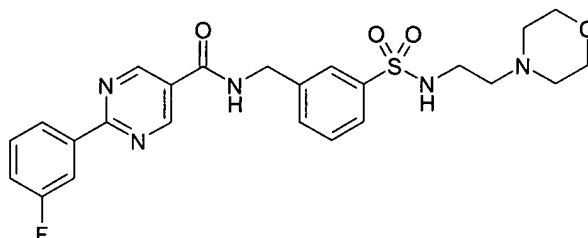
Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se 2-Amino-2-metil-propan-1-ol como a amina no procedimento Y, é preparado 3-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (90 mg) como um sólido. MS: 457 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (s, 6H), 3,19 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,52 - 7,67 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,54 (t, 1H); IC₅₀ = 60 nM.

Exemplo 553-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

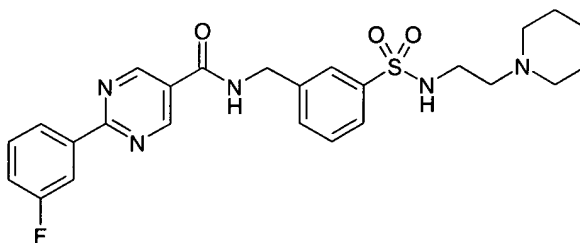
Seguindo os procedimentos gerais Y, Z, e W, porém empregando-se *tert*-butilamina como a amina no procedimento Y, é preparado 3-sulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (25 mg) como um pó. MS: 385 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,62 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,53 - 7,75 (m, 5H), 7,83 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,55 (t, 1H); IC₅₀ = 31 nM.

Exemplo 56

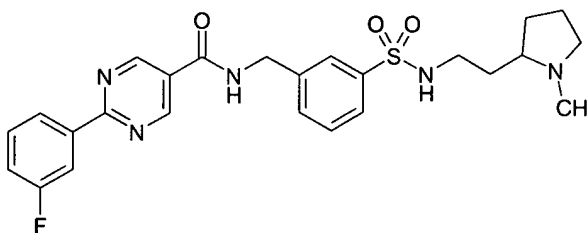
10 3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se 2-morfolin-4-il-etilamina como a amina no procedimento X, é preparado 3-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (150 mg) contendo pequena quantidade de TFA. MS: 500 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,0 - 3,4 (m, 8H), 3,5 - 3,75 (m, 2H), 3,85 - 4,1 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H), 9,69 (m, 1H); IC₅₀ = 37 nM.

Exemplo 573-(2-Piperidin-1-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

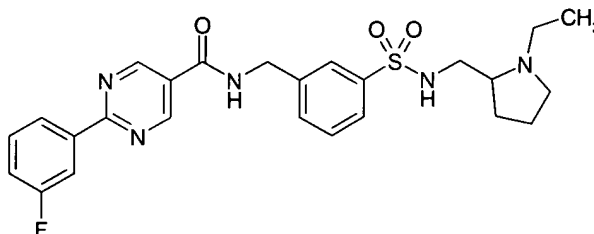
Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se 2-piperidin-1-il-etilamina como a amina no procedimento X, é preparado 3-(2-piperidin-1-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (125 mg) contendo pequena quantidade de TFA. MS: 498 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,2 - 1,8 (m, 6H), 2,8 - 2,95 (m, 2H), 3,11 (bs, 4H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,08 (m, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Exemplo 583-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina como a amina no procedimento X, é preparado 3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (110 mg). MS: 498 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,4 - 1,7 (m, 2H), 1,7 - 2,2 (m, 4H), 2,7 - 2,9 (m, 5H), 3,0 - 3,1 (m, 1H), 3,1 - 3,3 (m, 1H), 3,4 - 3,6 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58 - 7,72 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Exemplo 59

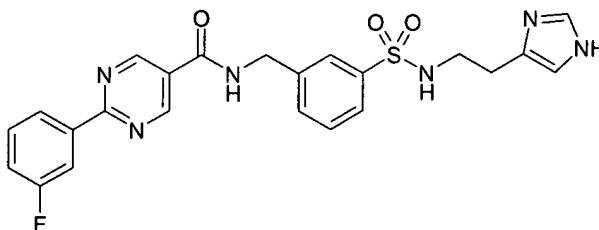
3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



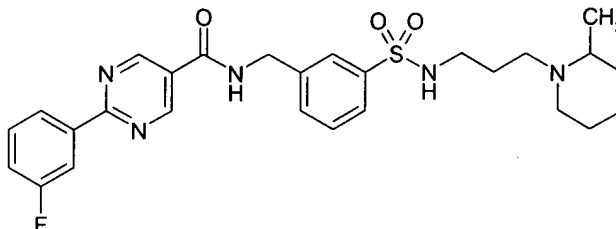
Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se C-(1-etil-pirrolidin-2-il)-metilamina como a amina no procedimento X é preparado 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (85 mg) contendo pequena quantidade de TFA. MS: 498 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (t, 3H), 1,6 - 2,2 (m, 4H), 2,95 - 3,2 (m, 4H), 3,25 - 3,45 (m, 2H), 3,45 - 3,6 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60 - 7,76 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 9,13 (bs, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Exemplo 60

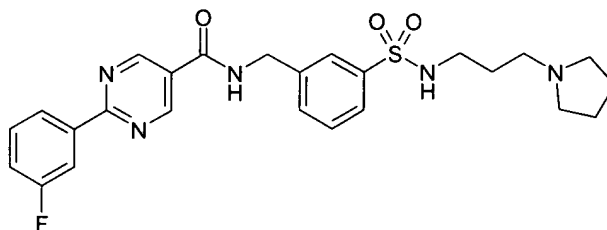
3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



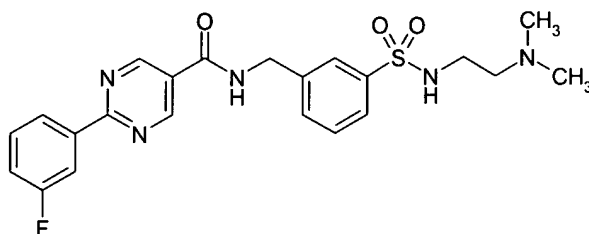
Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina como a amina no procedimento X, é preparado 3-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (30 mg) como um sólido. MS: 481 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,77 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,56 - 7,96 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,55 (t, 1H); IC₅₀ = 61 nM.

Exemplo 613-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

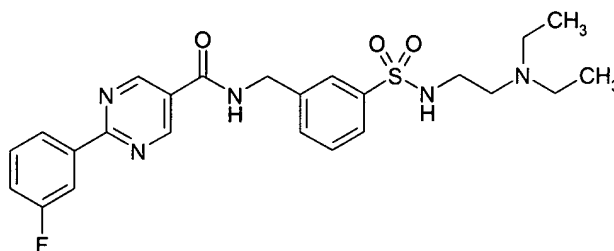
Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamina como a amina no procedimento X é preparado 3-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (155 mg) contendo pequena quantidade de TFA. MS: 526 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (dd, 3H), 1,3 - 1,9 (m, 8H), 2,75 - 3,25 (m, 6H), 3,3 - 3,6 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58 - 7,72 (m, 4H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,9 - 9,2 (m, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Exemplo 623-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se 3-pirrolidin-1-il-propilamina como a amina no procedimento X, é preparado 3-(3-pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (105 mg). MS: 498 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,7 - 1,9 (m, 4H), 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,05 - 3,15 (m, 2H), 3,2 - 3,35 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58 - 7,77 (m, 4H), 7,79 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,41 (bs, 1H), 9,56 (t, 1H).

Exemplo 633-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

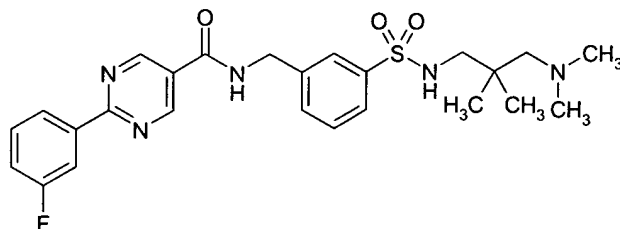
Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se N¹,N¹-dimetil-etano-1,2-diamina como a amina no procedimento X é preparado 3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (38 mg) como um sólido. MS: 458 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78 (s, 6H), 3,0 - 3,2 (m, 4H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60 - 7,76 (m, 4H), 8,01 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (bs, 3H), 9,56 (t, 1H); IC₅₀ = 45 nM.

Exemplo 643-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se N¹,N¹-dietil-etano-1,2-diamina como a amina no procedimento X é preparado 3-(2-dietilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (128 mg) contendo pequena quantidade de TFA. MS: 486 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,16 (t, 6H), 3,0 - 3,2 (m, 8H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60 - 7,76 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,17 (bs, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Exemplo 65

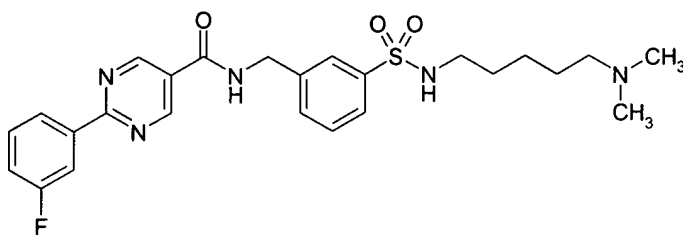
3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se 2,2,N¹,N¹-Tetrametil-propano-1,3-diamina como a amina no procedimento X é preparado 3-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (190 mg) contendo pequena quantidade de TFA. MS: 500 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (s, 6H), 2,68 (d, 2H), 2,84 (d, 6H), 3,03 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58 - 7,74 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,85 (bs, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H); IC₅₀ = 35 nM.

Exemplo 66

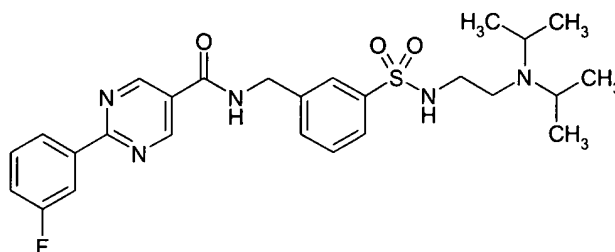
3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se N¹,N¹-dimetil-pentano-1,5-diamina como a amina no procedimento X é preparado 3-(5-dimetilamino-pentilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (175 mg). MS: 500 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,22 - 1,27 (m, 2H), 1,34 - 1,44 (m, 2H), 1,44 - 1,57 (m, 2H), 2,70 - 2,74 (m, 8H), 2,92 - 2,99 (m, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,56 - 7,70 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Exemplo 67

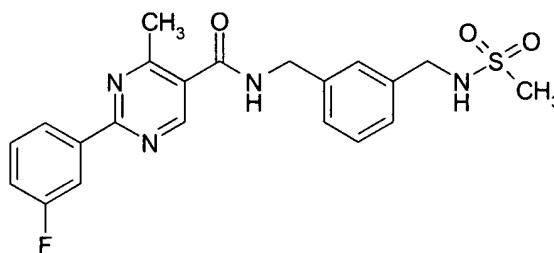
3-(2-Di-isopropilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos gerais X, Z, e W, porém empregando-se N¹,N¹-di-isopropil-etano-1,2-diamina como a amina no procedimento X é preparado 3-(2-di-isopropilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (150 mg). MS: 514 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (t, 12H), 3,06 - 3,08 (m, 4H), 3,58 - 3,65 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,59 (t, 1H).

