

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

(21) **PI0613096-8 A2**

(22) Data de Depósito: 30/06/2006
(43) Data da Publicação: 21/12/2010
(RPI 2085)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 239/48
A61K 31/505
A61P 35/00
A61P 31/00

(54) Título: **COMPOSTOS 2,4-DIAMINO PIRIMIDINAS, BEM COMO SUA APLICAÇÃO E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO AS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 01/07/2005 EP 05106007.7

(73) Titular(es): BOEHRINGER ENGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

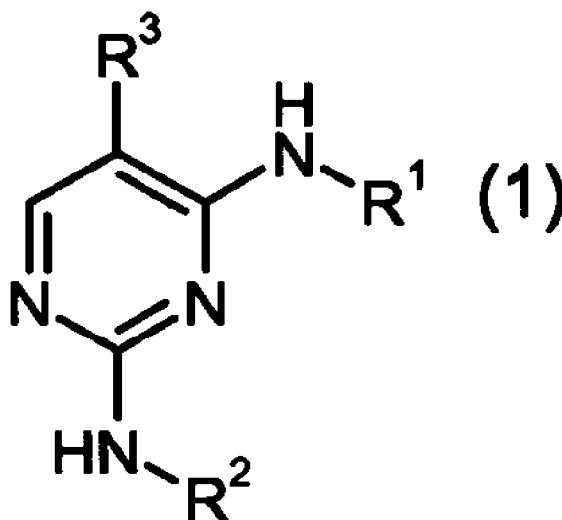
(72) Inventor(es): ANDREAS MANTOULIDIS , ANDREAS SCHOOP, CHARLOTTE REITHER, FLAVIO SOLCA, GUIDO BOEHMELT, HARALD ENGELHARDT, HEINZ STADTMUELLER, LARS HERFURTH, MATTHIAS TREU, OLIVER KRAEMER, RALPH BRUECKNER, STEPHZN KARL ZAHN, ULRICH GUERTLER, ULRICH REISER, ULRIKE TONTSCH-GRUNT

(74) Procurador(es): DANNEMANN , SIEMSEN , BIGLER & IPANEMA MOREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063736 de 30/06/2006

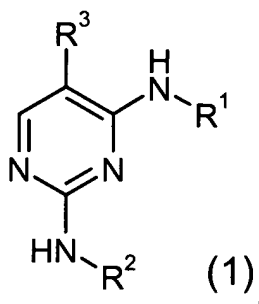
(87) Publicação Internacional: WO 2007/003596de 11/01/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DE 2,4-DIAMINO PIRIMIDINAS, BEM COMO SUA APLICAÇÃO E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO AS MESMAS. A presente invenção engloba compostos da fórmula geral (1) na qual R^1 até R^2 são tal como definidos na reivindicação 1, os quais são adequados para o tratamento de doenças que sejam caracterizadas por proliferação de células excessiva ou anormal, assim como a sua aplicação para a preparação de um medicamento com as propriedades anteriormente mencionadas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção "COMPOSTOS DE 2,4-DIAMINO PIRIMIDINAS, BEM COMO SUA APLICAÇÃO E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO AS MESMAS".

5 A presente invenção refere-se a novas 2,4-diamino-pirimidinas da fórmula geral (1)



na qual os radicais R^1 até R^3 têm os significados mencionados nas reivindicações e no relatório descritivo, a seus isômeros, a processos para a preparação destas pirimidinas, assim como a sua aplicação como medicamento.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Células de tumor privam-se parcialmente ou totalmente da regulação e controle pelo organismo e destacam-se por um controle descontrolado. Isso se baseia, por um lado, na perda de proteínas de controle, tais como, por exemplo, Rb, p16, p21 e p53, como também na ativação dos assim chamados
15 aceleradores do ciclo celular, as quinases dependentes de ciclina (CDK's).

Estudos em organismos modelo, tais como *Schizosaccharomyces pombe*, *Drosophila melanogaster* ou *Xenopus*, assim como investigações em células humanas, mostraram que a transição da fase G2 com relação à mitose é regulada pela CDK1 / ciclina B quinase (Nurse, 1990). Essa
20 quinase, que também é designada como "fator de promoção de mitose" (MPF), fosforila e regula uma variedade de proteínas, tais como, por exemplo, lâminas nucleares, proteínas motoras semelhantes à cinesina, condensinas e proteínas da matriz de Golgi, que desempenham um importante papel quando da degradação do envoltório nuclear, na separação dos centrosomas, na construção do aparelho de fuso mitótico, na condensação de
25 cromossomas e na degradação do aparelho de Golgi (Nigg, 2001). O trata

mento de células de tumor humanas com inibidores contra CDK1 / ciclina B, tais como, por exemplo, butirolactona, conduz a um confinamento na fase G2/M e subsequente apoptose (Nishio et al., 1996).

Além das quinases dependentes de ciclina, as assim chamadas serina / treonina a quinases semelhantes a Polo (PLK-1, PLK-2, PLK-3 e PLK-4), além disso, desempenham um importante papel na regulação do ciclo celular eucariótico. Especialmente para PLK-1, foi mostrado um papel central na regulação da fase de mitose. PLK-1 é responsável pelo amadurecimento dos centrossomas, pela ativação da fosfatase Cdc25C, assim como pela ativação do complexo de promoção de anáfase (Glover et al., 1998; Qian et al., 2001). A injeção de anticorpos de PLK-1 conduz a um confinamento em G2 em células não transformadas, enquanto que células de tumor são confinadas na fase de mitose (Lane und Nigg, 1996).

Além disso, um confinamento na fase G2/M pode ser provocado também por inibição de determinadas proteínas motoras, as assim chamadas cinesinas, tais como, por exemplo, Eg5 (Mayer et al., 1999), ou por agentes estabilizantes ou desestabilizantes de microtúbulos (por exemplo, colchicina, taxol, etoposid, vinblastina, vincristina) (Schiff e Horwitz, 1980).

As quinases Ser/Thr da família da Aurora regulam diferentes processos da divisão celular. A ela pertencem condensação de cromossomas, dinâmica de fusos, metabolismo de microtúbulo-cinetocor, orientação de cromossomas, disposição da placa de metáfase e citocinese (Meraldi et al., 2004; Carmena e Earnshaw, 2003; Andrews et al., 2003). Três membros da família são descritos em mamíferos a Aurora A, B e C. Quinases de Aurora do tipo A e B existem também em *Caenorhabditis elegans* e *Drosophila melanogaster*, ao passo que leveduras contêm meramente um único gene de Aurora, que é conhecido pelos nomes (Pl)L1 (em *S. cerevisiae*), ou ARK1 (em *S. pombe*). A todas as proteínas de Aurora é comum uma estrutura completa similar, que engloba um terminal N variável, um domínio de quinase intermediário bem conservado e uma parte terminal C curta. Apesar de sua similaridade de seqüências, as quinases da família da Aurora exibem diferente localização subcelular, que está ligada com funções especializa-

das.

Assim, Aurora A, na interfase, deve ser encontrada em centrosomas e, durante a mitose, tanto em centrossomas, como também em microtúbulos de fuso nas proximidades dos polos.

5 De maneira correspondente a e confirmado por experimentos de interferência em ARN a Aurora A é essencial para a entrada na mitose, uma vez que o amadurecimento e a separação de centrossoma não mais pode ocorrer quando da perda de Aurora A. Há diferentes ativadores para Aurora A, tais como, por exemplo, TPX2, Ajuba ou inibidor de de fosfatase de proteína a 2. TPX2 parece ser responsável pela ativação temporal e espacial correta de Aurora A em microtúbulos de fuso próximos ao polo (Hirota et al., 10 2003; Bayliss et al., 2003; Eysers e Maller, 2004; Kufer et al., 2002; Satinover et al., 2004).

Aurora B associa-se, no início da profase, com cromossomas 15 que se condensam, localiza-se, na metafase, em centrômeros, realocaliza-se, depois disso, na zona intermediária do fuso central e concentra-se, no instante da citocinese, finalmente nos assim chamados corpos intermediários ou de Flemming, uma faixa estreitamente limitada entre as células filhas resultantes. Essas modificações espaciais características durante o decorrer da mitose justificam designar a Aurora B como a assim chamada proteína de 20 "passageiro cromossomial". São conhecidas pelo menos três outras proteínas de "passageiro cromossomial", que formam um complexo com Aurora B. Essas são INCENP (proteína de centrômero interna), survivina e borealina (Andrews et al., 2003; Carmena e Earnshaw, 2003; Meraldi et al., 2004). Um 25 importante ponto de contato entre Aurora B e esse complexo é promovido pelo terminal C de INCENP, o assim chamado "IN-box". O "IN-box" é a região mais fortemente conservada de INCENP. Ele se liga e ativa Aurora B e é fosfolirado por esta quinase (Adams et al., 2000; Bishop e Schumacher, 2002; Kaitna et al., 2000; Bolton et al., 2002; Honda et al., 2003).

30 Aurora C é, dentro da família da Aurora, o membro menos caracterizado. Aurora C se liga igualmente a INCENP e comporta-se como proteína de "passageiro cromossomial", sendo que, contudo, o quadro de expres-

são máxima são medidos de acordo com aqueles de Aurora B. Provavelmente, Aurora C pode assumir algumas funções de Aurora B, já que, por exemplo, o fenótipo polinuclear Aurora C a células esvaziadas pode ser normalizado por expressão de Aurora C (Sasai et al., 2004; Li et al., 2004).

5 Aurora B fosforila Histon H3 em Ser10 e Ser28. Embora essa fosforilação coincida com o instante da condensação dos cromossomas, o efeito desse acontecimento apenas é relevante em uma fase posterior do ciclo celular. Isso indica que a histona H3 com fosforilação de Ser10 e simultânea metilação tripla de Lys9, é enriquecida em heterocromatina próxima a

10 centrômero, em cromossomas mitóticos. Histona H3 modificada dessa maneira impede a ligação de proteína de heterocromatina 1 (HP1) e permite o aproveitamento do complexo de proteína de "passageiro cromossomal" em regiões de cinetocoro de centrômero (Hirota T. et al. Manuscrito em Preparação).

15 Uma função de Aurora B, que é evidente por inibição de Aurora B, reside na reunião de diferentes proteínas de cinetocoro durante a metáfase (Ditchfield et al., 2003; Hauf et al., 2003; Murata-Hori e Wang, 2002; Vigneron et al., 2004). Aurora B desempenha, aqui, um papel central em uma via de sinalização, rastreia e corrige o amarrar das extremidades do cinetocoro sintético (defeituoso, uma vez que parte de somente um polo de fuso) de microtúbulos (Andrews et al., 2003; Carmena e Earnshaw, 2003; Meraldi et al., 2004). Se este estado de amarração de extremidades não for corrigido, chega-se a erros na segregação de cromossomos. A fosforilação promovida por Aurora B da despolimerase de microtúbulos MCAK é levada à

20 ligação com esse mecanismo de correção (Gorbsky, 2004).

25 Aurora B também fosforila proteínas, que são importantes para a formação do sulco de divisão e citocinese, tais como, por exemplo, Mg-cRacGAP, a cadeia reguladora leve de miosina II, vimentina, desmina, GFAP (proteína ácida fibrilar glial), assim como as cinesinas MKLP1 e M-

30 KLP2, das quais MKLP2, presumivelmente, é responsável em executar a transferência do complexo de proteína de "passageiro cromossomal" dos cinetocoros para os corpos intermediários (Gruneberg et al., 2004).

Devido às diferentes tarefas de Aurora B no ciclo celular, foi surpreendente o reconhecimento de que a inibição de Aurora B em células de tumor provoca não um confinamento mitótico, mas, uma continuação do ciclo celular sem citocinese (Hauf et al., 2003). Devido à agregação de amarrações de extremidades de microtúbulos-cinetocoro sintéticas e, por conseguinte, segregações defeituosas de cromossomas, chega-se a poliploidias massivas, que, finalmente, desembocam em apoptose. Também a inibição simultânea de Aurora A não pode influenciar esse fenótipo (Keen und Taylor, 2004).

10 Inicialmente, havia principalmente indicações para a atividade oncogênica de Aurora A (por exemplo, transformação de fibroblastos de camundongos depois de super-expressão), ao passo que, para Aurora B, indicações deste tipo ocorreram somente de maneira indireta (Zhou et al., 1998; Bischoff et al., 1998; Katayama et al., 1999). Isso se modificou com o resultado de que a super-expressão de Aurora B em células de hêmter embrionárias e sua aplicação em experimentos de xenoenxertos eleva diretamente a incidência, tamanho e invasividade de tumores. Tumores correspondentes exibem instabilidade de cromossomas e elevada fosforilação de Ser10 de histona H3 (Ota et al., 2002). Esses resultados alicerçam a importância de
15 Aurora B durante a gênese de tumores.
20

Em geral, pirimidinas são conhecidas como inibidores de quinases. Assim, são descritas, por exemplo, pirimidinas substituídas com um radical não aromático na posição 4, como componentes ativos com ação anticâncer, nos pedidos de patente internacionais de números WO 02/096888 e
25 WO 03/032997.

A presente invenção tem por base a tarefa de apresentar novas substâncias ativas, que podem ser empregadas para a prevenção e/ou o tratamento de doenças, que são caracterizadas por proliferação celular excessiva ou anormal.

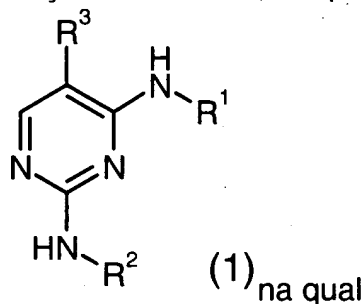
30 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De maneira surpreendente, constatou-se agora que compostos da fórmula geral (1), na qual os radicais R^1 , R^2 e R^3 têm os significados

mencionados a seguir, atuam como inibidores de quinases de ciclocelular específica. Por conseguinte, os compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados, por exemplo, para o tratamento de doenças, que estejam ligadas com a atividade de quinases de ciclocelular específicas e que sejam

5 caracterizadas por proliferação celular excessiva ou anormal.

A presente invenção se refere a compostos da fórmula geral (1)



R^1 significa um radical, substituído com R^5 e, eventualmente, com um ou mais R^4 , escolhido a partir do grupo consistindo em C_{3-10} cicloalquila e heterocicloalquila de 3-8 membros;

10 R^2 significa um radical, eventualmente substituído com um ou mais R^4 , escolhido a partir do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquila de 3-8 membros, C_{6-15} arila e heteroarila de 5-12 membros;

R^3 significa um radical escolhido a partir do grupo consistindo em

15 hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{4-16} cicloalquilalquila e C_{7-16} arilalquila;

R^4 significa um radical escolhido a partir do grupo consistindo em R^a , R^b e R^a , substituído com um ou mais R^c e/ou R^b iguais ou diferentes;

R^5 significa um radical adequado escolhido a partir do grupo

20 consistindo em $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-N(R^f)S(O)_2R^c$, $-N(R^f)C(O)R^c$, $-N(R^f)C(O)OR^c$, e $-N(R^f)C(O)NR^cR^c$;

cada R^a , independentemente um do outro, é escolhido a partir do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{4-16} cicloalquilalquila, C_{6-10} arila, C_{7-16} arilalquila, heteroalquila de 2-6 membros, heterocicloalquila

25 de 3-8 membros, heterocicloalquilalquila de 4-14 membros, heteroarila de 5-12 membros e heteroarilalquila de 6-18 membros;

cada R^b é um radical adequado e, em cada caso, independen-

temente um do outro, escolhido a partir do grupo consistindo em =O, -OR^c, C₁₋₃haloalquilóxi, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, -NR^cR^c, halogênio, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -CN(R^f)NR^cR^c, -CN(OH)R^c, -CN(OH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OCN(R^f)NR^cR^c, -N(R^f)C(O)R^c, -N(R^f)C(S)R^c, -N(R^f)S(O)₂R^c, -N(R^f)C(O)OR^c, -N(R^f)C(O)NR^cR^c, -[N(R^f)C(O)]₂R^c, -N[C(O)]₂R^c, -N[C(O)]₂OR^c, -[N(R^f)C(O)]₂OR^c e -N(R^f)CN(R^f)NR^cR^c;

10 cada R^c, independentemente um do outro, é hidrogênio ou um radical eventualmente substituído com um ou mais R^d e/ou R^e iguais ou diferentes, escolhido a partir do grupo consistindo em C₁₋₆alquila, C₃₋₁₀cicloalquila, C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila de 2-6 membros, heterocicloalquila de 3-8 membros, heterocicloalquilalquila de 4-14 membros, heteroarila de 5-12 membros e heteroarilalquila de 6-18 membros,

20 cada R^d, independentemente um do outro, é hidrogênio ou radical eventualmente substituído com um ou mais R^e e/ou R^f iguais ou diferentes, escolhido a partir do grupo consistindo em C₁₋₆alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila de 2-6 membros, heterocicloalquila de 3-8 membros, heterocicloalquilalquila de 4-14 membros, heteroarila de 5-12 membros e heteroarilalquila de 6-18 membros;

25 cada R^e é um radical adequado e, em cada caso, independentemente um do outro, escolhido a partir do grupo consistindo em =O, -OR^f, C₁₋₃haloalquilóxi, -OCF₃, =S, -SR^f, =NR^f, =NOR^f, -NR^fR^f, halogênio, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)₂OR^f, -S(O)NR^fR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)₂OR^f, -OS(O)₂NR^fR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^fR^f, -CN(R^g)NR^fR^f, -CN(OH)R^f, -C(NOH)NR^fR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^fR^f, -OCN(R^g)NR^fR^f, -N(R^g)C(O)R^f, -N(R^g)C(S)R^f, -N(R^g)S(O)₂R^f, -N(R^d)C(O)OR^f, -N(R^g)C(O)NR^fR^f, e -N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f;

30 cada R^f, independentemente um do outro, é hidrogênio ou um radical eventualmente substituído com um ou mais R^g igual ou diferente, es-

colhido a partir do grupo consistindo em C₁₋₆alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila de 2-6 membros, heterocicloalquila de 3-8 membros, heterocicloalquilalquila de 4-14 membros, heteroarila de 5-12 membros e heteroarilalquila 6-18 membros;

5 cada R⁹, independentemente um do outro, hidrogênio, é C₁₋₆alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila de 2-6 membros, heterocicloalquila de 3-8 membros, heterocicloalquila 4-14 membros, heteroarila de 5-12 membros e heteroarilalquila de 6-18 membros, eventualmente em forma de seus tautômeros, seus racemados, seus enantiômeros, seus diastereômeros e suas misturas, assim como, 10 eventualmente, seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis.

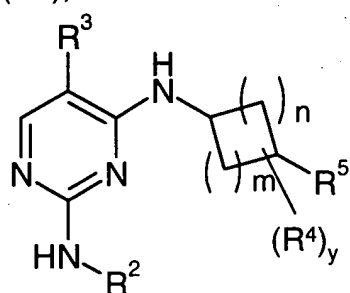
Um aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1), na qual R³ significa um radical escolhido a partir do grupo consistindo em halogênio e C₁₋₄haloalquila. 15

Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1), na qual R³ significa -CF₃.

Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1), na qual R² significa C₆₋₁₀arila ou heteroarila de 5-12 membros, eventualmente 20 substituída com um ou mais R⁴.

Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1), na qual R² significa fenila, eventualmente substituída com um ou mais R⁴.

Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral 25 (1A),



(1A)

na qual

n é igual a 0 ou 1, e

m é igual a 1 – 5, e

y é igual 0 até 6, e os radicais restantes são tal como anteriormente definidos.

5 Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1A), na qual R^3 significa um radical escolhido a partir do grupo consistindo em halogênio e C_{1-4} haloalquila.

Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1A), na qual R^3 significa CF_3 .

10 Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1A), na qual R^2 significa C_{6-10} arila ou heteroarila de 5-12 membros, eventualmente substituída com um ou mais R^4 .

Um outro aspecto da invenção são compostos da fórmula geral (1A), na qual significa R^2 fenila, eventualmente substituída com um ou mais R^4 .

15

Um outro aspecto da invenção são compostos, ou seus sais farmacêuticamente ativos, da fórmula geral (1) ou (1A), para a aplicação como medicamento.

Um outro aspecto da invenção são compostos, ou seus sais farmacêuticamente ativos, da fórmula geral (1) ou (1A), para a preparação de um medicamento com ação anti-proliferativa.

20

Um outro aspecto da invenção são preparações farmacêuticas, contendo, como substância ativa, um ou mais compostos da fórmula geral (1) ou (1A) ou seus sais fisiologicamente compatíveis em combinação com auxiliares e/ou veículos usuais.

25

Um outro aspecto da invenção é a aplicação de compostos da fórmula geral (1) ou (1A) para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de câncer, infecções, doenças inflamatórias ou auto-imunes.

30 Um outro aspecto da invenção são preparações farmacêuticas englobando um composto da fórmula geral (1) ou (1A) e pelo menos uma outra substância ativa diferente citostática ou citotóxica, de fórmula (1), e-

ventualmente em forma de seus tautômeros, seus racemados, seus enantiômeros, seus diastereômeros e suas misturas, assim como eventualmente seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis.

DEFINIÇÕES

5 Conforme aqui utilizadas, as seguintes definições se referem, caso não seja descrito de maneira diferente.

 Sob substituintes de alquila devem ser entendidos radicais de hidrocarboneto (radicais alquila) alifáticos, em cada caso, saturados, insaturados, não ramificados ou ramificados, e englobam tanto radicais alquila saturados, como também radicais alquenila e alquinila insaturados. Substituintes de alquenila são radicais alquila em cada caso insaturados, não ramificados ou ramificados, que apresentem pelo menos uma ligação dupla. Sob substituintes de alquinila, devem ser entendidos radicais alquila em cada caso insaturados, não ramificados ou ramificados, que apresentem pelo menos uma ligação tripla.

 Heteroalquila representa cadeias de hidrocarbonetos alifáticas não ramificadas ou ramificadas, que contêm 1 até 3 heteroátomos, sendo que cada um dos átomos de hidrogênio e heteroátomos disponíveis, na cadeia de heteroalquila, eventualmente, em cada caso, independentemente um do outro, pode estar substituído e os heteroátomos são escolhidos, independentemente um dos outros, a partir do grupo consistindo em O, N, P, PO, PO₂, S, SO e SO₂ (por exemplo, dimetilaminometila, dimetilaminoetila, dimetilaminopropila, dietilaminometila, dietilaminoetila, dietilaminopropila, 2-disopropilaminoetila, bis-2-metóxi-etilamino, [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metila, 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propila, hidroximetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, metóxi, etóxi, propóxi, metoximetila, 2-metoxietila).

 Halogenalquila refere-se a radicais alquila, nos quais um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. Halogenalquila engloba tanto radicais alquila saturados, como também radicais alquenila e alquinila insaturados, tais como, por exemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHFCH₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -CJ=CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃ e -

$\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$. Halogênio se refere a átomos de flúoro, cloro, bromo e/ou iodo.

Sob cicloalquila, deve-se entender um anel mono- ou policíclico, sendo que o sistema de anel pode ser um anel saturado, mas, também, um anel insaturado não aromático, ou um composto espiro, os quais, eventualmente, podem conter também ligações duplas, tais como, por exemplo, ciclopropila, ciclopropenila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptanila, cicloeptenila, norbornila, norbornenila, indanila, adamantila, espiro-heptanil e espiro [4.2] heptanila.

Cicloalquilalquila engloba um grupo alquila não cíclico, no qual um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono é substituído por um grupo cicloalquila.

Arila se refere a anéis monocíclicos ou bicíclicos com 6 – 12 átomos de carbono, tais como, por exemplo, fenila e naftila.

Arilalquila engloba um grupo alquila não cíclico, no qual um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono é substituído por um grupo arila.