Exemplo 68

3-(Metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil - pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Na⁰ (0,66 g, 28,6 mmols) é adicionado ao EtOH anidro (100 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 15 minutos. Cloridrato de 3-fluorobenzamidina (4,87 g, 27,8 mmols) é adicionado e a solução é agitada durante 15 minutos. Éster de etila de ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (5,3 g, 28,6 mmols,) é adicionado e a mistura de reação é aquecida ao refluxo sob N₂ durante 1 hora. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc (300 mL), lavado com salmoura (2 x 100 mL), seco (Na₂SO₄), filtrado, e concentrado para fornecer éster de etila de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-

5-carboxílico (6,8 g, 99%). MS: 261 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,21 (s, 1H).

Etapa 2: Uma solução de éster de etila de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (6,7 g, 27,2 mmols) e NaOH (2,1 g, 54,4 mmols) em uma solução de 1:1:1 de THF, MeOH e água (300 mL) é aquecida ao refluxo durante 45 minutos. O THF/MeOH é evaporado, e a solução aquosa é tratada com HCl a 3 N para ajustar o pH entre 2 e 3. O sólido é filtrado, lavado com água e seco em vácuo para produzir ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (5,4 g, 91%) como um sólido. MS: 233 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,85 (s, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).

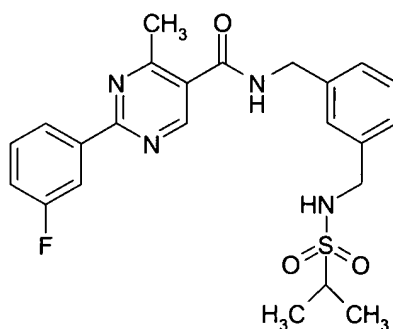
Etapa 3: A uma solução de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,195 g, 0,89 mmol) em THF (5 mL) é adicionado diimidazol de carbonila (0,18 g, 1,1 mmol) e aquecido a 60°C durante 2 horas. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente. Éster de *terc*-butila de ácido (3-aminometil-benzil)-carbâmico (0,25 mL, 1,1 mmol) é adicionada e a mistura é agitada durante 12 horas. A mistura é diluída com EtOAc (100 mL), lavada com salmoura (2 x 50 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida eluindo com EtOAc/heptano a 20% - 80% para fornecer éster de *terc*-butila de ácido [3-([2-(3-Flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-benzil]-carbâmico (0,32 g, 80%) como um sólido. MS: 451 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,38 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 4,14 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,23 (m, 1H).

Etapa 4: A uma solução de éster de *terc*-butila de ácido [3-([2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-benzil]-carbâmico (0,05 g, 0,111 mmol) em DCM (2 mL) a 0°C é adicionado TFA (0,013 mL, 0,111 mmol) e a mistura é agitada durante 2,5 horas. A mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em THF (2 mL). Et_3N (0,05 mL, 0,333 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,010 mL, 0,133 mmol) são adiciona-

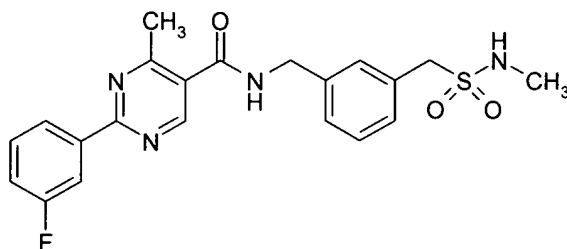
dos e a mistura é agitada durante 12 horas. A mistura é diluída com EtOAc (100 mL), lavada com NH₄Cl aquoso saturado (2 x 50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida eluindo com EtOAc/heptano a 20% - 80% para fornecer 3-(metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,03 g, 64%) como um pó. MS: 429 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,65 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 4,18 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,27 - 7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (m, 1H); IC₅₀ = 48,5 nM.

10 Exemplo 69

3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 68 (etapa 3) porém substituindo cloreto de isopropanossulfonila (0,57 mmol) por éster de *terc*-butila de ácido (3-aminometil-benzil)-carbâmico é preparado 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (100 mg) como um sólido. MS: 456 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,27 - 7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (m, 1H).

Exemplo 703-Metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina - 5-carboxílico

Etapa 1: Uma solução de 3-bromometil-benzonitrilo (2 g, 10,2 mmols) em EtOH (50 mL) é tratada com uma solução de Na₂SO₃ (1,3 g, 10,3 mmols) em H₂O (50 mL) e aquecida ao refluxo durante 4 horas. A mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é suspenso em DCM (100 mL) e DMF (1 mL), resfriada para 0°C e tratada com cloreto de oxalila (8 mL, 43,4 mmols). A mistura é aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas.

10 A mistura é diluída com salmoura, extraída com DCM (2 x 100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em THF (25 mL), metilamina (2 M, 12,5 mL, 25 mmols) é adicionada e a mistura é agitada durante 12 horas. A mistura é diluída com EtOAc (100 mL), lavada com NH₄Cl aquoso saturado (2 x 100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida eluindo com EtOAc/heptano a 20% - 80% para fornecer C-(3-ciano-fenil)-N-metil-metanossulfonamida (1,5 g, 69%) como um pó. MS: 209 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,60 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (m, 2H).

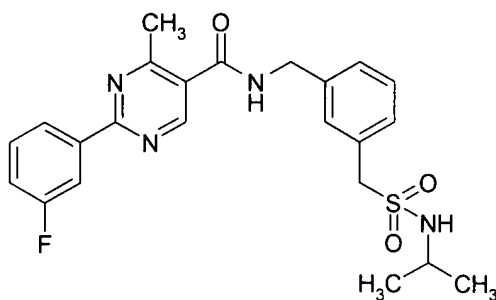
20 Etapa 2: A uma solução de C-(3-ciano-fenil)-N-metil-metanossulfonamida (42 mg, 0,2 mmol) em THF (4 mL) é adicionada uma solução de BH₃, THF em THF (1 M, 1 mL). A mistura é selada e aquecida em um reator de micro-ondas a 100°C durante 120 segundos. A mistura é despejada em HCl a 1M (20 mL), basificada com NaOH a 3 M para pH de ~ 10, extraída com DCM (2 x 50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer C-(3-aminometil-fenil)-N-metil-metanossulfonamida, que é usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação.

25

Etapa 3: Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 68 (etapa 3) porém substituindo C-(3-aminometil-fenil)-N-metil-metanossulfonamida (2,3 mmols) por éster de *terc*-butila de ácido (3-aminometil-benzil)-carbâmico é preparado 3-metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (30 mg) como um sólido. MS: 429 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,27 - 7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,23 (m, 1H).

10 Exemplo 71

3-(Isopropilsulfamoil-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: A uma solução de 3-bromometil-benzonitrilo (2 g, 10,2 mmols) em EtOH (50 mL) é adicionado uma solução de Na₂SO₃ (1,3 g, 10,3 mmols) em H₂O (50 mL) e a mistura é aquecida ao refluxo durante 4 horas. A mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é suspenso em DCM (100 mL) e DMF (1 mL), resfriado para 0°C e tratado com cloreto de oxalila (4,5 mL, 24,4 mmols). A mistura é aquecida até a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura é diluída com salmoura (100 mL), extraída com DCM (2 x 100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em THF (100 mL), e tratado com isopropil amina (3,5 mL, 40,8 mmols). A mistura é agitada durante 12 horas, diluída com EtOAc (200 mL), lavada com NH₄Cl aquoso saturado (2 x 100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida eluindo com EtOAc/heptano a 20% - 80% para fornecer C-(3-ciano-fenil)-N-isopropil-metanossulfonamida como um pó. MS: 237 (M+H); ¹H RMN (300

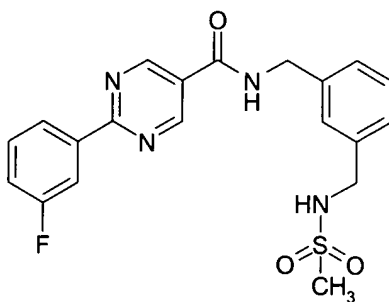
MHz, DMSO- d_6): δ 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,36 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (m, 2H).

Etapa 2: A uma solução de C-(3-ciano-fenil)-N-isopropil-metanossulfonamida (0,5 g, 2,06 mmols) em THF (10 mL) é adicionada uma solução de BH_3 ·THF em THF (1 M, 10,3 mL). A mistura é selada e aquecida em um reator de micro-ondas a 100°C durante 120 segundos. A mistura é despejada em HCl a 1M (50 mL), basificada com NaOH a 3 M para pH de ~ 10, extraída com DCM, seca com Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer C-(3-aminometil-fenil)-N-isopropil-metanossulfonamida, que é usada diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 3: Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 68 (etapa 3) porém substituindo C-(3-aminometil-fenil)-N-isopropil-metanossulfonamida (2 mmols) por éster de *terc*-butila de ácido (3-aminometil -benzil)-carbâmico é preparado 3-[[propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (160 mg) como um sólido. MS: 457 (M+H); 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,09 (d, J = 6,4, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,53 (d, J = 5,8, 2H), 6,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,24 (m, 1H); IC_{50} = 34 nM.

20 Exemplo 72

3-(Metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



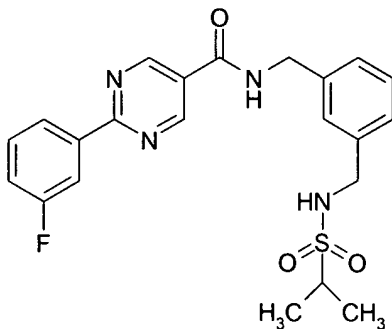
Etapa 1: A uma solução de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,5 g, 2,25 mmols) em THF (25 mL) é adicionado carbonil diimidazol (0,5 g, 2,7 mmols) e aquecido a 60°C durante 2 horas. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente e éster de *terc*-butila de ácido (3-

aminometil-benzil)-carbâmico (0,67 mL, 2,7 mmols) é adicionado. A mistura é agitada durante 12 horas, diluída com EtOAc (100 mL), lavada com salmoura (2 x 50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida eluindo com EtOAc/heptano a 20% - 80% para fornecer éster de *terc*-butila de ácido [3-([2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-benzil]-carbâmico (0,8 g, 80%) como um sólido. MS: 437 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,35 (s, 9H), 4,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,27 - 7,48 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,43 (m, 1H).

10 Etapa 2: Ao éster de *terc*-butila de ácido [3-([2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-benzil]-carbâmico (0,28 g, 0,64 mmol) a 0°C é adicionado HCl em dioxano (6,5 mL, 4 N) e a mistura é agitada durante 2,5 horas. A mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM (3 mL) e Et₃N (0,21 mL, 0,15 mmol) e cloreto de metanossulfonila 15 (0,105 mL, 0,13 mmol) são adicionados. A mistura é agitada durante 12 horas, diluída com EtOAc (100 mL), lavada com NH₄Cl aquoso saturado (2 x 50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida eluindo com EtOAc/heptano a 20% - 80% para fornecer 3-(metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,25 g, 94%) como um pó. MS: 459 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,85 (s, 3H), 4,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,27 - 7,62 (m, 5H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,45 (m, 1H).

Exemplo 73

25 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



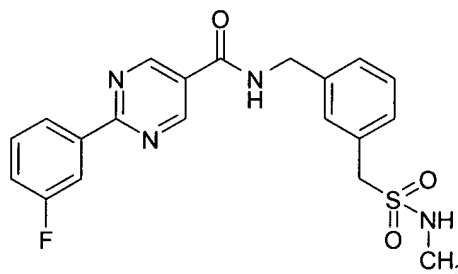
Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 72 (etapa 2) porém substituindo cloreto de isopropanossulfonila (1,3 mmol) por cloreto de metanossulfonila é preparado 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-pirimidina-5-carboxílico (7 mg) como

5 um sólido. MS: 443 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,05 (m, 1H), 4,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,27 - 7,62 (m, 5H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,45 (m, 1H).