Sob heteroarila, devem ser entendidos anéis mono- ou policíclicos, os quais, no lugar de um ou mais átomos de carbono, contêm um ou mais heteroátomos iguais ou diferentes, tais como, por exemplo, átomos de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Por exemplo, sejam mencionados furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piridila, pirimidila, piridazinila, pirazinila e triazinila. Exemplos para radicais heteroarila bicíclicos são indolila, isoindolila, benzofuranila, benzotienila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazolila, indazolila, isoquinolinila, quinolinila, quinoxalinila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila e benzotriazinila, indolizinila, oxazolopiridinila, imidazopiridinila, naftiridinila, indolinila, isocromanila, cromanila, tetraidroisoquinolinila, isoindolinila, isobenzotetra-hidrofuranila, isobenzotetrahidrotienila, isobenzotienila, benzoxazolila, piridopiridinila, benzotetrahidrofuranila, benzotetra-hidrotienila, purinila, benzodioxolila, triazinila, fenoxazinila, fenotiazinila, pteridinila, benzotiazolila, imidazopiridinila, imidazotiazolila, di-hidrobenzisoxazinila, benzisoxazinila, benzoxazinila, di-

hidrobenzisotiazinila, benzopiranila, benzotiopiranila, cumarinila, isocumarinila, cromonila, cromanonila, piridinil-*N*-óxido de tetraidroquinolinila, diidroquinolinila, diidroquinolinonila, di-idroisoquinolinonila, diidroacumarinila, diidroisocumarinila, isoindolinonila, benzodioxanila, benzoxazolinonila, pirrolil-*N*-
 5 óxido, pirimidinil-*N*-óxido, piridazinil-*N*-óxido, pirazinil-*N*-óxido, quinolinil-*N*-
 óxido, indolil-*N*-óxido, indolinil-*N*-óxido, isoquinolil-*N*-óxido, quinazolinil-*N*-
 óxido, quinoxalinil-*N*-óxido, ftalazinil-*N*-óxido, imidazolil-*N*-óxido, isoxazolil-*N*-
 óxido, oxazolil-*N*-óxido, tiazolil-*N*-óxido, indolizinil-*N*-óxido, indazolil-*N*-óxido,
 10 benzotiazolil-*N*-óxido, benzimidazolil-*N*-óxido, pirrolil-*N*-óxido, oxadiazolil-*N*-
 óxido, tiadiazolil-*N*-óxido, triazolil-*N*-óxido, tetrazolil-*N*-óxido, benzotiopiranil-
S-óxido e benzotiopiranil-*S,S*-dióxido.

Heteroarilalquila engloba um grupo alquila não cíclicos, no qual um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono é substituído por um grupo heteroarila.

15 Heterocicloalquila se refere a anéis ou compostos espiro monocíclicos, policíclicos ou policíclicos ligados em ponte, não-aromáticos, saturados ou não-saturados, englobando de 3 -12 átomos de carbono, os quais, no lugar de um ou mais átomos de carbono, portam heteroátomos, tais como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Exemplos para tais radicais de heterocilila
 20 são tetraidrofurana, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, piperidinila, piperazinila, indolinila, isoindolinila, morfolinila, tiomorfolinila, homomorfolinila, homopiperidinila, homopiperazinila, homotiomorfolinila, tiomorfolinil-*S*-óxido, tiomorfolinil-*S,S*-dióxido, tetraidropirana, tetraidotienila, homotiomorfolinil-*S,S*-dióxido, oxazolidinonila, diidropirazolila, diidropirrolila, diidropirazinila, diidropiridinila, diidropirimidinila, diidrofurila, diidropiranila, tetraidotienil-*S*-óxido, tetra-idrotienil-*S,S*-dióxido, homotiomorfolinil-*S*-óxido, 2-oxa-5-azabicyclo [2,2,1] heptano, 8-oxa-3-aza-bicyclo [3,2,1] octano, 3,8-diaza-bicyclo [3,2,1] octano, 2,5-diaza-bicyclo [2,2,1] heptano, 3,8-diaza-bicyclo [3,2,1] octano, 3,9-diaza-bicyclo [4,2,1] nonano e 2,6-
 25
 30 diaza-bicyclo [3,2,2] nonano.

Heterocicloalquilalquila refere-se a um grupo alquila não cíclico, no qual um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono é substituído

por um grupo heterocicloalquila.

LISTA DE ABREVIACES

Eq	equivalente(s)	IV	espectroscopia de infravermelho
Ac	acetila	cat., cat	catalisator, cataliticamente
Boc	<i>t</i> -butilxi-carbonila	conc.	concentrado
Bu	butila	p.e.	ponto de ebulio
BuLi	<i>n</i> -butil-lítio	LC	cromatografia líquida
c	concentrao	Base de Hnig	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
cHex	cicloexano	i	iso
CDI	carbonildi-imidazol	mCPBA	ácido meta-cloroperbenzóico
CSI	isocianato de clorosulfonila	min	minutos
DC, TLC	cromatografia de camada fina	Me	metila
DCC	dicicloexilcarbodi-imida	MS	espectrometria de massa
DCM	diclorometano	NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidona
D(PI)EA	etildiisopropilamina (Base de Hnig)	RMN	ressonância magnética nuclear
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetil-aminopiridina	Ph	fenila
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	Pr	propila
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida	rac	racêmico
DMSO	sulfóxido de dimetila	R _f (R _f)	fator de reteno
EE	acetato de etila (ster de etila de ácido acético)	RP	fase reversa
ESI	ionizao por <i>spray</i> de elétrons	RT	temperatura ambiente ou tempo de reteno

Eq	equivalente(s)	IV	espectroscopia de infravermelho
			(HPLC)
Et	etila	<i>t</i>	terciário
h	horas	THF	tetraidrofurano
Hex	hexila	TBTU	tetrafluoroborato de <i>o</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-urônio
HPLC	cromatografia líquida de elevado desempenho	UV	ultravioleta
LDA	diisopropilamida de lítio		

Os exemplos subseqüentes ilustram a presente invenção sem, contudo, limitá-la em seu escopo.

GENERALIDADES

Todas as reações são realizadas a tanto quanto não descrito de outra maneira a em equipamentos obteníveis comercialmente, de acordo com processos usuais em laboratórios químicos.

Os solventes utilizados são comprados em qualidade *pro analysi* e empregados sem qualquer purificação adicional. Todos os reagentes são igualmente utilizados diretamente na síntese sem purificação adicional.

Substâncias de partida sensíveis ao ar e/ou à umidade são mantidas sob argônio e as reações e as manipulações correspondentes com as últimas são realizadas sob gás de proteção (nitrogênio ou argônio).

CROMATOGRAFIA

Para a cromatografia sob pressão intermediária (MPLC, fase normal) preparativa, é empregada sílica-gel da firma Millipore (designação: Granula Silica Si-60A 35-70 µm) ou C-18 sílica-gel de RP (fase de RP) da firma Macherey Nagel (designação: Polygoprep 100-50 C18).

A cromatografia de camada fina ocorreu sobre placas prontas de placas prontas de DC de sílica-gel 60 sobre vidro (com indicador de fluorescência F-254) da firma Merck.

Para a cromatografia sob pressão elevada (HPLC) preparativa são empregadas colunas da firma Waters (designação: XTerra Prep. MS C18, 5 μ M, 30*100 mm ou XTerra Prep. MS C18, 5 μ m, 50*100 mm OBD ou Symmetrie C18, 5 μ m, 19*100mm), a HPLC analítica (controles de reação) é realizada com colunas da firma Agilent (designação: Zorbax SB-C8, 5 μ m, 21,2*50mm).

Para a cromatografia sob pressão elevada (HPLC) quiral são utilizadas colunas da firma Daicel Chemical Industries, LTD. (designação: Chiralpak AD-H ou Chiralpak AS ou Chiracel OD-RH ou Chiracel OD-H ou Chiracel OJ-H em diversos tamanhos e material de 5 μ m).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os espectros de ressonância nuclear são tirados em sulfóxido de dimetila d_6 como solvente. Se forem utilizados outros solventes, esses são destacados explicitamente nos Exemplos ou nos métodos. O deslocamento químico é indicado relativamente ao padrão de tetrametilsilano (δ = 0,00 ppm). As medições ocorreram em um Avance 400 (Espectrômetro de RMN de 400MHz) ou em um Avance 500 (Espectrômetro de RMN de 500MHz) da firma Bruker Biospin GmbH.

ESPECTROSCOPIA DE MASSA a HPLC / ESPECTROMETRIA DE UV

Os tempos de retenção / MS-ESI⁺ para a caracterização dos Exemplos são originados com auxílio de um equipamento de HPLC-MS (cromatografia líquida de elevado desempenho com detector de massa) da firma Agilent.

O equipamento é construído de maneira tal que, a seguir à cromatografia, (coluna: XTerra MS C18, 2,5 μ m, 2,1*30mm, firma Waters ou Synergi POLAR-RP 80A; 4 μ m, firma Phenomenex) estão ligados em série um detector Diodenarray (G1315B da firma Agilent) e um detector de massa (1100 LS-MSD SL; G1946D; firma Agilent).

Esse equipamento é impelido com um fluxo de 1,1 mL/min. Para uma etapa de separação, percola-se um gradiente dentro de 3,1 min (gradiente inicial: água à 95% e acetonitrila à 5%; gradiente final: água à 5% e acetonitrila à 95%; a ambos os solventes adiciona-se sob misturação, em ca-

da caso, ácido fórmico à 0,1%).

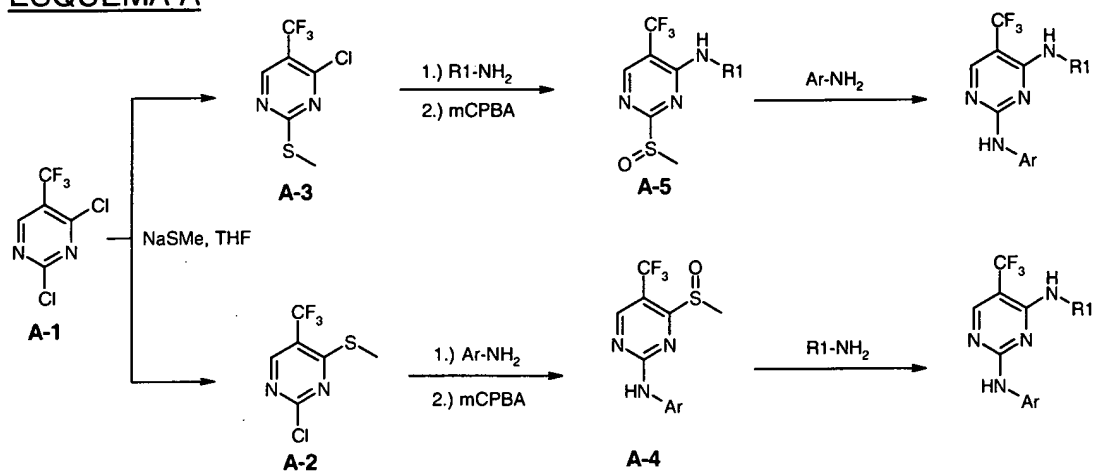
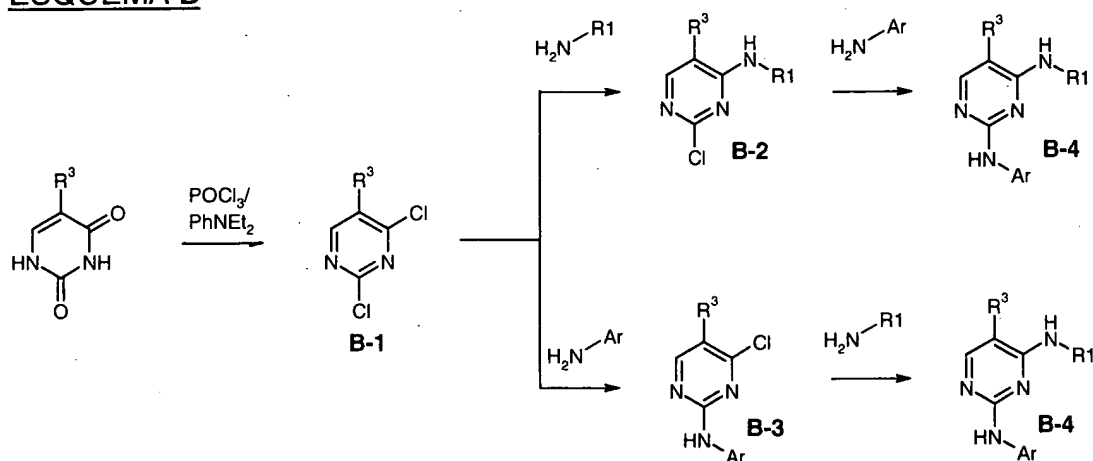
PONTOS DE FUSÃO

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho da firma Büchi do tipo B-540 e não são corrigidos.

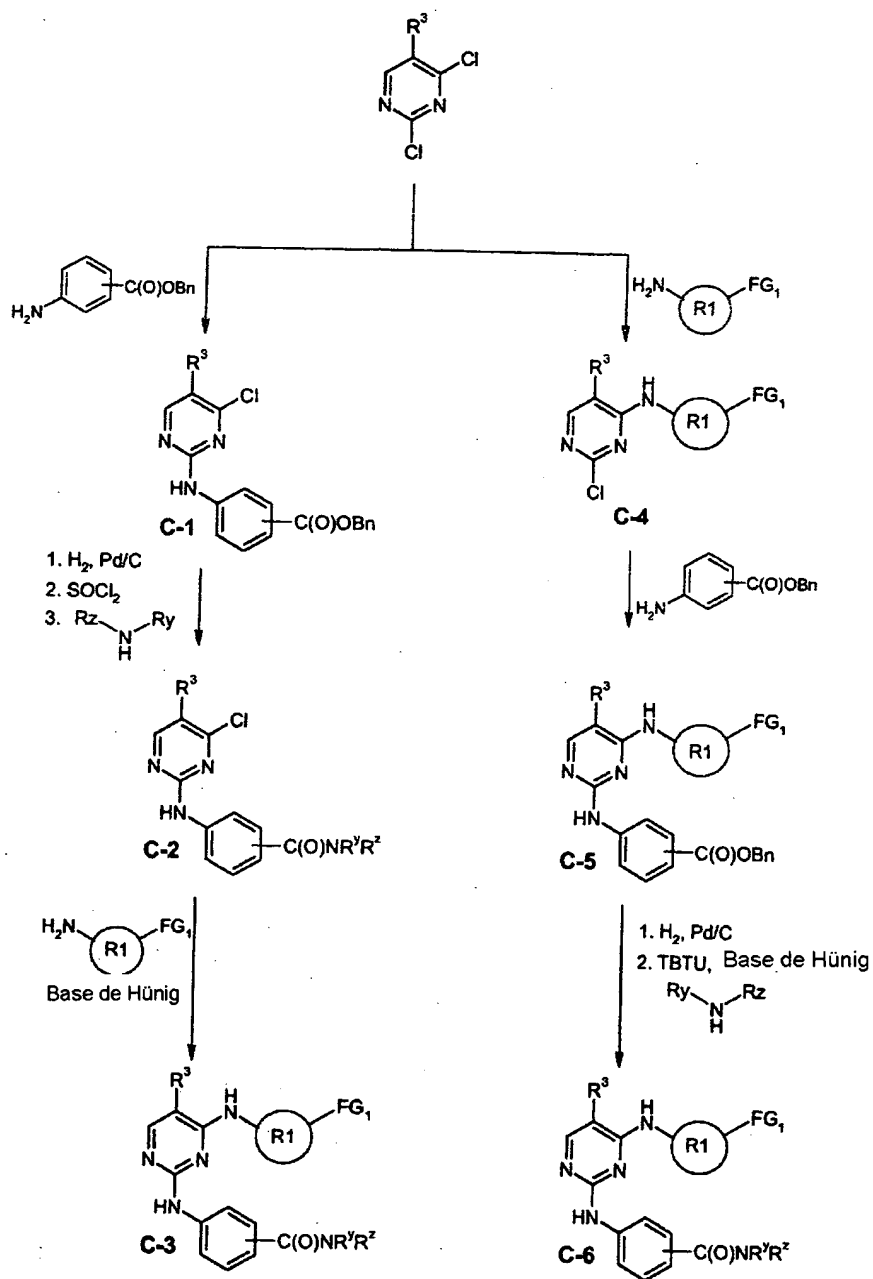
- 5 Tanto quanto a preparação dos compostos de partida não seja descrita, eles são comercialmente obteníveis ou passíveis de preparação analogamente a compostos conhecidos ou a processos aqui descritos.

PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE ACORDO COM A INVENÇÃO

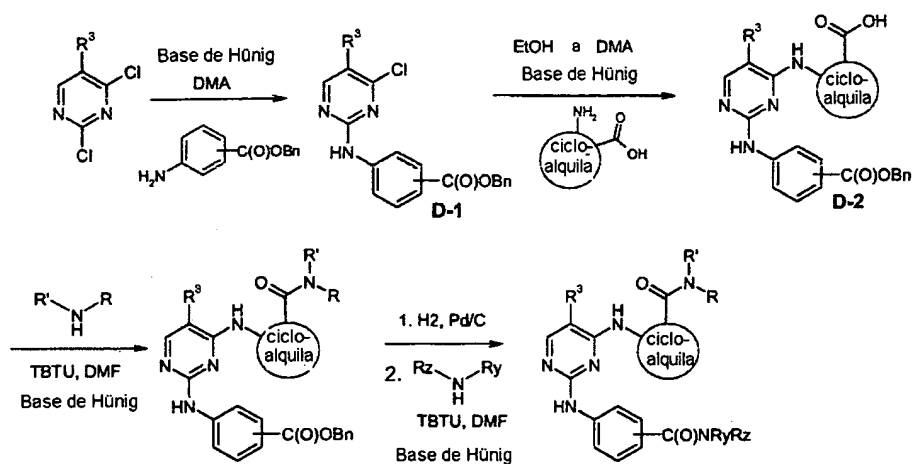
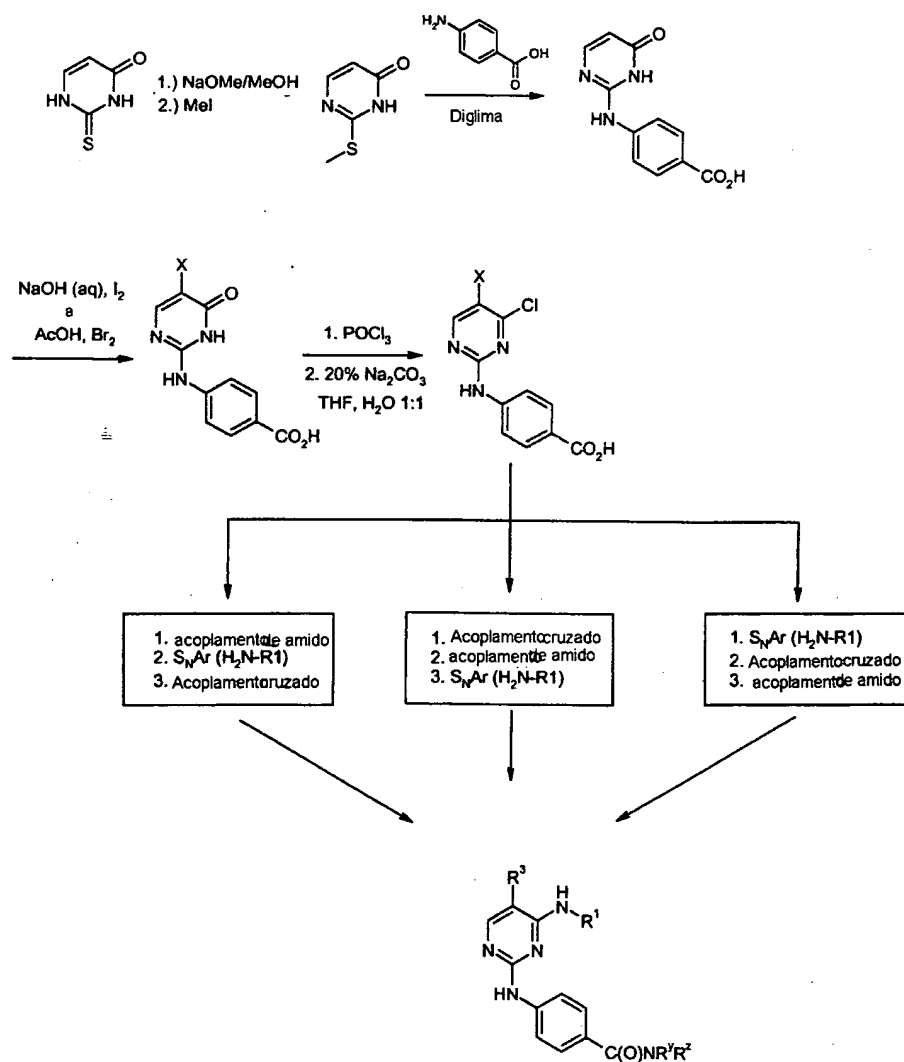
- 10 A preparação dos compostos de acordo com a invenção pode ocorrer de acordo com os processos de síntese descritos a seguir, sendo que os substituintes das fórmulas gerais têm os significados anteriormente mencionados. Esses processos devem ser entendidos como esclarecimento da invenção, sem limitar a mesma, em seu objeto e na sua abrangência dos compostos reivindicados, a estes Exemplos.

ESQUEMA A**ESQUEMA B**

- 5 Opcionalmente, depois da formação da diaminopirimidina, é possível ainda uma transformação de um ou mais grupos funcionais.

ESQUEMA C

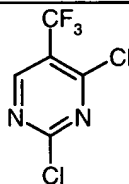
Opionalmente, depois da formação da diaminopirimidina, é possível ainda uma transformação de um ou mais grupos funcionais (GF). Isso é descrito nos Exemplos, tanto quanto seja relevante.

ESQUEMA DESQUEMA E

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE PARTIDA

Caso não seja descrito de maneira diferente, todos os materiais de partida são comprados em fornecedores comerciais e empregados diretamente nas sínteses. As substâncias descritas na literatura são preparadas de acordo com os processos de síntese publicados.

A-1) 2,4-DICLORO-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDINA



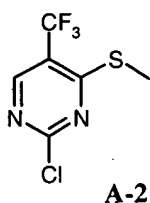
A-1

48 g (267 mmols) de 5-trifluorometil-uracila são suspensos sob exclusão de umidade em 210 mL de oxicloreto de fósforo (POCl_3). A essa suspensão, são lentamente gotejados 47,7 g (320 mmols, 1,2 eq) de dietil-
 10 nilina de maneira tal que, a temperatura permanece entre 25°C e 30°C. Depois do final da adição, agita-se ainda 5 a 10 min em banho de água e a batelada é aquecida 5 a 6 h sob exclusão de umidade, à 80 a 90°C. O POCl_3 em excesso, é destruído por agitação em cerca de 1.200 g em água gelada sulfúrica e a fase aquosa é imediatamente extraída 3 x com, em cada caso,
 15 500 mL de éter ou *t*-butil-metil-éter. Os extratos etéricos purificados são lavados 2 x com, em cada caso, 300 mL água gelada sulfúrica (cerca de 0,1 M), assim como com solução de cloreto de sódio fria e imediatamente seca-
 da sobre sulfato de sódio. Remove-se por filtração o agente de secagem e remove-se o solvente no vácuo. O resíduo é destilado no vácuo 1 Kpa (10
 20 mbar) por meio de uma coluna curta (20 cm) (temperatura de topo: 65 a 70°C), sendo que se obtêm 35,3 g (0,163 mol, 61%) de um líquido incolor, que é preenchido com argônio e armazenado.