Exemplo 74

3-Metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

10 boxílico



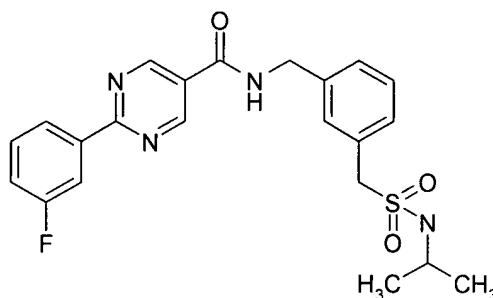
Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 72 (etapa 1) porém substituindo C-(3-aminometil-fenil)-N-metil-metanossulfonamida (1,17 mmol) por éster de *terc*-butila de ácido (3-aminometil-benzil)-carbâmico é preparado 3-metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (105 mg) como um sólido. MS: 415 (M+H); ¹H

15 RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,57 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,28 - 7,67 (m, 5H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,46 (m, 1H).

Exemplo 75

3-(Isopropilsulfamoil-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

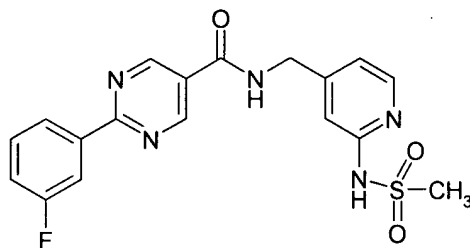
20 carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 72 (etapa 1) porém substituindo C-(3-aminometil-fenil)-N-isopropil-metanossulfonamida (1,45 mmol) por éster de *terc*-butila de ácido (3-aminometil-benzil)-carbâmico é preparado 3-(isopropilsulfamoil-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (140 mg) como um sólido. MS: 443 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,07 (d, J = 6,4, 6H), 3,39 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,9, 2H), 6,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,45 (m, 1H).

Exemplo 76

10 (2-Metanossulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: Uma solução de 2-amino-isonicotinonitrilo (1 g, 8,4 mmols) e cloreto de metanossulfonila (0,716 mL, 9,2 mmols) em piridina (10 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura é despejada em gelo e agitada durante 20 minutos. A mistura é filtrada e lavada com água (100 mL), seguido por éter de dietila (100 mL). O sólido é seco em vácuo para fornecer N-(4-cianopiridin-2-il)-metanossulfonamida (1,1 g, 66%). MS: 198 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,32 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

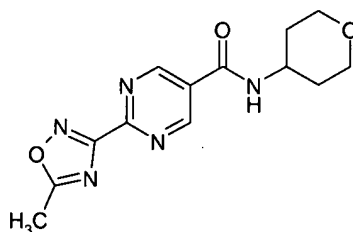
20 Etapa 2: N-(4-Ciano-piridin-2-il)-metanossulfonamida (0,15 g, 0,76 mmol) é dissolvido em MeOH (4 mL) e HCl concentrado (2 mL) e é tratado com Pd/C (10%, 150 mg). A mistura é agitada sob H₂ durante 12 horas, filtrada e concentrada em vácuo para fornecer N-(4-aminometil-piridin-2-il)-metanossulfonamida (0,15 g, 97%), que é usada diretamente na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 3: Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 72 (etapa 1) porém substituindo N-(4-aminometil-piridin-2-il)-meta-

nossulfonamida (0,75 mmol) por éster de *terc*-butila de ácido (3-aminometilbenzil)-carbâmico é preparado (2-metanossulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (320 mg) como um sólido. MS: 402 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,24 (s, 3H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,97 (s, br, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,52 (m, 1H).

Exemplo 77

(Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina -5-carboxílico



10 Etapa 1: A uma solução de éster de metila de ácido 2-metilsulfonil-pirimidina-5-carboxílico 1 (1 g, 5,43 mmols) em DCM (60 mL) é adicionado MCPBA (2,81 g, 16,29 mmols) em porções em temperatura ambiente. A solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Uma solução de Na₂S₂O₃ (1,6 g) em água (60 mL) é adicionada. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A camada é separada, e a camada de água é extraída com DCM (2 x 20 mL). A camada de DCM combinada é lavada com NaHCO₃ saturado (3 x 20 mL), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer éster de metila de ácido 2-metanossulfonil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido (1,05 g, 90%). MS: 217 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 9,44 (s, 2H).

20 Etapa 2: A uma solução de éster de metila de ácido 2-metanossulfonil-pirimidina-5-carboxílico 2 (2,5 g, 11,56 mmols) em DCM (30 mL) é adicionada uma solução de cianeto de tetrabutilamônio (3,1 g, 11,56 mmols) em água (30 mL) lentamente em temperatura ambiente. A mistura é agitada durante 80 minutos. A mistura é lavada com água (2 x 20mL), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna eluindo com EtOAc a 5 - 60% em heptano para forne-

cer éster de metila de ácido 2-ciano-pirimidina-5-carboxílico (1,16 g, 61%) como um sólido. MS: 164 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,05 (s, 3H), 9,37 (s, 2H).

5 Etapa 3: A uma solução de éster de metila de ácido 2-ciano-pirimidina-5-carboxílico 3 (1 g, 6,13 mmols) em MeOH (20 mL) em temperatura ambiente são adicionados cloridrato de hidroxilamina (0,64g, 9,2mmol) e acetato de sódio (0,76 g, 9,2 mmols). A mistura resultante é aquecida até o refluxo durante 2 horas. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente e concentrada em vácuo. Água (30 mL) é adicionada ao resíduo, e o sólido é
10 filtrado, e lavado com água duas vezes. O sólido é seco em forno a vácuo durante a noite para fornecer éster de metila de ácido 2-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidina-5-carboxílico (1,09 g, 91%) como um sólido. MS: 197 (M+H).

Etapa 4: A uma solução de éster de metila de ácido 2-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg, 4,59 mmols) em piridina
15 (15 mL) é adicionado cloreto de acetila (432 mg, 5,5 mmols) em gotas. A solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, e aquecida até o refluxo durante 3 horas. A solução é resfriada até a temperatura ambiente e concentrada em vácuo. Água (30 mL) é adicionada ao resí-
20 duo, e a mistura é extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A camada orgânica combinada é lavada com NaHCO_3 saturado, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer éster de metila de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg, 89%) como um sólido. MS: 221 (M+H).

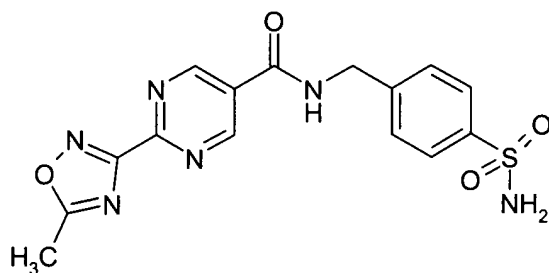
25 Etapa 5: A uma solução de éster de metila de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg) em MeOH (20 mL) é adicionada uma solução de LiOH (100 mg) em água (20 mL) a 0°C . O banho de gelo é removido, e a mistura é agitada por mais 10 minutos. O solvente é evaporado, e água (20 mL) é adicionada. A solução de água é lavada com
30 éter (2 x 20mL), e acidificada com HCl a 2N para pH de ~ 3 . O precipitado resultante é filtrado, lavado com água e seco em forno a vácuo durante a noite para fornecer ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-

carboxílico (350 mg, 37%) como um sólido. MS: 207 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,73 (s, 3H), 9,39 (s, 2H).

Etapa 6: A uma solução de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (50 mg, 0,24 mmol) em DCM (10 mL) são adicionados 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodi-imida (50 mg, 0,26 mmol) e N-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol) em temperatura ambiente. A mistura é agitada durante 10 minutos, e tetra-hidro-piran-4-ilamina (27 mg, 0,26 mmol) é adicionado. A mistura é agitada durante a noite, lavada com 2N de HCl (1 x 5 mL), NaHCO_3 saturado, (1 x 5 mL), água (1 x 5 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna eluindo com MeOH a 5% em DCM para fornecer tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (33 mg) como um sólido. MS: 290 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,70 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 9,26 (s, 2H); $\text{IC}_{50} = 513,5 \text{ nM}$.

Exemplo 78

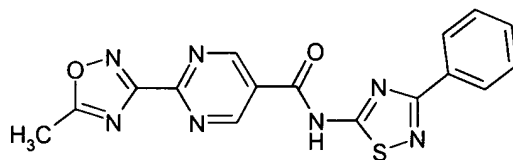
4-Sulfamoil-benzenoamida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico.



Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 77 (etapa 6) porém substituindo 4-aminometil-benzenossulfonamida por tetra-hidro-piran-4-ilamina é prepara-se 4-sulfamoil-benzenoamida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 375 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,72 (s, 3H), 4,61 (d, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,39 (s, 2H).

Exemplo 79

(3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico

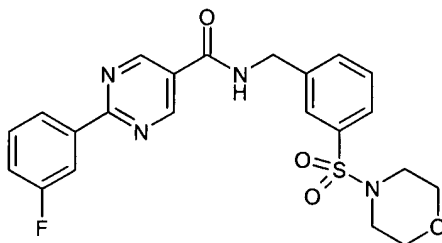


Seguindo os procedimentos similares àqueles de Exemplo 77

- 5 (etapa 6) porém substituindo 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina por tetra-hidropiran-4-ilamina prepara-se (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 366 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,74 (s, 3H), 7,56 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 9,63 (s, 2H).

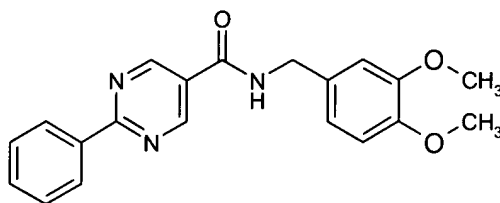
10 Exemplo 80

3-(Morfolina-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

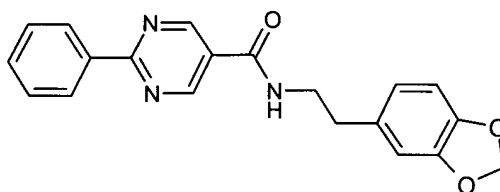


Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo 3-(morfolinassulfonil)-benzilamina por anilina, prepara-se

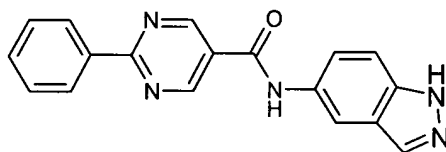
- 15 3-(morfolina-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 457 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,88 - 3,10 (m, 4H), 3,65 - 3,85 (m, 4H), 4,78 (d, 2H), 6,88 - 7,05(bs, N-H), 7,18 - 7,35 (m, H), 7,40 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,80 (m, 3H), 8,10 - 8,35 (q, 4H), 9,21 (s, 2H).

Exemplo 813,4-Dimetoxil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 3,4-dimetoxil-benzilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, prepara-se 3,4-dimetoxil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 350 (M+H).

Exemplo 82(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo cloridrato de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, prepara-se (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 348 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,91 (t, 2H), 3,74 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,20 (bs, N-H), 6,65 - 6,83 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 8,49 (m, 2H), 9,08 (s, 2H); IC₅₀ = 2 nM.