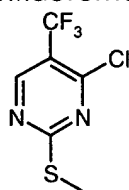
DC: $R_f = 0,83$ (cHex:EE = 3:1)

A-2) 2-Cloro-4-metilsulfanil-5-trifluorometil-pirimidina e

25 A-3) 4-Cloro-2-metilsulfanil-5-trifluorometil-pirimidina



A-2



A-3

5 g (23 mmols) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina são dissolvidos em 40 mL de THF, a solução é temperada para -25°C e são adicionados 1,8 g (25,3 mmols, 1,1 eq) de tiometilato de sódio. Agita-se 1 h à -25°C, e, então, sem resfriamento durante uma noite à temperatura ambiente.

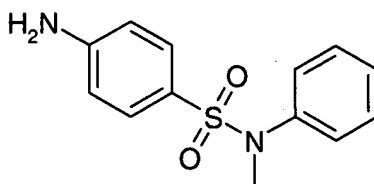
5 A seguir, dilui-se com diclorometano e lava-se 3 x com HCl a 1 N. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e concentrada em pequeno volume no vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel, ciclohexano / diclorometano; de 90/10 para 80/20% em cerca de 20 min). São isolados 1,56 g (6,8 mmols, 30%) do produto bruto A-3 e 1,46 g
10 (6,4 mmols, 28%) do produto bruto A-2 como óleos incolores. Além disso, podem ser isolados 0,24 g (4%) da 2,4-bis-metilsulfanil-5-trifluorometil-pirimidina como sólido incolor.

PRODUTO A-3 PRODUTO A-2

R_f (cHex:CH₂Cl₂ 1:1) 0,48 0,40

15 A elucidação da estrutura ocorre por meio de derivatização química e subsequente espectroscopia de RMN. Para tal, A-2 e A-3 são primeiramente desalogenados separadamente em THF à 100°C, 500 Kpa (5 bar) de H₂, Pd/C e Pd(OH)₂, cada um 1:1. Com base nas diferentes propriedades de simetria dos produtos resultantes, é possível uma inqüívoca identificação
20 dos regioisômeros.

4-AMINO-N-METIL-N-FENIL-BENZENOSSULFONAMIDA (EDUTO NO EXEMPLO 1)



São gotejados 9,5 mL (85,7 mmols, 98%) de *N*-metil-anilina dissolvidos em 100 mL de diclorometano e agitados, à 0°C, 20 g (85,7 mmols,
25 95%) de cloreto de 4-nitrobenzenossulfonila, dissolvidos em 150 mL de diclorometano, e agitados adicionalmente ainda 1,5 h. A fase orgânica é lavada com solução de carbonato de sódio aquosa, saturada, e secada sobre sulfato de sódio. A seguir, filtra-se sobre sílica-gel e, depois de remoção de todos os componentes voláteis no vácuo, são obtidos 24,6 g da *N*-metil-4-nitro-*N*-

fenil-benzenossulfonamida bruta.

14,6 g (49,9 mmols) da amida de ácido nitro-sulfônico são dissolvidos em 100 mL de THF / MeOH 1/1. Depois de adição de Pd/C (10%), agita-se sob 500 Kpa (5 bar) de pressão de H₂, 16 h, à 50°C. Depois de adição de peneira molecular para a aglutinação de água, adição adicional de Pd/C e agitação renovada sob condições de hidrogenação 500 Kpa (5 bar de pressão de H₂, 60°C) durante 16 h, são obtidos 13,1 g (48,9 mmols, 100%) de A-4a bruta como sólido bege. Esse produto bruto é empregado na síntese, sem purificação adicional.

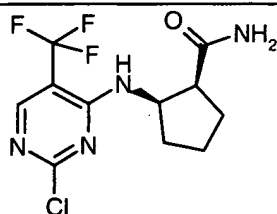
De maneira análoga, são preparados 4-amino-*N*-fenil-benzenossulfonamida e 4-amino-*N,N*-dimetil-benzenossulfonamida (edutos nos Exemplos 2 e 3). Os métodos descritos representam um processo utilizável de maneira genérica para a preparação de amidas de ácido aminobenzenossulfônico substituídas ou não substituídas a partir dos cloretos de ácido nitrobenzenossulfônico correspondentes.

PRESCRIÇÃO GERAL PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS DO T(PI)O B-2

Uma 2,4-dicloropirimidina correspondentemente R3-substituída 2,4-Dicloropirimidina B-1 (comprável ou preparado por cloração da uracila correspondente, tal como descrito, por exemplo, para A-1) é dissolvida em THF (ou dioxano, DMA, NMP, acetona) (cerca de 2 a 5 mL por mmols), são adicionados 1 – 1,6 eq de Base de Hünig (ou trietilamina, carbonato de cálcio ou uma outra base adequada) e a mistura de reação é temperada (-78°C no caso de pirimidinas muito reativas, TA ou temperatura elevada no caso de pirimidinas pouco reativas). A seguir, são adicionados cerca de 0,75 – 1 eq da amina, dissolvida no solvente correspondente (vide acima), e a mistura de reação é agitada durante um determinado período de tempo, na temperatura correspondente, ou descongelada ou aquecida, dependendo da reatividade da pirimidina utilizada. Depois de determinada a reação (controles de reação por meio de HPLC ou DC), mistura-se a mistura de reação com sílica-gel, e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. A purificação por cromatografia em coluna fornece os produtos de substituição desejados. Em função do radical R3 da pirimidina, resultam dois regioisôme-

ros possíveis em diferentes proporções. Via de regram, eles são cromatograficamente separáveis.

B-2A) AMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-(2-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-CICLOPENTANO-CÁRBOXÍLICO



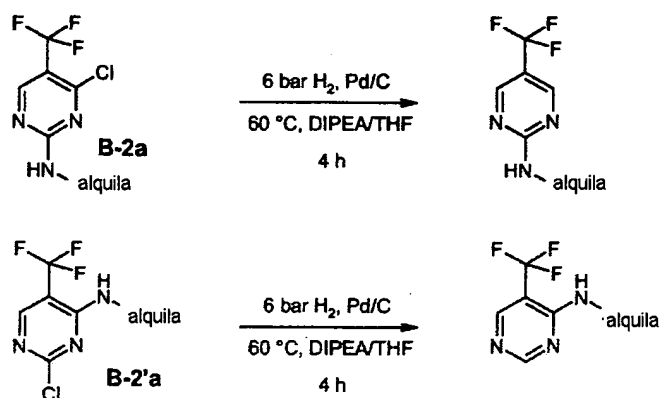
B-2a

- 5 500 mg (2,3 mmols) de A-1 e 636 mg (4,6 mmoles, 2 eq) de carbonato de potássio são suspensos em 11 mL de acetona, resfriados para -70C°, depois disso, adiciona-se amida de ácido cis-(±)-(1S,2R)-2-amino-ciclopentano-carboxílico. Deixa-se a mistura de reação descongelar, durante uma noite, para a temperatura ambiente, e agita-se ainda 24 horas à temperatura ambiente. A seguir, mistura-se com 40 mL de sílica-gel e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. Ambos os produtos regioisoméricos são separados por cromatografia em coluna, sendo que o regioisômero desejado é o produto que elui em primeiro lugar (sílica-gel, cHex/EE 40/60). São isolados 218 mg (0,71 mmols, 31%) de B-2a, assim como 297
- 10
- 15 mg (0,96 mmols, 42%) do produto regioisomérico B-2'a.

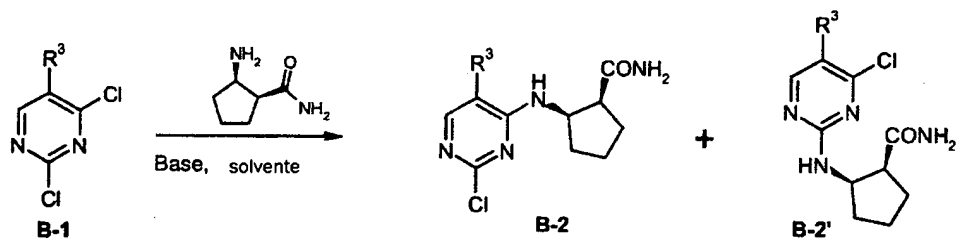
R_f (B-2a) = 0,51 (sílica-gel, EE), [R_f (B-2a') = 0,34]

MS-ESI+: 309 (M+H)⁺

- A elucidação e ordenamento da estrutura de ambos os regioisômeros ocorre por meio de desalogenação separada sob condições redutoras e subseqüentes espectroscopia de ¹H-RMN dos produtos (analogamente
- 20 a A-2 e A-3).



Os Exemplos seguintes de compostos do tipo B-2 são sintetizados de maneira análoga.



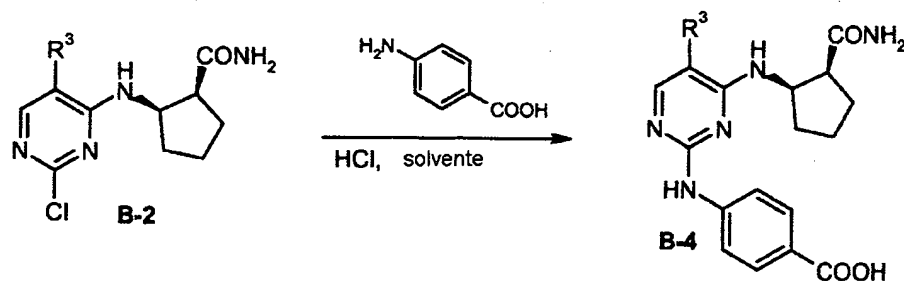
#	R ³	Condições	B-2:B-2'	Rendimento B-2	R _f (B-2)	R _f (B-2')	Fase móvel
B-2a	CF ₃	Acetona, K ₂ CO ₃ , -70°C – TA, 16 h	42:58	31%	0,51	0,34	EE
B-2b	Me	DMA, Base de Hünig, 40°C, 24 h	> 85:15	83%	0,25	não determ.	EE
B-2c	NO ₂	Acetona, K ₂ CO ₃ - 70°C, 16 h	> 99:1	82%	0,54	---	EE
B-2d	F	Diclorometano, Base de Hünig, 0°C – TA, 2 dias	> 99:1	82%	0,43	---	EE

#	R ³	Condições	B-2:B-2'	Rendimento B-2	R _f (B-2)	R _f (B-2')	Fase móvel
B-2e	Cl	Diclorometano, Base de Hünig, 0°C – TA, 1 dia	não determ.	60%	0,45	não determ.	EE
B-2f	<i>i</i> -Pr	DMA, Base de Hünig, 70°C, 24 h	não determ.	60%	0,40	0,28	EE

Os compostos B-2a até B-2f podem ser reagidos com anilina, de maneira catalisada com ácido, para formar compostos do tipo B-4.

PRESCRIÇÃO GERAL PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS DO TIPO B-4

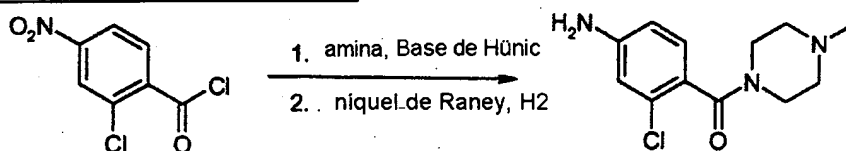
- O eduto B-2 é dissolvido em 1-butanol (ou dioxano, DMA, NMP) (cerca de 0,5 a 4 mL por mmol), adicionado em 0,1 – 1 eq de HCl dissolvido em dioxano, assim como 1 eq da anilina e a mistura de reação é aquecida sob refluxo. Depois do término da reação, a mistura de reação é misturada com sílica-gel e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. A seguir, purifica-se por cromatografia em coluna. Frequentemente, os produtos também se precipitam depois do término da reação a partir da solução de reação e podem ser diretamente filtrados sob sucção e lavados com 1-butanol.