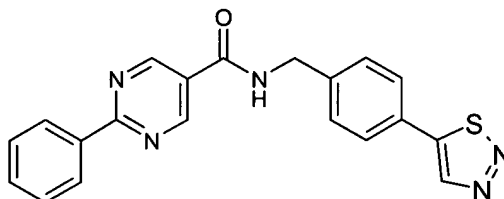
Exemplo 83(1H-Indazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-

hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, prepara-se (1H-indazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 316 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (d, H), 7,06 (q, H), 7,52 - 7,63 (m, 4H), 8,10 (s, H), 8,38 (d, H), 8,57 (m, 3H), 9,53 (s, H); IC₅₀ = 23 nM.

5 Exemplo 84

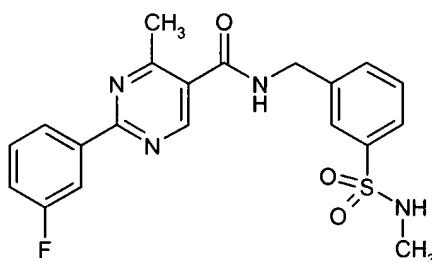
4-[1,2,3]Tiadiazol-5-il)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-benzilamina (0,3 mmol) por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 374 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,25 (d, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 5H), 8,12 (d, 2H), 8,45 (m, 2H), 9,31 (s, 2H), 9,46 (bs, N-H), 9,59 (s, H); IC₅₀ = 6,5 nM.

Exemplo 85

15 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



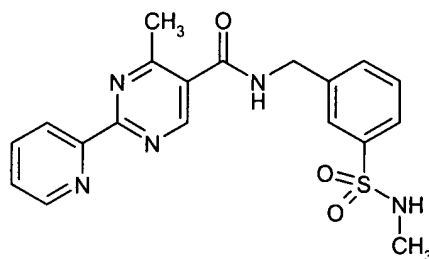
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5, porém substituindo ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo cloridrato de 3-aminometil-N-metil-benzenossulfonamida por anilina, prepara-se 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 415 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (s,

3H), 4,72 (d, 2H), 6,70 (bs, N-H), 7,15 - 7,26 (m, H), 7,41 - 7,65 (m, 3H), 7,77 (d, H), 7,85 (s, N-H), 8,15 (d, H), 8,24 (d, H), 9,76 (s, H). IC₅₀ = 106 nM.

Exemplo 86

3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

5

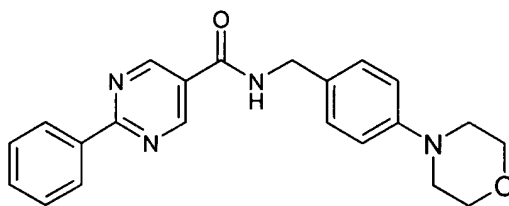


Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo 3-aminometil-N-metil-benzenossulfonamida por anilina, prepara-se 3-metilsulfamoil-benzila-

10 mida de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 398 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 7,23 - 7,42 (m, 3H), 7,48 - 7,60 (m, H), 7,61 - 7,68 (d, H), 7,78 - 7,93 (m, 2H), 8,37 - 8,44 (d, H), 8,51 - 8,62 (m, H), 8,67 (s, H).

Exemplo 87

15 4-Morfolin-4-ilbenzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

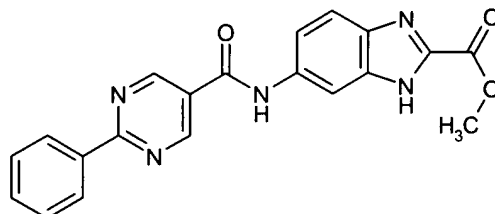


Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo 4-morfolin-4-il-benzilamina por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2-lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, é preparado 4-morfolin-4-ilbenzilami-

20 da de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 375 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,18 (t, 4H), 3,88 (t, 4H), 4,62 (d, 2H), 6,48 (bs, N-H), 6,92 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 8,50 (m, 2H), 9,16 (s, 2H); IC₅₀ = 12 nM.

Exemplo 88

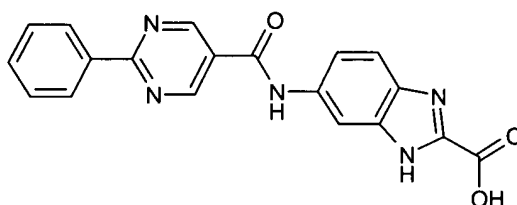
Éster de metila de ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico.



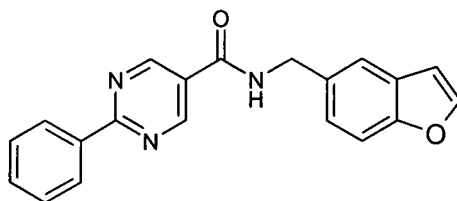
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8, porém substituindo éster de metila de ácido 6-amino-1H-benzoimidazol-2-carboxílico por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina, prepara-se éster de metila de ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico como um sólido. MS: 374 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,95 (s, 3H), 7,52 - 7,63 (m, 5H), 7,70 - 7,82 (m, H), 8,29 (s, H), 9,38 (s, 2H), 10,68 (d, H).

Exemplo 89

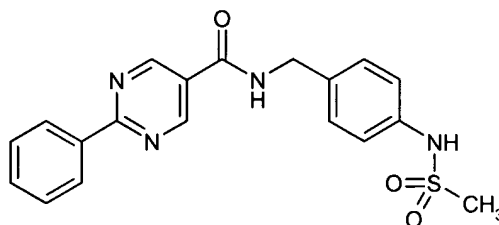
Ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico



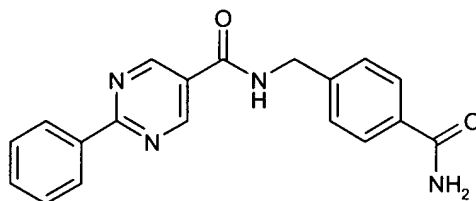
Uma solução de éster de metila de ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico (0,44 mmol) e LiOH (4,40 mmols) em MeOH/água/tetra-hidrofurano (1:1:1, 60 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. MeOH e THF são evaporados em vácuo e a mistura aquosa é acidificada com HCl a 5% para pH de ~ 2. O precipitado resultante é filtrado, lavado com água (10 mL) e seco para fornecer ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico como um sólido (115 mg). MS: 360 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,52 - 7,70 (m, 5H), 8,30 (s, H), 8,48 (m, 3H), 9,28 (S, H), 9,38 (s, 2H), 10,73 (s, N-H).

Exemplo 90(Benzofuran-5-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

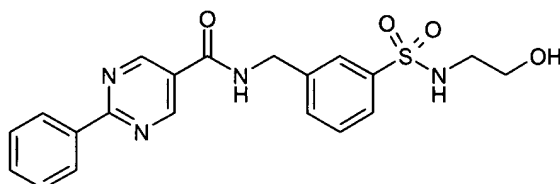
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo C-benzofuran-5-ilmetilamina por anilina, prepara-se (benzofuran-5-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 330 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,79 (d, 2H), 6,58 (bs, N-H), 6,78 (m, H), 7,32 (q, H), 7,49 - 7,56 (m, 4H), 7,64 (s, H), 7,66 (d, 2H), 8,48 (m, 2H), 9,18 (s, 2H); IC₅₀ = 7 nM.

10 Exemplo 914-Metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

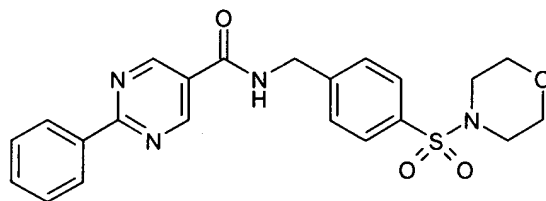
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo N-(4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida por anilina, prepara-se 4-metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 383 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,96 (s, 3H), 4,89 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,51 - 7,63 (m, 3H), 78,43 (m, 2H), 8,27 (s, 2H), 9,36 (bs, N-H).

Exemplo 924-Carbamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

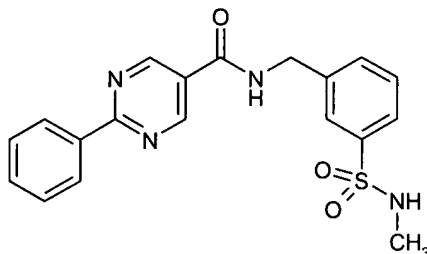
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-
 5 -fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo 4-aminometil-benzamida por anilina prepara-se 4-carbamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 333 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,59 (d, 2H), 7,32 (s, N-H), 7,43 (d, 2H), 7,50 - 7,63 (m, 4H), 7,85 (d, 2H), 7,94 (s, H), 8,47 (m, 2H), 9,37 (s 2H), 9,43 (t, N-H); IC₅₀ = 16 nM.

10 Exemplo 933-(2-Hidróxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

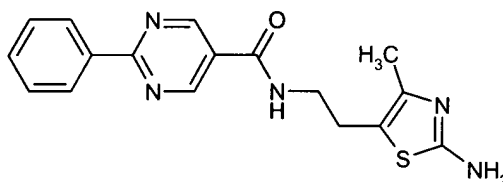
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-
 15 -fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo cloridrato de 3-aminometil-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida por anilina, prepara-se 3-(2-hidróxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 413 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,96 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 4,78 (d, 2H), 7,42 - 7,91 (m, 9H), 8,46 (m, 2H), 9,22 (s, 2H), 9,40 (bs, N-H).

Exemplo 944-(Morfolin-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

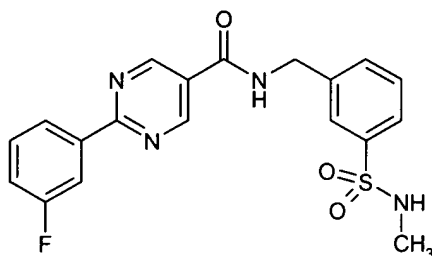
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,35 mmol) por ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo cloridrato de 4-(morfolin-4-sulfonil)-benzilamina por anilina, prepara-se 4-(morfolin-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 439 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,96 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 4,73 (s, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,49 (d, 2H), 9,26 (s, 2H).

10 Exemplo 953-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo cloridrato de 3-aminometil-N-metil-benzenossulfonamida por anilina, prepara-se 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 383 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,53 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 7,26 (m, H), 7,46 - 7,80(m, 7H), 7,87 (s, H), 8,49 (m, 2H), 9,24 (s, 2H).

Exemplo 96[2-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5
 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,12 mmol) por ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo didromemidrato de 5-(2-amino-etil-tiazol-2-ilamina por anilina, prepara-se [2-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 340 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,11 (s, 3H), 2,92 (t, 2H),
 10 3,61 (q, 2H), 6,70 (bs, N-H), 7,40 - 7,58 (m, 3H), 8,37 - 8,54 (m, 2H), 9,12 (s, 2H).

Exemplo 973-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Etapa 1: Um frasco contendo DCM (90 mL) e metilamina em
 15 água (40 % em peso, 7,5 mmols) é resfriado em um banho de água gelada com agitação magnética. Cloreto de 3-ciano-benzenossulfonila (5 g, 2,49 mmols) é adicionado juntamente com DCM (10mL) para desgastar os lados do frasco. Após 30 minutos, HCl concentrado em água é adicionado a 0°C, até a reação ficar acídica (pH < 4). Água (50 mL) é adicionada e DCM é re-
 20 movido em vácuo. O resíduo é filtrado para fornecer 3-ciano-N-metil-benzenossulfonamida como um sólido (99%). MS: 195 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (d, 3H), 4,48 (amplo-s, N-H), 7,7 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,19 (s, 1H).

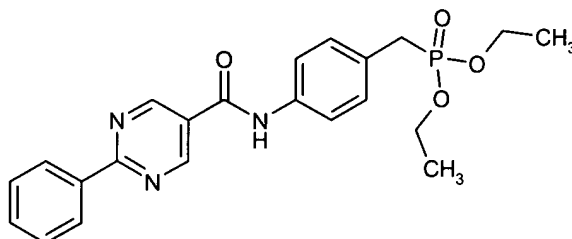
Etapa 2: A uma solução de 3-ciano-N-metil-benzenossulfonamida (4,88 g, 2,49 mmols) em MeOH (160 mL) é adicionado HCl concentrado em água (16 mL) seguido pela adição de paládio sobre carbono (10 % em peso, 50 % em peso de água, 1,6 g). Com agitação magnética, a reação é alternadamente colocada sob vácuo e 1 atmosfera de hidrogênio (balão de ensaio) por três ciclos. A reação é em seguida deixada sob 1 atmosfera de hidrogênio com agitação durante 2 dias. A reação é filtrada através de celite e paládio sobre carbono fresco (10 % em peso, 50 % em peso de água, 1,6 g) é adicionado. A reação é agitada durante 24 horas sob 1 atmosfera de hidrogênio. A reação é filtrada através de celite e o filtrado é concentrado em vácuo para fornecer cloridrato de 3-aminometil-N-metil-benzenossulfonamida, como um sólido (99%). MS: 201 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (d, 3H), 4,12 (d, 2H), 7,23 - 7,57 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,49 (amplo-s, 3H).

Etapa 3: A uma mistura de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (545 mg, 2,5 mmols) e DCM (35 mL) é adicionado cloreto de oxalila (635 mg, 5 mmols) seguido pela adição de DMF (20 µL). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Tolueno anidro (10 mL) é adicionado e a mistura de reação é concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc (30 mL). A solução resultante é adicionada a uma mistura de cloridrato de 3-aminometil-N-metil-benzenossulfonamida (590 mg, 2,5 mmols), carbonato de sódio (530 mg, 5 mmols) e água (10 mL) a 0°C. A mistura de reação resultante é aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Aproximadamente 80% de EtOAc são removidos em vácuo, e heptano é adicionado para precipitar o produto. O precipitado é coletado por filtração, e recristalizado duas vezes em EtOAc para fornecer 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (400 mg). Os líquidos-mãe são concentrados e o resíduo é purificado por cromatografia rápida para fornecer 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico adicional (130 mg) como um pó. MS: 401 (M + H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,57 - 7,70 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s,

2H), 9,53 (t, 1H). IC₅₀ = 9,5 nM.

Exemplo 98

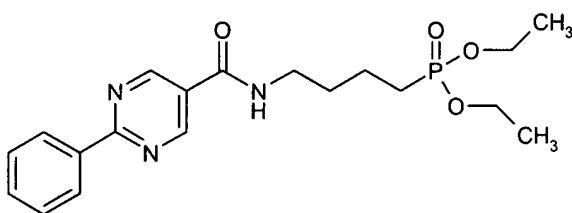
Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico



5 Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5
porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-
-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo éster de dietila de ácido (4-
amino-benzil)-fosfônico por anilina, prepara-se éster de dietila de ácido (4-
{[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-benzil)-fosfônico como um sólido.
10 do. MS: 426 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (t, 3H), 1,32 (t, 3H),
3,79 (q, H), 3,99 (q, H), 4,20 (m, 2H), 5,91(q, 4,62 (d, H), 7,27 (d, 3H), 7,48
(s, 3H), 7,67 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,28 (s, H), 9,53 (s, H); IC₅₀ = 38 nM.

Exemplo 99

15 Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfônico

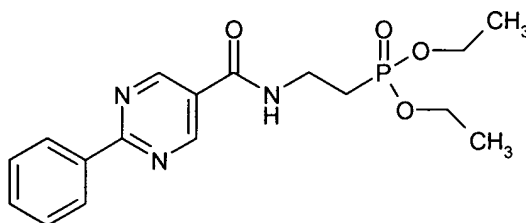


Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5
porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluor-
fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo oxalato de éster de dietila de
ácido (4-aminobutil)-fosfônico por anilina, prepara-se éster de dietila de ácido
20 {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfônico como um sólido. MS:
392 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (t, 6H), 1,77 (m, 6H), 3,48 (q,
2H), 3,97 - 4,19 (m, 4H), 7,40 - 7,58 (m, 3H), 7,84 (bs, N-H), 8,40 - 8,57 (m,

2H), 9,23 (s, 2H); $IC_{50} = 23,5$ nM.

Exemplo 100

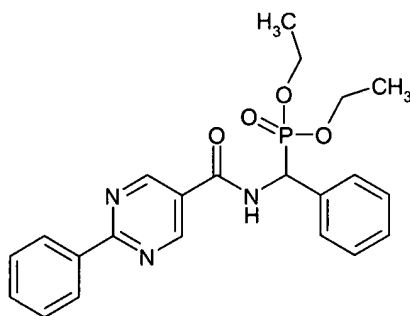
Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfônico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5
 5 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-
 -fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo oxalato de éster de dietila de
 ácido (4-aminoetil)-fosfônico por anilina, prepara-se éster de dietila de ácido
{4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfônico como um sólido. MS:
 364 (M+H); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,38 (t, 6H), 2,16 (m, 2H), 3,78 (m,
 10 2H), 4,03 - 4,22 (m, 4H), 7,50 (m, 3H), 8,09 (bs, N-H), 8,48 (m, 2H), 9,24 (s,
 2H).

Exemplo 101

Éster de dietila de ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-
 fosfônico

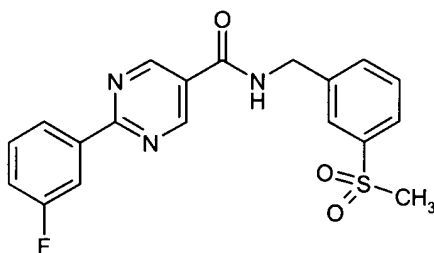


15 Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5
 porém substituindo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-
 -fenil)-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo cloridrato de éster de dietila de
 ácido (amino-fenil-metil)-fosfônico por anilina, prepara-se éster de dietila de
ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfônico como um
 20 sólido. MS: 426 (M+H); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,13 (t, 3H), 1,32 (t,
 3H), 3,70 - 3,90 (m, H), 3,90 - 4,08 (m, H), 4,09 - 4,31 (m, 2H), 5,88 (q, H),

7,27 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,65 (d, H), 8,43 (m, 2H), 9,27 (s, 2H), 9,35(d, N-H); IC₅₀ = 48 nM.

Exemplo 102

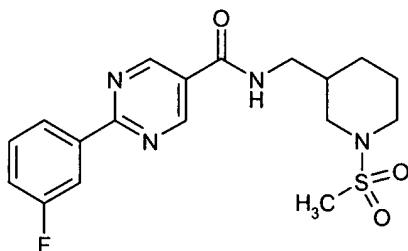
3-Metanossulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carbo-
5 xílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 5 porém substituindo 3-metanossulfonil-benzilamina por anilina, prepara-se 3-metanossulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carbo-
10 xílico como um sólido. MS: 386 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 3,12 (s, 3H), 4,93 (d, 2H), 7,24 - 7,37 (m, H), 7,48 - 7,70 (m, 2H), 7,77 (d, H), 7,88 (d, H), 7,98 (s, H), 8,20 (d, H), 8,34 (d, H), 9,25 (S, 2H).

Example103

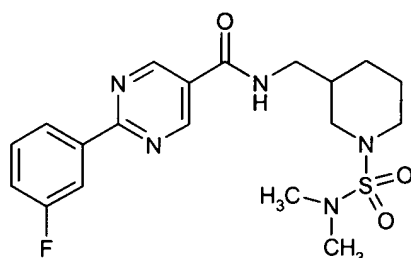
(1-Metanossulfonil-piperidin-3-ilmetil)amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimi-
dina-5-carboxílico



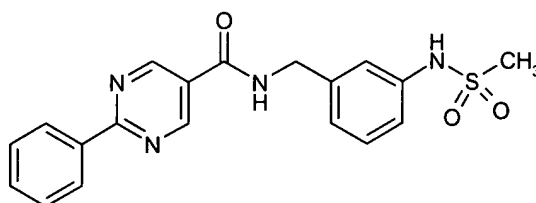
15 Etapa 1: A uma solução de carbonato de potássio (13,94 mmols) e éster de *terc*-butila de ácido 3-aminometil-piperidina-1-carboxílico (4,65 mmols) em acetato de etila (30 mL) e água (20 mL) é adicionado uma solu-
ção de cloreto de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (4,65 mmols) em acetato de etila (20 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente
20 durante a noite. A mistura de reação é extraída com acetato de etila, lavada com água, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo para fornecer éster de *terc*-butila de ácido 3-({[2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-

piperidina-1-carboxílico como um sólido. MS 415 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 1,55 - 2,22 (m, 5H), 2,90 - 4,90 (m, 6H), 7,15 - 7,25 (m, H), 7,41 - 7,53 (m, H), 7,56 (bs, NH), 8,18 (d, H), 8,29 (d, H), 9,21 (s, 2H).

- 5 Etapa 2: Gás de cloreto de hidrogênio é borbulhado em uma solução de éster de terc-butila de ácido 3-([2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico (3,76 mmols) em DCM (20 mL) e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura é concentrada em vácuo para fornecer cloridrato de (piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS 415 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,22 - 1,50 (m, 2H), 1,68 - 1,90 (m, H), 1,90 - 2,06 (bs, 2H), 2,06 - 2,17 (bs, 6H), 2,73 - 3,04 (m, 2H), 3,24 - 3,50 (m, H), 7,24 - 7,35 (m, H), 7,48 - 7,60 (m, H), 8,19 (d, H), 8,34 (d, H), 9,23 (s, 2H).
- 10
- 15 Etapa 3: Cloreto de metanossulfonila (0,523 mmol) é adicionado a uma solução agitada de cloridrato de (piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,523 mmol) e trietilamina (2,62 mmols) em DCM (20 mL) a 0°C . A mistura é agitada a 0°C durante uma hora, e em seguida agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é lavada com água (20 mL). A camada orgânica é separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc para fornecer (1-metanossulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 393 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD):
- 20
- 25 δ 1,43 - 1,95 (m, 4H), 2,10 - 2,23 bs, H), 3,04 - 3,50 (m, 5H), 3,60 - 3,78(m, H), 6,71 - 6,90 (bs, N-H), 7,18 - 7,23 (m, H), 7,42 - 7,57 (m, H), 8,18 - 8,37(q, 2H), 9,20 (s, 2H).