#	R ³	Condições	Rendimento B-4	R _f	Fase móvel
B-4a	CF ₃	é preparado cf. Esquema C a partir de C-1 (C-3a≡B-4a)	--	0,37	DCM:MeOH:AcOH

#	R ³	Condições	Rendimento B-4	R _f	Fase móvel
					9:1:0,1
B-4b	Me	1-Butanol, 0,1 eq HCl, Refluxo 3 Ho- ras	95%	0,11	DCM:MeOH: AcOH 9:1:0,1
B-4c	NO ₂	1-Butanol, 0,1 eq HCl, Refluxo 4 Ho- ras	66%	não de- term.	---
B-4d	F	1-Butanol, 0,1 eq HCl, Refluxo 4 Ho- ras	83%	0,27	DCM:MeOH: AcOH 9:1:0,1
B-4e	Cl	1-Butanol, 0,1 eq HCl, Refluxo 2 Ho- ras	92%	0,31	DCM:MeOH: AcOH 9:1:0,1
B-4f	<i>i</i> -Pr	1-Butanol, 0,1 eq HCl, Refluxo 4 Ho- ras	99%	0,08	DCM:MeOH: AcOH 9:1:0,1

(4-AMINO-2-CLORO-FENIL)-(4-METIL-PIPERAZIN-1-IL)-METANONA (E-
DUTO NO EXEMPLO 70)



1 mL (8,84 mmols, 1,3 eq) de *N*-Metil-piperazina é dissolvido em
5 40 mL de diclorometano e esta solução é misturada com 1,5 mL (8,84
mmols, 1,3 eq) de Base de Hünig. A seguir, são adicionados sob gotejamen-
to 1 a 5 g (6,82 mols, 1 eq) de cloreto de 4-nitro-2-clorbenzoíla, dissolvido
em 10 mL diclorometano, lentamente, sob resfriamento. Depois de 2 h, sob
agitação, são adicionados sob gotejamento, lentamente, 9 mL de solução
10 aquosa saturada de de hidrogenocarbonato de sódio, a fase orgânica é se-
parada e o solvente é removido no vácuo. O produto é purificado por cromatografia
em coluna (sílica-gel, DCM/MeOH/NH₃ 9/1/01) e são obtidos 1,83 g
(6,45 mmols, 95%) da amida de ácido nitrobenzenossulfônico. A última é

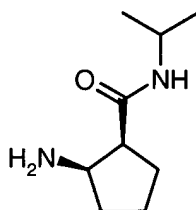
dissolvida em 2 L de THF, 300 mg de Níquel de Raney são adicionados e agitados 16 h à 300 Kpa (3 bar) de pressão de H₂ e a TA. Depois de remoção por filtração do Níquel de Raney e remoção dos componentes voláteis no vácuo, são obtidos 1,2 g (4,73 mmols, 73%) de (4-amino-2-cloro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona.

$R_f = 0,38$ (sílica-gel, DCM:MeOH:NH₃ = 9:1:0,1)

MS-ESI⁺: 254 (M+H)⁺

O método é adequado, de maneira análoga, para a síntese de amidas de ácido aminobenzóico substituídos e não substituídos, tal como eles são utilizados, por exemplo, na síntese dos Exemplos 71 a 75. Esses Exemplos são preparados analogamente ao Exemplo 70. No caso da síntese dos Exemplos 106, 107 e 144 são utilizados amidas de ácido *m*-aminobenzóico, que são utilizadas de acordo com o mesmo processo.

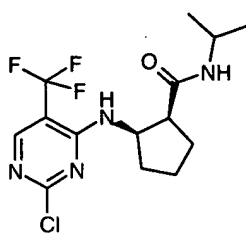
15 ISOPROPILAMIDA DE ÁCIDO CIS-(±)-2-AMINO-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



55 mg (0,43 mmols) de ácido cis-(±)-2-amino-ciclopentano-carboxílico são suspensos em 900 µL (25 eq) de isopropilamina e, a esta suspensão, são adicionados 205 mg (0,064 mmols, 1,5 eq) de TBTU e 550 µL de DMF. Agita-se 16 h e a mistura de reação é absorvida em DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0,1 e misturada com 7 mL de sílica-gel. Depois da remoção de todos os componentes voláteis no vácuo é realizada a cromatografia (sílica-gel DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). São obtidos 63 mg (0,37 mmols, 86%) de sólido incolor.

$R_f = 0,33$ (sílica-gel, DCM:MeOH:NH₃ 85:15:1,5)

25 B-2G) ISOPROPILAMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-(2-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



B-2g

2 g (9,2 mmols) A-1 e 1,8 mL (11,2 mmols, 1,2 eq) de Base de Hünig são dissolvidos em 60 mL de THF, resfriados para -78°C , depois disso, adiciona-se lentamente por gotejamento isopropilamida de ácido cis-(±)-2-amino-ciclopentano-carboxílico, dissolvido em 60 mL de THF, à -78°C .

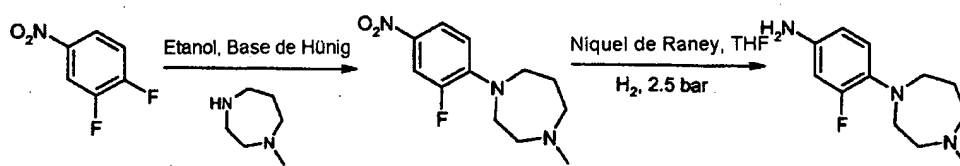
- 5 Deixa-se a mistura de reação derreter durante uma noite para TA. A seguir, mistura-se com 40 mL de sílica-gel e remove-se todos os componentes voláteis no vácuo. Os produtos regioisoméricos são separados por cromatografia em coluna, sendo que o regioisômero desejado é o produto que se elui em primeiro lugar (sílica-gel, cHex/EE de 85/15 para 80/20 dentro de 30 min).
- 10 São isolados 590 mg (1,68 mmols, 24%) de B-2g assim como 690 mg (1,97 mmols, 28%) do produto regioisomérico B-2g'.

R_f (B-2g) = 0,21 (sílica-gel, cHex:EE 3:1), [R_f (B-2g') = 0,10]

MS-ESI+: 351 (M+H)⁺

UV_{máx} = 246 nm

15 3-FLUORO-4-(4-METIL-[1,4] DIAZEPAN-1-IL)-FENILAMINA



- 2 g (12,6 mmols) de 3,4-difluoronitrobenzeno são dissolvidos em 1,6 mL de etanol, são adicionados 2,4 mL de (15,1 mmols, 1,2 eq) de Base de Hünig e, a seguir, são adicionados por gotejamento, sob resfriamento em gel, 1,44 g (12,6 mmols, 1 eq) de hexaidro-1-metil-1*H*-1,4-diazepina. Depois de agitação de cerca de 12 h, a TA, a reação é terminada. Depois disso,
- 20 mistura-se com metanol e 50 mL de sílica-gel, removem-se os componentes voláteis no vácuo e purifica-se por cromatografia em coluna (DCM/MeOH 97/3 para 85/15 em 35 min). São obtidos 3 g (11,9 mmols, 94%) do nitro-composto.

$R_f = 0,39$ (sílica-gel, DCM:MeOH:NH₃ 9:1:0,1)

MS-ESI⁺: 253 (M+H)⁺

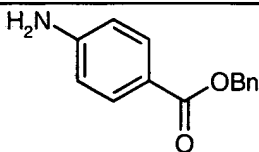
O nitro-composto é dissolvido em 600 mL de THF e mistura com cerca de 300 mg de Níquel de Raney. Hidrogena-se 3 h em uma pressão de H₂ de 300 Kpa (3 bar). O Níquel de Raney é removido por filtração e a solução é liberada, no vácuo, de todos os componentes voláteis. São obtidos 2,15 g (9,6 mmols, 81%) de 3-fluoro-4-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-fenilamina.

$R_f = 0,48$ (sílica-gel, DCM:MeOH:NH₃ 4:1:0,1)

MS-ESI⁺: 224 (M+H)⁺

De maneira análoga, são preparadas as anilinas, que são utilizadas como edutos nos Exemplos 142 – 143.

ÉSTER DE BENZILA DO ÁCIDO 4-AMINO-BENZÓICO

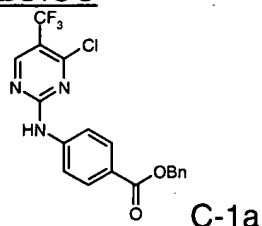


10,01 g de ácido 4-nitrobenzóico são suspensos em 500 mL de acetonitrila, e, a seguir, misturados com 15,03 g (108,7 mmols, 1,2 eq) de carbonato de potássio. Sob agitação, são adicionados por gotejamento 15,40 g (171,0 mmols, 1 eq) de brometo de benzila e a mistura de reação, então, é aquecida durante 5 h, sob agitação, para 60°C. Mistura-se com 750 mL de água destilada, extrai-se 4 x com 250 mL cada de EE, e, depois de purificação da fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio. Depois de remoção de todos os componentes voláteis no vácuo, o produto bruto é suspenso sucessivamente 2 x em tolueno e removem-se todos os componentes voláteis no vácuo (remoção do brometo de benzila em excesso). São obtidos 20,60 g (80,1 mmols) de éster de benzila de ácido 4-nitro-benzóico como sólido incolor, o qual é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

20,6 g do éster de benzila de ácido 4-nitrobenzóico são dissolvidos em 350 mL de dioxane esta solução é misturada com 6,9 g (49,9 mmols, 0,61 eq) de Níquel de Raney. Sob agitação, hidrogena-se à 500 Kpa (5 bar)

de pressão de H₂ durante 16 h. O catalisador é removido por filtração, removem-se todos os componentes voláteis no vácuo. São obtidos 17,0 g (74,8 mmols, 93%) de 4-éster de benzila de ácido aminobenzóico em forma de um sólido incolor.

5 C-1A) ÉSTER DE BENZILA DE ÁCIDO 4-(4-CLORO-5-TRIFLUORO-METIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-BENZÓICO



10 10 g (44 mmols) de éster de benzila de ácido 4-aminobenzóico são dissolvidos em 200 mL de DMA gelöst, são adicionados 8 mL de Base de Hünig (0,97 eq) e são adicionados por gotejamento, até formar solução clara, 10,4 g (48,21 mmols) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina, dissolvi-

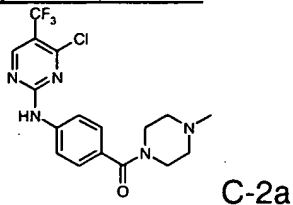
15 dos em 50 mL de DMA, a TA. A solução de reação é agitada à 60°C, durante uma noite, então, misturada com 300 mL de diclorometano e agitada com água destilada (3 x 300 mL). A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio e o solvente é removido no vácuo. O produto bruto é misturado com 100

20 mL de MeOH, digerido e deixado repousar durante 2 h. A seguir, agita-se 10 min, remove-se o precipitado por filtração e lava-se posteriormente com metanol (o filtrado metanólico contém o regioisômero não desejado da substituição nucleofílica). A seguir, o produto bruto é novamente suspenso em metanol, remove-se por filtração, lava-se posteriormente com pouco metanol e seca-se no armário de secagem à vácuo à 60°C. São obtidos 8,5 g (20,7 mmols, 43%) de C-1a em forma de um sólido amarelo claro.

$R_f = 0,71$ (sílica-gel, cHex:EE 1:2)

MS-ESI⁺: 408 (M+H)⁺

25 C-2A) [4-(4-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-FENIL]- (4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-IL)-METANONA



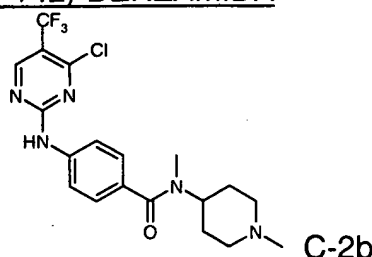
2,74 g (6,71 mmols) de C-1a são dissolvidos em 120 mL de dióxano, são adicionados 300 mg de hidróxido de paládio (20% p/p Pd, 2,14 mmols, 0,32 eq) e agita-se 16 h à 300 Kpa (3 bar) de pressão de H₂ e a TA. A mistura de reação é filtrada sobre Celite, remove-se o solvente no vácuo e são obtidos 1,87 g (5,89 mmols, 88%) de ácido 4-(4-cloro-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-benzóico como sólido incolor, que é empregado sem purificação adicional. 1,1 g (3,46 mmols) do ácido benzóico são misturados com 20 mL de tolueno e 301 µL (4,16 mmols, 1,2 eq) de cloreto de tionila e aquecidos 1,5 h sob refluxo. Todos os componentes voláteis são removidos no vácuo e o cloreto de ácido benzóico bruto é ulteriormente reagido diretamente.