Exemplo 104(1-Dimetanossulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Cloreto de dimetanossulfamoila (0,632 mmol) é adicionado a
 5 uma solução agitada de tricloridrato de (piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,632 mmol) e trietilamina (3,16 mmols) em DCM (20 mL) a 0°C. A mistura é agitada a 0°C durante uma hora, e em seguida agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é diluída com DCM (10 mL) e lavada com água (30 mL). A cama-
 10 da orgânica é separada, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é triturado com EtOAc para fornecer (1-dimetanossulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (245 mg) como um sólido. MS: 422 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,37 - 1,69 (m, 2H), 1,74 - 1,92 (m, 2H), 2,03 - 2,17 (bs, H), 2,81 (s, 6H), 3,09 - 3,20 (m, H), 3,21 - 3,50(m, 4H), 3,60 - 3,75 (m, H), 6,83 - 6,98 (bs, N-H), 7,16 - 7,28 (m, H), 7,42 - 7,55 (m, H), 8,16 - 8,33 (q, 2H), 9,20 (s, 2H).
 15

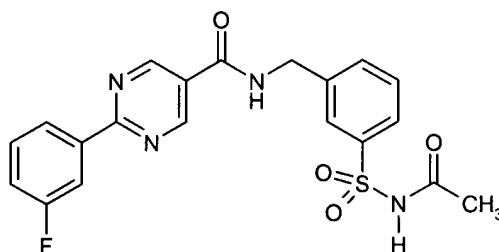
Exemplo 1053-Metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Cloreto de metanossulfonila (0,553 mmol) é adicionado a uma
 20 solução agitada de 3-amino-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (Exemplo 115, 0,526 mmol) e trietilamina (1,05 mmol) em DCM (20 mL) a 0°C. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A

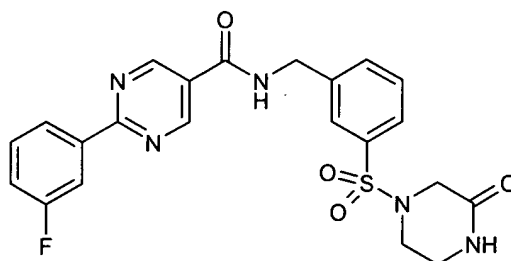
- mistura de reação é extinguida com HCl a 5% e extraída com DCM (20 mL). A camada orgânica é separada, lavada com água (20 mL) e salmoura (20 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com MeOH a 0 - 5% em DCM para fornecer 3-metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico (200 mg) como um sólido. MS: 383 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,41 (s, 3H), 4,76 - 4,72 (m, 2H), 7,00 (bs, N-H), 7,05 - 7,23 (m, 2H), 7,27 - 7,60 (m, 5H), 8,40 - 8,53 (m, 2H), 9,16 (s, 2H).

Exemplo 106

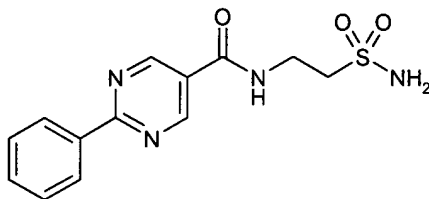
- 10 3-Acetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



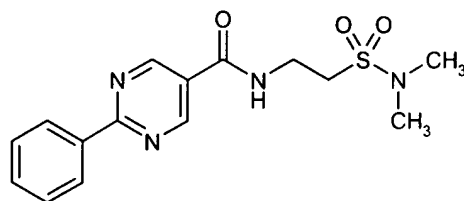
- A uma solução de carbonato de potássio (1,22 mmol) e N-acetil-3-aminometil-benzenossulfonamida (1,22 mmol) em EtOAc (10 mL) e água (10 mL) é adicionado uma solução de cloreto de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (1,22 mmol) em acetato (10 mL) a 0°C, e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é acidificada com HCl a 5% para pH 2 - 3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica é separada, lavada com água e salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com EtOAc para fornecer 3-acetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 429 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 3,95 - 4,00 (d, 3H), 4,85 (s, 3H), 7,22 - 7,34 (m, H), 7,41 - 7,62 (m, H), 7,66 - 7,83 (d, 2H), 7,88 - 7,95 (d, H), 8,04 (s, H), 8,12 - 8,23 (m, H), 8,26 - 8,37 (d, H), 9,26 - 9,34 (m, 2H).

Exemplo 1073-(3-oxo-Piperazina-1-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

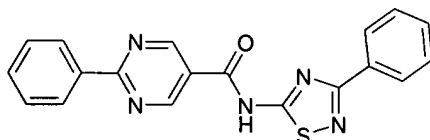
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 106, porém substituindo 4-(3-aminometil-benzenossulfonil)-piperazin-2-ona por N-acetil-3-aminometil-benzenossulfonamida, é preparado 3-(3-oxo-piperiazina-1-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 470 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,16 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,34 - 7,47 (m, H), 7,56 - 7,77 (m, 4H), 7,80 (s, N-H), 8,01 - 8,18 (m, 2H), 8,28 (d, H), 9,29 (s, 2H), 9,45 (t, N-H).

Exemplo 108(2-Sulfamoil-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

A uma solução de cloreto de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (1,51 mmol) e amida de ácido 2-amino-etanossulfônico (1,51 mmol) em DCM (15 mL) é adicionado di-isopropiletilamina (4,53 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é lavado com água e DCM para fornecer (2-sulfamoil-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 307 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,25 (q, 2H), 3,67 (m, 2H), 6,93 (s, N-H), 7,47 - 7,60 (m, 3H), 8,36 - 8,48 (m, 2H), 8,92 - 9,15 (m, N-H), 9,16 - 9,36 (m, 2H); IC₅₀ = 55 nM.

Exemplo 109(2-Dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

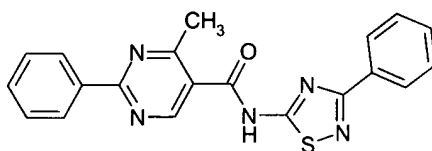
Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 108 porém substituindo amida de ácido 2-dimetilamino-etanossulfônico por amida de ácido 2-amino-etanossulfônico, prepara-se (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 334 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,76 (s, 6H), 3,29 (t, 2H), 3,62 - 3,73 (m, 2H), 7,45 - 7,60 (m, 3H), 8,42 (m, 2H), 9,06 (bs, N-H), 9,20 (s, 2H); IC₅₀ = 82 nM.

10 Exemplo 110(3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

A uma suspensão de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (400 mg, 2 mmols) em DCM (10 mL), cloreto de oxalila (0,2 mL, 2,3 mmols) é adicionado a 0°C seguido por DMF (0,23 mL, 3 mmols). A mistura é agitada a 0°C durante 20 minutos, aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante mais 20 minutos. A mistura é concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM e 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (248 mg, 1,4 mmol) é adicionada seguido por NMP (0,5 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante duas horas, e concentrada em vácuo. O resíduo é triturado em DCM para fornecer (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (300 mg) como um sólido. MS: 360 (M+H); IC₅₀ = 30 nM.

Exemplo 111

(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



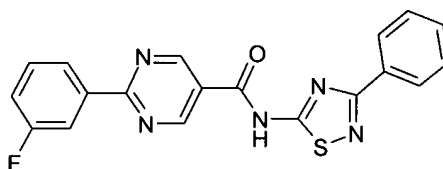
Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 110, porém substituindo 4-metil-ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, é preparado

4-metil-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico.

MS: 374 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,77 (s, 3H), 7,54 - 7,60 (m, 6H), 8,23 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 9,22 (s, 1H), 13,88 (s, 1H).

Exemplo 112

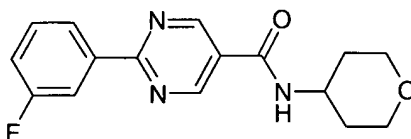
(3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 110, porém substituindo ácido 2-(3-flúor-fenil)pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, é preparado (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 378 (M+H).

Exemplo 113

(Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

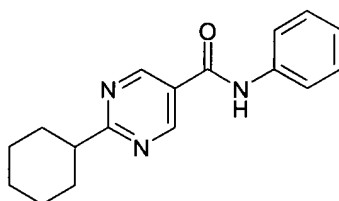


Segundo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 110, porém substituindo ácido 2-(3-flúor-fenil)pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-

fenil-pirimidina-5-carboxílico, e substituindo tetra-hidro-piran-4-ilamina por 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina, é preparado tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(3-fluór-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 302 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1,60 - 1,64 (m, 2H), 1,81 - 1,84 (d, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,38 - 3,45 (t, 2H), 3,88 - 3,92 (d, 2H), 4,02 - 4,06 (m, 1H), 7,46 (t, 1H) 7,62 (q, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,27 (s, 2H).

Exemplo 114

Fenilamida de ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: A uma solução de cloridrato de ciclo-hexanocarboxamida (1 g, 7,9 mmols) em DMF anidro (15 mL) é adicionado 3,3-dimetóxi-2-carbometoxiprop-1-en-1-óxido de sódio (1,82 g, 9,2 mmols) e a mistura de reação é aquecida a 100°C sob N₂ durante 3 horas. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e água (59 mL) é adicionada. A mistura é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com salmoura aquosa saturada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer éster de metila de ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico (0,5 g, 29%) como um sólido. MS: 221 (M+H).

Etapa 2: Uma solução de éster de metila de ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico (0,97 g, 4,39 mmols) e LiOH aquoso (1 M, 4,39 mL) em MeOH (6 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. MeOH é evaporado em vácuo, e a solução aquosa é tratada com HCl a 3 N para ajustar o pH entre 2 e 3. O precipitado resultante é filtrado, lavado com água e seco em vácuo para fornecer ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico (0,2 g, 22%) como um sólido. MS: 207 (M+H).

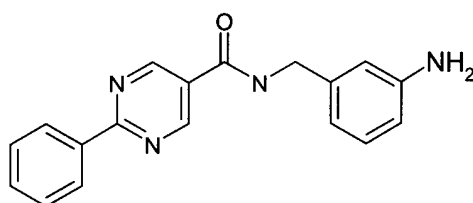
Etapa 3: Uma mistura de ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (74,2 mg, 0,55 mmol), e PS-DCC (505 mg, 1,28 mmol/g, 0,65 mmol) em DMF (8 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, e anilina (30 mg, 0,32 mmol) é adicio-

nada. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, PS-trisamina (388 mg, 3,75 mmols /g, 1,45 mmol) é adicionada e a mistura é continuamente agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido é filtrado e lavado com DCM. O filtrado é concentrado em vácuo para fornecer

5 fenilamida de ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico (45,6 mg, 51%) como um sólido. MS: 282 (M+H); IC₅₀ = 4960 nM.

Exemplo 115

3-Amino-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

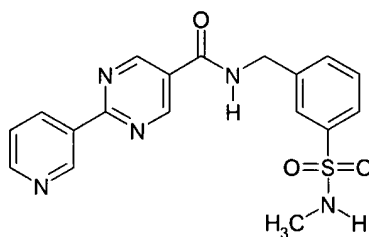


Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 8,

10 porém substituindo 3-amino-benzilamina por 2,2-dioxo-2,3-di-hidro-1H-2-lambda *6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina é preparado 3-amino-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 305 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,52 (s, 2H), 6,60 - 6,75 (m, 2H), 6,77 (bs, N-H), 7,07 (t, H), 7,47 - 7,59 (m, 3H), 8,44 - 8,53 (m, 2H), 9,23 (s, 2H).

15 Exemplo 116

3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico



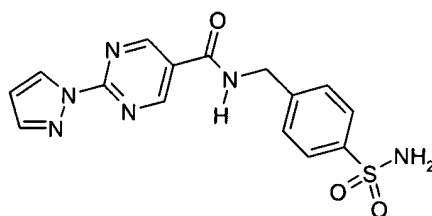
Uma mistura de cloridrato de ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico (237 mg, 1 mmol) e hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio (380 mg, 1 mmol) em DMF seco (15 mL) é tratada

20 com di-isopropiletilamina (0,36 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Cloridrato de 3-metilsulfamoilbenzilamina (355 mg, 1,5 mmol) é adicionada e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente é removido e o resíduo é dividido entre EtOAc e NaHCO₃

aquoso saturado. A fase orgânica é separada, lavada com água e salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é triturado com EtOAc. O sólido resultante é filtrado, lavado com éter para fornecer 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico (185 mg, 48%). MS: 384 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2,43 (d, 3H), 4,65 (d, 2H), 7,45 - 7,55 (q, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,72 - 8,80 (m, 2H), 9,35 (s, 2H), 9,55 (m, 2H).

Exemplo 117

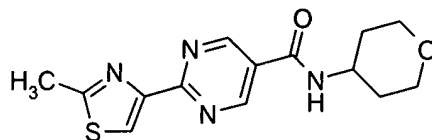
4-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 116 porém substituindo ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico por cloridrato de ácido 2-(3-piridil)pirimidina-5-carboxílico, e substituindo cloridrato de 4-aminometil-benzenossulfonamida por cloridrato de 3-metilsulfamoilbenzilamina é preparado 4-sulfamoil-benzilamida de ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 359 (M+H); $\text{IC}_{50} = 266 \text{ nM}$.

Exemplo 118

(Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo os procedimentos similares àqueles do Exemplo 116 porém substituindo ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico por cloridrato de ácido 2-(3-piridil)pirimidina-5-carboxílico, e substituindo tetra-hidro-piran-4-ilamina por cloridrato de 3-metilsulfamoilbenzilamina é preparado (tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico como um sólido. MS: 305 (M+H); $\text{IC}_{50} = 82 \text{ nM}$.

Seguindo os procedimentos gerais descritos nos exemplos acima, os seguintes compostos podem ser preparados:

- (Tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Metil-oxazol-2-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 5 Éster de etila de ácido metóxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-
 tiazol-4-il}-acético,
 (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster de etila de ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-
 10 carboxílico,
 (1-Fenil-etil)-amida de ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 Amida de ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
 [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 [2-(Pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster de *terc*-butila de ácido [3-({[2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-benzil]-carbâmico,
 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 3-(3-Hidróxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidróxi-2-metil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 30 3-[(Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(4-Hidróxi-butilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-

carboxílico,

3-[2-(2-Hidróxi-etóxi)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-[(Tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-Isobutilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, e

(5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico.

PROTOCOLOS DE ENSAIO *IN VITRO* PARA IDENTIFICAR INIBIDORES DE PGD2 SINTASE HEMATOPOIÉTICA

Os compostos da presente invenção podem ser testados quanto à atividade de inibição enzimática contra PGD2 Sintase de acordo com qualquer um dos seguintes ensaios.

Ensaio 1: Ensaio de Polarização de Fluorescência

Como descrito na publicação PCT WO 2004/016223, Exemplo II.

Ensaio 2: Método de Imunoensaio de Enzima (EIA)

I. Soluções de ensaio

a. Preparação de tampão de K_2HPO_4/KH_2PO_4 a 0,1 M (pH 7,4)

Preparar KH_2PO_4 a 0,1 M a partir de KH_2PO_4 a 1 M (Sigma, Cat# P-8709)

Preparar K_2HPO_4 a 0,1 M a partir de pó de K_2HPO_4 (Fisher, BP363-500)

Misturar K_2HPO_4 a 0,1 M com KH_2PO_4 a 0,1 M para ajustar o pH

para 7,4.

b. Preparação de γ -globulina a 0,5%

Adicionar 0,1 g de γ -globulina (Sigma, Cat# G-5009) a 20 mL de tampão de K_2HPO_4/KH_2PO_4 a 0,1 M (pH 7,4) e preparar alíquotas de 1
5 mL/frasconete e armazenar em $-80^\circ C$.

c. Preparação de GSH a 100 mM

Adicionar 307 mg de GSH (Sigma, Cat# G-6529) a 10 mL de tampão de K_2HPO_4/KH_2PO_4 a 0,1 M (pH 7,4) e armazenar a $-80^\circ C$.

d. Preparação de tampão de reação:

10 198 mL de tampão de K_2HPO_4/KH_2PO_4 a 0,1 M (pH 7,4)
GSH a 2 mM – Preparado a partir de GSH a 100 mM
0,4 g de Glicerol
2 mL de γ -globulina a 0,5%

Adicionar 0,4 g de glicerol e 2 mL de γ -globulina a 0,5% a 198
15 mL de tampão de K_2HPO_4/KH_2PO_4 a 0,1 M (pH 7,4).

Adicionar 0,4 mL de GSH a 100 mM a 19,6 mL de tampão de reação antes do ensaio (suficiente para duas placas de 96 poços).

e. Preparação de solução de interrupção de $FeCl_2$ / ácido cítrico: (8 mg/mL de $FeCl_2$, ácido cítrico a 0,1 M)

20 Adicionar 40 mg de $FeCl_2$ fresco (IGN, Cat# 158046) a 5 mL de ácido cítrico a 0,1 M (Sigma, Cat# C0759).

f. Preparação de reagente MOX:

EtOH a 10% - Adicionar 1 mL de EtOH a 9 mL de H_2O ultrapura
Dissolver 0,1 g de metoxilamina (Cayman, Cat# 400036/) em
25 EtOH a 10% (10 mL).

Adicionar 0,82 g de acetato de sódio (Cayman, Cat#400037) à solução MOX e dissolver.

II. Materiais e Método

Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma; Cat# D2650)
30 Prostaglandina D2-MOX expressa kit EIA (Caymen Chemical, Catálogo Nº 500151)

Antes do ensaio, resfriar 10 mL de acetona em tubos de polipropileno.

pileno e esvaziar as placas de 96 poços em gelo. Todos os procedimentos exceto diluição de composto são realizadas em gelo.

III. Diluição de composto

1. Diluir composto em DMSO

Vol de solução de matéria-prima de DMSO (µL)	DMSO (µL)	Concentração de composto (mM)
4 µL de 10 mM	6 µL	4
3 µL de 4 mM	6 µL	1,3333
3 µL de 1,33 mM	6 µL	0,4444
3 µL de 0,44 mM	6 µL	0,1481
3 µL de 0,148 mM	6 µL	0,0494
3 µL de 0,049 mM	6 µL	0,0165
3 µL de 0,016 mM	6 µL	0,0055

- 5 2. Diluir 2 µL de cada concentração acima de composto a 38 µL de tampão de reação em placas de 96 poços e misturar.

IV. Preparação de solução de substrato e enzima

1. Preparação de 0,39 ng/µL de solução de enzima (0,35 ng/µL no final após adição de composto).

- 10 Misturar 4 µL h-PGDS humana a 4 mg/mL com 396 µL de tampão de reação (para fornecer 40 µg/mL de concentração de enzima). Adicionar 46,8 µL de h-PGDS a 40 µg/mL a 4,753 mL de tampão de reação para fornecer um volume total de 4,8 mL.

- 15 2. Preparação de Solução de Substrato (PGH2): Adicionar 0,375 mL de PGH2 a 0,1 mg/mL a 1,625 mL de acetona.

V. Reação de enzima:

1. Adicionar 60 µL de solução de enzima ao poço de composto e controle positivo (sem composto) em placa de polipropileno de base em U em gelo.
- 20 2. Adicionar 60 µL de tampão de reação e 6,6 µL de DMSO a 5% em tampão de reação em poços de controle negativo na placa.
3. Adicionar 6,6 µL de composto diluído em tampão de reação aos poços de composto e misturar.
4. Adicionar 6,6 µL de DMSO a 5% em tampão de reação ao

poço de controle positivo.

5. Incubar a placa em gelo durante pelo menos 30 minutos.

6. Adicionar 20 µL de solução de substrato (PGH2) ao composto, poços de controle positivo e negativo na placa de 96 poços de base em U
5 em gelo.

7. Secar a placa em sala fria durante cerca de 25 - 28 minutos.

8. Pipetar 45 µL de solução de enzima (acima) em 96 poços com PGH2 seco e misturar 3 vezes.

9. Incubar no gelo durante 1 minuto.

10. Adicionar 45 µL de solução de FeCl₂ em cada poço e misturar.
10

11. Adicionar 90 µL de solução MOX e misturar.

12. Incubar durante 30 minutos a 60°C.

13. Diluir as amostras 2500X com tampão de EIA.

15 VI. Ensaio de EIA

Realizar o ensaio de acordo com o procedimento em kit EIA fornecido por Cayman. Níveis de PGD2 totais (pg/mL) foram determinados nas amostras por kits EIA (Cayman Chemical, Catálogo Nº 500151)

Calcular a quantidade de PGD2 como abaixo

20 Calcular o % de controle positivo de acordo com a equação abaixo;

% de controle positivo = (valor do composto-controlado negativo) / (valor positivo-valor de controle negativo) × 100.

% de controle positivo = (valor de composto-controlado negativo) X 100

25 (valor positivo-valor de controle negativo).

Valor de composto = níveis de PGD2 (pg/mL) obtidos da curva-padrão em ensaio de EIA para as amostras com composto.

Valor de controle negativo = níveis de PGD2 (pg/mL) obtidos da curva-padrão em ensaio de EIA para as amostras sem enzima.

30 Valor de controle positivo = níveis de PGD2 (pg/mL) obtidos da curva-padrão em ensaio de EIA para as amostras com enzima, porém sem composto.

IC₅₀s são determinadas por ajuste por *Excel* para obter o valor x quando $y=1/2Y_{max}$ empregando-se o modelo logístico de parâmetro 4 para as curvas de IC₅₀.

Resultados

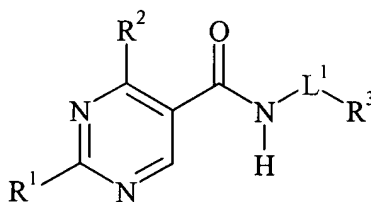
5 Compostos no escopo da invenção produz 50% de inibição no Ensaio de Polarização de Fluorescência ou no ensaio de EIA em concentrações na faixa de cerca de 1 nanomolar a cerca de 30 micromolares. As IC₅₀s para os exemplos 8, 9, 33, 34, 82, 83, 84 e 114 obtidos pelo Ensaio de Polarização de Fluorescência, e as IC₅₀s para os exemplos 1, 30, 38, 40, 45, 48,
10 49, 51, 54, 55, 56, 63, 65, 68, 71, 85, 93, 97, 108, 109, 110, 117 e 118 obtidos pelo ensaio de EIA são reportados na seção "EXEMPLO" inclusa.