536 mg (1,6 mmol) desse são dissolvidos em 4 mL de THF e misturados com 410 µL (1,5 eq) de Base de Hünig. Depois de adição de 179 µL (1 eq) de *N*-metilpiperazina, a solução é agitada 16 h, a TA. A mistura de reação é vertida em cerca de 40 mL de água destilada, agitada 30 min e a fase aquosa é extraída 3 x cada uma com 50 mL de acetato de etila. Depois da secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtração e remoção dos componentes voláteis no vácuo, são obtidos 645 mg (1,5 mmol, 94%) de C-2a como sólido.

20 $R_f = 0,69$ (sílica-gel, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 5:1:0,1)

MS-ESI+: 400 (M+H)⁺

C-2B) 4-(4-CORO-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-N-METIL-N-(1-METIL-P(PI)ERIDIN-4-IL)-BENZAMIDA

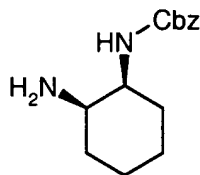


$R_f = 0,30$ (sílica-gel, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 5:1:0,1)

25 MS-ESI+: 428 (M+H)⁺

C-2b é preparado analogamente C-2a, sob utilização de metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina.

ÉSTER DE BENZILA DO ÁCIDO (±)-((1S*,2R*)-2-AMINO-CICLOHEXIL)-

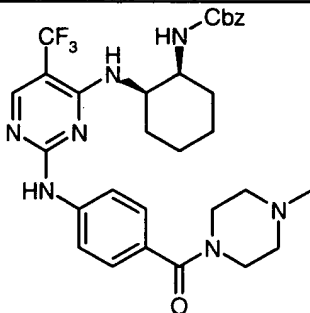
CARBÂMICO

2 mL (16,2 mmols) de cis-1,2-diaminociclo-hexano e 2,42 g (19,4 mmols, 1,2 eq) de 9-boro-biciclo [3.3.1] nonano (9-BBN) são dissolvidos em 8 mL de THF/NMP 1/1 e agitados à RT, ao longo de 45 min. À solução levemente turva, são adicionados 2,4 mL (16,2 mmols, 1 eq) de cloroformato de benzila (cloreto de Cbz). Depois de cerca de 1 h, a mistura de reação é misturada com água destilada e agita-se ao longo de alguns minutos. A seguir, a solução aquosa é misturada com acetato de etila e a fase aquosa é lavada 3 x cada uma com cerca de 50 mL de acetato de etila. O produto encontra-se à totalidade na fase aquosa e as impurezas na fase orgânica. A fase aquosa é ajustada de maneira alcalina com NaHCO₃ (pH 8), misturada com diclorometano, extraída 3 x cada uma com 10 mL de diclorometano, as fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido no vácuo. São obtidos 2,29 g (9,22 mmols, 57%) de éster de benzila de ácido (±)-((1S*,2R*)-2-amino-ciclo-hexil)-carbâmico como líquido oleoso incolor.

$R_f = 0,45$ (sílica-gel, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1)

MS-ESI⁺: 249 (M+H)⁺

C-3A) ÉSTER DE BENZILA DO ÁCIDO (±)-((1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOHEXIL)-CARBÂMICO



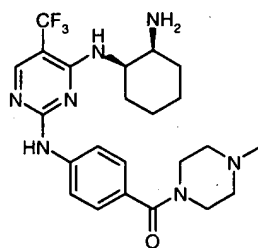
C-3a

800 mg (2 mmols) de C-2a são dissolvidos com 1 mL de NMP, são adicionados 569 mg (2,4 mmols, 1,2 eq) de éster de benzila de ácido

(±)-((1S*,2R*)-2-amino-ciclo-hexil)-carbâmico e, a seguir, 521 µL (3 mmols, 1,5 eq) de Base de Hünig. Depois de 48 h à 70°C, a reação é terminada. Depois da remoção do solvente no vácuo, o produto bruto é purificado por cromatografia em coluna (DCM/MeOH/NH₃ de 19/1/0,1 para 9/1/0,1) e são obtidos 826 mg (1,35 mmol, 68%) do produto em forma de uma resina incolor.

MS-ESI⁺: 612 (M+H)⁺

C-3B)(±)-[4-[4-((1R*,2S*)-2-AMINO-CICLO-HEXILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-FENIL]-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-IL)-METANONA

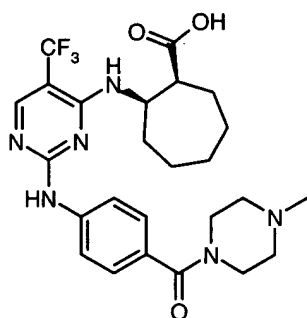


C-3b

112 mg (0,18 mmol) de C-3a são dissolvidos em DMF (10 mL) e misturados com água destilada (1 mL). Então, são adicionados mais 9 mL de DMF, a solução é transferida para uma aparelhagem de hidrogenação e misturada com Pd/C (200 mg, 5% Pd). A solução de reação é agitada 12 h à uma pressão de H₂ de 400 Kpa (4 bar). A mistura de reação é absorvida em diclorometano e misturada com 10 mL de gel de RP e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. A purificação ocorre por meio de cromatografia em coluna (fase de RP, acetonitrila / água de 5/95 para 95/5 em 20 min). Depois da reunião das frações de produto e liofilização, são obtidos 27 mg (0,06 mmols, 30%) do produto desejado como sólido incolor.

MS-ESI⁺: 478 (M+H)⁺

C-3C) ÁCIDO (±)-[4-[4-((1S*,2R*)-2-[2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-CICLO-HEPTANO-CARBOXÍLICO

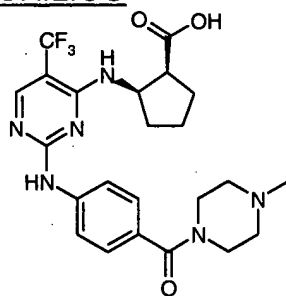


C-3c

440 mg (1,1 mmol) de C-2a são dissolvidos em 500 μ L de NMP e misturados com 565 μ L de Base de Hünig (3,3 mmol, 3 eq), assim como 256 mg de ácido cis-2-aminocicloheptano-carboxílico (racêmico). A mistura de reação é colocada em um banho de óleo termostatizado aquecido para 100°C e aquecida à esta temperatura durante 8 h, sob agitação. A mistura de reação é absorvida em metano depois do término da reação, é misturada com 20 mL de gel de RP e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. A purificação ocorre sob fase reversa (fase móvel: acetonitrila / água (15/85 para 35/65 em 15 min). depois de reunião das fases de produto e liofilização, são obtidos 160 mg (0,31 mmol, 28%) do produto desejado como sólido incolor.

MS-ESI⁺: 521 (M+H)⁺

C-3D) ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



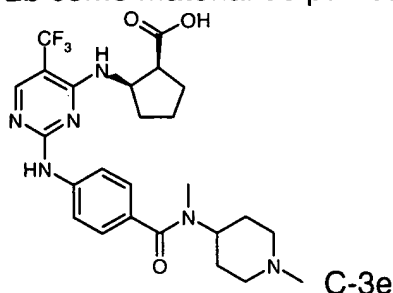
C-3d

563 mg (1,13 mmol) de C-2a são dissolvidos em 5 mL de 1-butanol e, a isto, são adicionados 163 mg de ácido cis-2-amino-1-ciclopentano-carboxílico (racêmico). Depois da adição de 540 μ L de Base de Hünig, aquece-se 60 min à 110°C (microondas, CEM, 100 W). A mistura de reação é concentrada para um pequeno volume no vácuo, agitada com cerca de 100 mL de água e agitada 3 x com cada uma 50 mL de acetato de eti-

la. As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido no vácuo. São obtidos 530 mg (1,08 mmol, 96%) de C-3d.

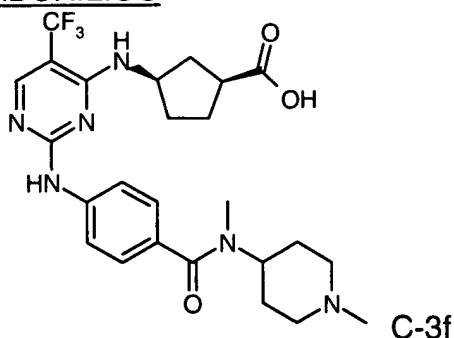
MS-ESI⁺: 493 (M+H)⁺

- 5 A preparação de C-3e ocorre analogamente sob utilização de DMA como solvente e C-2b como material de partida.



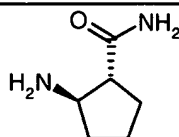
MS-ESI⁺: 521 (M+H)⁺

C-3f)ÁCIDO(1S,3R)-3-(2-{4-[METIL-(1-METIL-P(PI)ERIDIN-4-IL)-
CARBAMOIL]-FENILAMINO}-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-
 10 CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



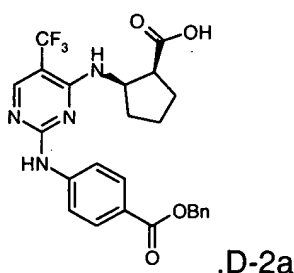
- 200 mg de C-2b são dissolvidos em 750 µL de DMA e são adicionados 160 µL (0,93 mmol, 2 eq) de Base de Hünig. Então, são adicionados 72 mg (0,56 mmol, 1,2 eq) de ácido (1S,3R)-3-aminociclopentano-carboxílico e a mistura de reação é aquecida ao longo de 40 min para
- 15 120°C. A mistura de reação é misturada com gel de RP, os componentes voláteis são removidos no vácuo e o produto é purificado por cromatografia em coluna por meio de uma fase de RP e isolado (de água 85% de água (+0,2% de HCOOH) e 15% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 76% de
- 20 água e 24% de acetonitrila em 20 min). As frações de produto correspondentes são reunidas, liberadas do solvente por meio de liofilização e são obtidos 150 mg (0,29 mmol, 62%) de C-3f como filme incolor.

AMIDA DE ÁCIDO (±)-TRANS-2-AMINOCICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



O produto é preparado de acordo com a literatura (Csomos et al., 2002).

D-2A) ÉSTER DE BENZILA DE ÁCIDO 4-[4-((1R,2S)-2-CARBÓXI-CICLOPENTILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO] - BENZÓICO

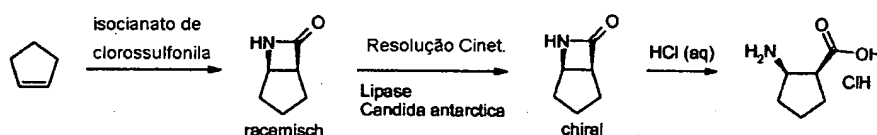


2,05 g (5 mmols) de C-1a e 1 g de cloridrato de (1S,2R)-(+)-2-amino-1-ciclopentano-carboxílico (6 mmols, 1,2 eq) são previamente colocados em 18 mL de etanol. São adicionados 7,3 mL (42,5 mmols, 3,4 eq) de Base de Hünig e agita-se 4 h à 70°C. A mistura de reação é agitada em 275 mL de água, separada por filtração dos insolúveis, o filtrado é ajustado para pH 2 com solução aquosa saturada de KHSO₄, agitada 5 min e o precipitado resultante é filtrado sob sucção. O produto bruto é lavado com água, secado no vácuo e são obtidos 2,37 g (4,74 mmols, 94%) de D-2a em forma de um sólido levemente tingido de bege.