A presente invenção pode ser representada em outras formas específicas sem afastar-se do espírito ou atributos essenciais desta.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I):



(I)

5 em que:

R^1 é arila, heteroarila, ou (C₅-C₆)-cicloalquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi;

R^2 é hidrogênio ou (C₁-C₄)-alquila;

10 R^3 é -P(=O)-(alcóxi)₂, ou Y¹Y²N-SO₂-, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, heterociclenila, ou alcarila multicíclica, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,

R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-,

15 Y¹Y²N-SO₂-,

R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-alquilenos-SO₂-(C₁-C₄)

-alquilenos-, ou

alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquilsulfonila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

20

halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, -P(=O)-(alcóxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,

arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquila-

25 amino, dialquilamino, carbóxi, ou alcóxicarbonila, ou

heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo ou alquila, ou

arila, heteroarila, aroila, heteroaróila, arilóxi, heteroarilóxi, ou heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , ou $Y^1Y^2N-SO_2-$, e

5 quando R^3 for cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, heterociclenila ou alcarila multicíclica, ele também seja opcionalmente substituído por oxo;

L^1 é uma ligação, ou (C_1-C_6) -alquilenos opcionalmente substituídos por hidróxi ou quando R^3 for opcionalmente substituído cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, heterociclenila, ou alcarila multicíclica, então o (C_1-C_6) -alquilenos também seja opcionalmente substituído por $-P(=O)-(alcóxi)_2$;

R^4 , R^5 e R^6 são cada qual independentemente hidrogênio ou alquila,

15 R^7 é alquila opcionalmente substituída por hidróxi, halo ou alcóxi, ou

arila, heteroarila, arilalquila ou heteroarilalquila, em que a arila, heteroarila ou a porção de arila ou heteroarila da arilalquila ou heteroarilalquila é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alcóxi ou haloalcóxi; e

20 Y^1 e Y^2 são cada qual independentemente:

hidrogênio,

alquila opcionalmente substituída por:

25 hidróxi, carbóxi, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, cicloalquilaminocarbonila,

alcóxi opcionalmente substituído com hidróxi,

cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo ou haloalquila, ou

30 cicloalquila opcionalmente substituída por carbóxi, ou

Y^1 e Y^2 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam uma heterociclila opcionalmente contendo outro heteroátomo

selecionado de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, em que a heterociclila é opcionalmente substituída com alquila ou oxo;

contanto que quando L¹ for uma ligação, então R³ não seja fenila opcionalmene substituída, naftila opcionalmente substituída, benzoimidazolila opcionalmente substituída, benzotiazolila opcionalmente substituída, ou tetrazolila opcionalmente substituída;

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é fenila, heteroarila de cinco ou seis membros, ou (C₅-C₆)-cicloalquila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é fenila ou heteroarila de cinco ou seis membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é fenila ou heteroarila de cinco ou seis membros, cada uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, contanto que quando R¹ for fenila ou heteroarila de seis membros, então ele seja apenas opcionalmente substituído na posição orto ou meta.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é fenila, piridila, tiazolila, ou imidazolila, oxodiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por halo, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, (C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₄)-haloalquila ou (C₁-C₄)-haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que R^1 é fenila ou piridila, cada uma das quais é opcionalmente substituída na posição orto ou meta por halo, (C_1-C_6) -alquila, hidróxi, (C_1-C_6) -alcóxi, (C_1-C_4) -haloalquila ou (C_1-C_4) -haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila opcionalmente substituída por halo, (C_1-C_6) -alquila, hidróxi, (C_1-C_6) -alcóxi, (C_1-C_4) -haloalquila ou (C_1-C_4) -haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

10 8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila opcionalmente substituída na posição orto ou meta por halo, (C_1-C_6) -alquila, hidróxi, (C_1-C_6) -alcóxi, (C_1-C_4) -haloalquila ou (C_1-C_4) -haloalcóxi, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

15 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila opcionalmente substituída por halo, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

20 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila opcionalmente substituída na posição orto ou meta por halo, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

25 11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é 2-fluorofenila ou 3-fluorofenila, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

30 13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é metila, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que L^1 é uma ligação, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L^1 é (C₁-C₃)-alquilenos, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L^1 é -CH₂-, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^3 é cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, heterociclenila, ou alcarila multicíclica, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,
 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$,
 $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alquilenos- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alquilenos-, ou

alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquil-sulfinila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, -P(=O)-(alcóxi)₂, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,
 arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, ou alcóxicarbonila, ou

heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo ou alquila, ou

arila, heteroarila, aroila, heteroaróila, arilóxi, heteroarilóxi, ou heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, -P(=O)-(alcóxi)₂, Y^1Y^2N- , ou $Y^1Y^2N-SO_2-$, e

quando R^3 for cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, heterociclenila ou alcarila multicíclica, ele também seja opcionalmente substituído por oxo,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceticamente aceitável destes.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é fenila, piridila, tiazolila, imidazolila, oxodiazolila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, cicloalquila, benzo-oxazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tetra-hidropiranila, piperidinila, furanila, benzo[1,3]dioxolila, benzotiazolila, imidazolidinila, indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzofuranila, ou 1,3-di-hidro-benzo [c]isotiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alquilenos- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alquilenos-, ou

alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquilsulfonila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, ou alcóxicarbonila, ou

heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo ou alquila, ou

arila, heteroarila, aroíla, heteroaróíla, arilóxi, heteroarilóxi, ou heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila, haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcóxicarbonila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , ou $Y^1Y^2N-SO_2-$, e

quando R^3 for cicloalquila, tetra-hidropiranila, piperidinila, imidazolidinila, ou 1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazolila, ele é também seja opcional-

mente substituído por oxo,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é fenila, piridila, tiazolila, imidazolila, oxodiazolila, pirimidinila, tiofenila, oxazolila, cicloalquila, benzo-oxazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tetra-hidropiranila, piperidinila, furanila, benzo[1,3]dioxolila, benzotiazolila, imidazolidinila, indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzofuranila, ou 1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por:

nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alcóxi, alcóxicarbonila, alquiltio, alquilsulfonila, arila, heteroarila, ou alquila opcionalmente substituída por:

halo, carbóxi, alcóxicarbonila, arila ou heteroarila, $-P(=O)-(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- ,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, ou heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo, ou

heterociclila opcionalmente substituída por Y^1Y^2N- , e

quando R^3 for cicloalquila, tetra-hidropiranila, piperidinila, imidazolidinila, ou 1,3-di-hidro-benzo[c]isotiazolila, ele também seja opcionalmente substituído por oxo; e

Y^1 e Y^2 são cada qual independentemente hidrogênio, cicloalquila, ou alquila opcionalmente substituída por hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituída por alquila,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

acila, ciano, nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$,

5 $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alquilenos- $SO_2-(C_1-C_4)$
 -alquilenos-, ou

alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alcoxicarbonila, alquiltio, al-
 quilsulfonila, ou alquilsulfonila, cada uma das quais é opcionalmente substitu-
 ída por:

10 halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcoxicarbonila, $-P(=O)-$
 $(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arila ou heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substi-
 tuída por alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, amino, alquila-
 mino, dialquilamino, carbóxi, ou alcoxicarbonila, ou

15 heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcio-
 nalmente substituída por oxo ou alquila, ou

arila, heteroarila, aroila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, ou
 heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por alquila,
 haloalquila, halo, alcóxi, haloalcóxi, hidróxi, carbóxi, alcoxicarbonila, $-P(=O)-$
 20 $(alcóxi)_2$, Y^1Y^2N- , ou $Y^1Y^2N-SO_2-$,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuti-
 camente aceitável destes.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 pelo fato de que:

25 R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

nitro, halo, hidróxi, carbóxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$,
 Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alcóxi, alcoxicarboni-
 la, alquiltio, alquilsulfonila, arila, heteroarila, ou

30 alquila opcionalmente substituída por:

halo, carbóxi, alcoxicarbonila, arila ou heteroarila, $-P(=O)-(al-$
 $cóxi)_2$, Y^1Y^2N- ,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, ou

heterociclila ou aril-heterociclila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por oxo, ou

heterociclila opcionalmente substituída por Y^1Y^2N- , e

5 Y^1 e Y^2 são cada qual independentemente hidrogênio, cicloalquila, ou alquila opcionalmente substituída por hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituída por alquila,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceticamente aceitável destes.

22. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonila, ou

alquila substituída por $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

15 ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceticamente aceitável destes.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^3 é fenila opcionalmente substituída por:

20 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonila, ou

alquila substituída por $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; e

Y^1 e Y^2 são cada qual independentemente hidrogênio, cicloalquila, ou alquila opcionalmente substituída por hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituída por

25 alquila, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceticamente aceitável destes.

24. Composto, caracterizado pelo fato de que é

Benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

30 Fenilamida de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

- Fenilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-(4-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida de ácido 2-(2-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,2-Dioxo-2,3-di-hidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida de ácido
 5 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [1-(1H-Imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-
 carboxílico,
 (6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carbo-
 xílico,
 10 [2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzo-oxazol-6-il]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-
 carboxílico,
 4-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida de ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-
 15 carboxílico,
 (6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Carbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Metilcarbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Hidróxi-ciclo-hexil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 Éster de etila de ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-
 carboxílico,
 Éster de etila de ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-
 acético,
 ácido, 4-Metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 25 ácido {2-[(2-Fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 4-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Dimetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3,5-Diflúor-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Piridin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 Tiazol-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Sulfamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Oxo-1,2-di-hidro-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- (4-Sulfamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Pirimidin-4-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 5 [2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Trifluorometil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2H-Pirazol-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 Pirimidin-2-ilamida de ácido 2-Fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3,5-difluor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2,5-difluor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 15 3-metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(4-difluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 3-Etilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Etóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 3-Ciclopropilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Hidróxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Metóxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-Flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 30 3-(3-Metóxi-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-Flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- 3-(4-Metóxi-butilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Ciclo-hexilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 3-(2-Hidróxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-sulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-(2-piperidin-1-il-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 3-(2-Di-isopropilamino-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil -

- pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-
- 5 5-carboxílico,
- 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Metanossulfonilamino-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoilmetil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-
- 15 carboxílico
- (2-Metanossulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 4-Sulfamoil-benzenoamida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Morfolina-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-
- 25 carboxílico,
- 3,4-Dimetoxil-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- (1H-Indazol-5-il)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-[1,2,3]Tiadiazol-5-il)-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-car-

- boxílico,
- 4-Morfolin-4-ilbenzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster de metila de ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico,
- 5 Ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico, (Benzofuran-5-ilmetil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-Metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-Carbamoil-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Hidróxi-etilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 4-(Morfolin-4-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- [2-(2-Amino -4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzil}-fosfônico,
- Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfônico,
- Éster de dietila de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfônico,
- 20 nico,
- Éster de dietila de ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfônico,
- 3-Metanossulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (1-Metanossulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (1-Dimetanossulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metanossulfonilamino-benzilamida de ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 lico,
- 3-Acetilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- lico,

- 3-(3-Oxo-piperiazina-1-sulfonil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Sulfamoil-etil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 4-Metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico
- (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 (Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- Fenilamida de ácido 2-ciclo-hexil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Amino-benzilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 4-Sulfamoil-benzilamida de ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico,
- (Tetra-hidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- (Tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (4-Metil-oxazol-2-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 Éster de etila de ácido metóxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
- (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster de etila de ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-
- 25 carboxílico,
- (1-Fenil-etil)-amida de ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 Amida de ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
- [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [2-(Pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 Éster de *terc*-butila de ácido [3-({[2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-benzil]-carbâmico,
- 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(3-Hidróxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil) -
- 10 pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Hidróxi-2-metil-propilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-(4-Hidróxi-butilsulfamoil)-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[2-(2-Hidróxi-etóxi)-etilsulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)
- 20 -pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Isobutilsulfamoil-benzilamida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, ou
- 30 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-flúor-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

25. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, como definido na reivindicação 1 ou 24, ou um
5 hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

26. Método para tratar um distúrbio alérgico ou inflamatório em um paciente em necessidade deste, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de
10 composto, como definido na reivindicação 1 ou 24, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

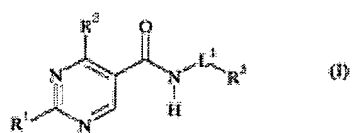
27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o distúrbio alérgico ou inflamatório é rinite alérgica.

28. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado
15 pelo fato de que o distúrbio alérgico ou inflamatório é asma.

29. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o distúrbio alérgico ou inflamatório é doença pulmonar obstrutiva crônica.

30. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1 ou
20 24, ou um hidrato, solvato ou N-óxido destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar um distúrbio alérgico ou inflamatório.

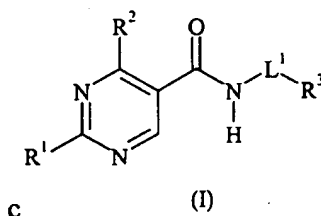
PT6616815-9



RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS DE PIRIMIDINA AMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS MESMOS".

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I):



- 5 em que R¹, R², R³ e L¹ são como definidos aqui, uma composição farmacêutica compreendendo o composto, e o uso do composto para tratar distúrbios alérgicos e/ou inflamatórios, particularmente distúrbios tais como rinite alérgica, asma e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).