MS-ESI⁺: 501 (M+H)⁺

A síntese é realizada de maneira análoga com derivado de ácido (1R,2S)-(-)-2-amino-1-ciclopentano-carboxílico ou de ácido (1R*,2S*)-(±)-2-amino-1-ciclopentano-carboxílico. Os produtos correspondentes portam a designação de D-2b (quiral, enantiômero relativo D-2a) e D-2c (racêmico).

PREPARAÇÃO DE CLORIDRATO DE ÁCIDO (1S,2R)-2-AMINOCICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



A 23 mL (0,273 mol, 1 eq) de ciclopenteno são adicionados, à -75°C sob argônio, são adicionados gota a gota 22,64 mL (0,26 mol, 0,95 eq) de CSI. Durante a adição, a temperatura de reação é mantida sempre abaixo de -65°C. Deixa-se a mistura de reação, dentro de 2 h, chegar a TA e agita-se adicionalmente durante uma noite. O processamento redutivo ocorre por gotejamento do solução de reação em uma solução de 600 mL de gelo / água com 60 g de sulfito de sódio e 180 g de NaHCO₃. A fase aquosa é extraída 4 x cada uma com 200 mL de diclorometano, as fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. São obtidos 25,75g (85%) de cristais levemente amarelados.

Esses são dissolvidos em 400 mL de diisopropil éter, 1,6 mL de água e são adicionados 20 g de Lipolase ligada a resina (resina acrílica de Lipase a partir de *Candida antarctica*, Sigma-Aldrich) e agita-se 11 dias a 60°C. A suspensão de reação é filtrada sobre Celite, com é lavada posteriormente com diisopropil éter e o filtrado é concentrado para um pequeno volume até a secura. O óleo amarelado obtido dessa maneira é abosrvido em 200 mL de diclorometano e lavado com cerca de 150 mL solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa é agitada 3 x de novo com diclorometano, as fases orgânicas são reunidas e secadas sobre sulfato de magnésio. Depois da remoção de todos os componentes voláteis no vácuo, são obtidos 8,93 g da lactama quiral em forma de um óleo amarelado.

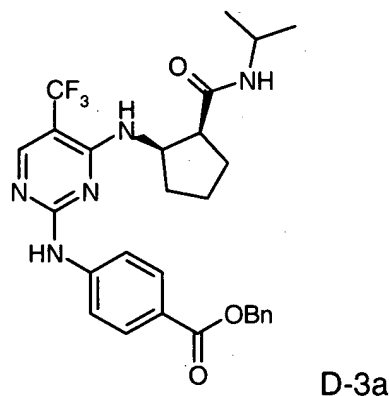
Dissolve-se esse último produto em 10 mL de água e adiciona-se, sob resfriamento com banho de gelo e agitação, 10 mL de HCl (aquoso) a 37%. Depois de 10 minutos de agitação a 0°C, deixa-se a solução de reação repousar durante uma noite a TA. Os cristais que se precipitam nesse caso são removidos por filtração, lavados com pouca acetonitrila e secados em alto vácuo. O licor-mãe é concentrado para um pequeno volume até quase a secagem, os cristais que se precipitam nesse caso são removidos por filtração, são lavados com acetonitrila e igualmente secados em alto vácuo. São obtidos 11,74 g (70,9 mmols, 31% com relação à lactama racêmica) de cristais incolores do cloridrato do ácido (1S,2R)-2-aminociclopentano-

carboxílico.

(O ácido enantiomérico é precipitado na etapa da resolução cinética e está contido no precipitado, o qual foi separado por meio de filtração através de Celite).

- 5 A sequência de síntese está descrita na literatura (Forro e Fue-loep, 2003).

D-3A) ÉSTER DE BENZILA DE ÁCIDO 4-[4-((1R,2S)-2-ISOPROPILCARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-BENZÓICO

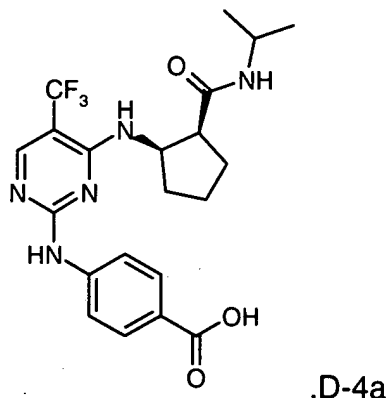


- 10 2,59 g (4,9 mmols) de D-2a, 2,21 g (6,9 mmols, 1,4 eq) de TBTU e 4,21 mL (24,6 mmols, 5 eq) de Base de Hünig são dissolvidos em 75 mL de DMF e agita-se 20 min a TA. Além disso, são adicionados 0,63 mL (7,38 mmols, 1,5 eq) de isopropilamina e agita-se durante uma noite a TA. Filtra-se sob sucção sobre óxido de alumínio básico, lava-se posteriormente com
- 15 DMF e o licor mãe é agitado em 400 mL de água, agita-se outros 30 min e o precipitado é removido por filtração sob sucção. O produto bruto é lavado com água e seca-se no vácuo. Para a purificação, agita-se, 30 min à 5°C, com 50 mL de acetonitrila, separa-se por filtração sob sucção, lava-se posteriormente com acetonitrila um pouco fria e o resíduo é secado no vácuo. São
- 20 obtidos 2,13 g (3,9 mmols, 80%) de D-3a em forma de um sólido bege-amarelado.

$R_f = 0,53$ (sílica-gel, CH_x:EE 1:1)

MS-ESI⁺: 542 (M+H)⁺

- D-4A) ÁCIDO 4-[4-((1R,2S)-2-ISOPROPILCARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-
- 25

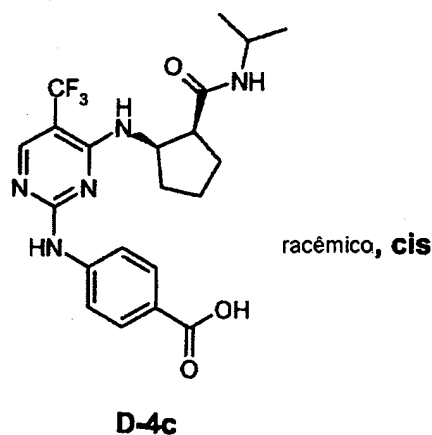
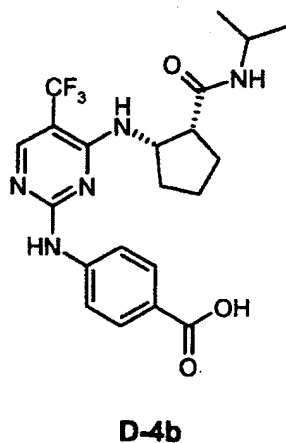
BENZÓICO

- 2,13 g (3,9 mmols) de D-3a são dissolvidos em 150 mL de THF e são adicionados 250 mg de catalisador de hidróxido de paládio / C (20% em peso de Pd sobre carvão). Hidrogena-se 16 h em uma pressão de H₂ de 600 Kpa (6 bar), sob a agitação a TA. Depois disso, são adicionados 30 mL de metanol, o catalisador é removido por filtração através de sílica-gel, lavado posteriormente com metanol e o filtrado é concentrado por um pequeno volume. O resíduo é cozido com 45 mL de etanol, resfriado lentamente para 5°C, agitado adicionalmente 1 h e, a seguir, filtrado sob sucção e lavado posteriormente com etanol frio. São obtidos 2,46 g (3,2 mmols, 82%) do ácido D-4a.

$R_f = 0,46$ (sílica-gel, CH₂Cl₂:MeOH:AcOH 5:1:0,1)

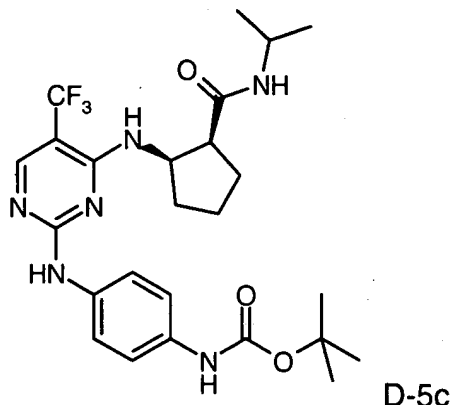
MS-ESI⁺: 452 (M+H)⁺

- A síntese do compostos enantiomérico, assim como do racemado, ocorre de maneira análoga.



D-5c) Éster de t-butila de ácido (±)-{4-[4-((1R*,2S*)-2-isopropilcarbamoyl-

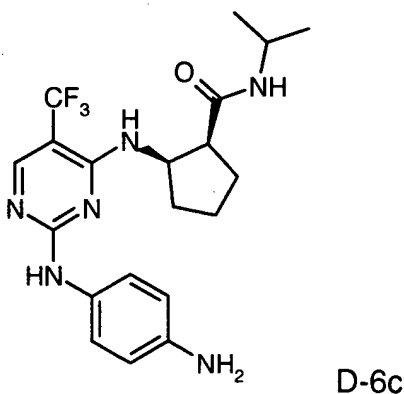
ciclopentilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-carbâmico



450 mg (1 mmol) de D-4c são dissolvidos em 1,8 mL tolueno seco e misturados sucessivamente com 222 μ L (1,3 mmol, 1,3 eq) de Base de Hünig e 940 μ L de *t*-butanol. A seguir, são adicionados 258 μ L de difenilfosforilazida e são aquecidos 16 h para 80°C. A mistura de reação é misturada com 20 mL de acetato de etila, lavada 2 x cada uma com 20 mL de solução de 0,5 M de NaOH e a fase aquosa é contralavada 2 x cada uma com 20 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, os componentes insolúveis são removidos por filtração, o filtrado é secado sobre cloreto de magnésio e o solvente é removido no vácuo. São obtidos 461 mg (0,88 mmoles, 89%) de D-5c em forma de um sólido amarelado.

MS-ESI⁺: 523 (M+H)⁺

D-6C) ISOPROPILAMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-AMINO-FENILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



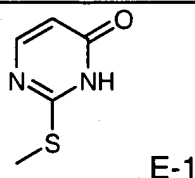
461 mg (0,88 mmol) de D-5c são dissolvidos em 5 mL diclorometano, são adicionados 2 mL de ácido trifluoroacético e agita-se 1 h a TA. A

mistura de reação é agitada em 50 mL de água e a fase aquosa é lavada com 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica é extraída ainda 2 x com 30 mL de ácido clorídrico a 10%, as fases aquosas são reunidas, lavadas a pH 10 com solução de hidróxido de sódio a 10% e extraídas 3 x cada uma com 50 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio, os componentes voláteis são removidos no vácuo e são obtidos 243 mg (0,58 mmol, 65%) de D-6c como sólido incolor.

$R_f = 0,08$ (sílica-gel, cHex:EE 1:1)

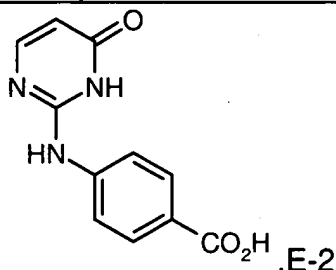
MS-ESI⁺: 423 (M+H)⁺

10 e-1) 2-mETILSULFANIL-1*h*-PIRIMIDIN-4-ONA



20 g (153 mmols) de 2-tiouracila são suspensos em 250 mL de metanol e, a seguir, são adicionados 8,7 g (152,9 mmols, 1 eq) de metanolato de sódio. A solução é agitada 5 min a TA, e, depois disso, são adicionados por gotejamento 12,4 mL (198,8 mmols, 1,3 eq) de iodeto de metila. A mistura de reação é agitada durante uma noite, depois disso, é vertida sobre água e extraída 3 x cada uma com cerca de 150 mL de clorofórmio. As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio, o solvente é removido sob vácuo e são obtidos 16 g (121,5 mmols, 74%) de E-1 em forma de um sólido incolor.

20 E-2) Ácido 4-(6-Oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-benzóico

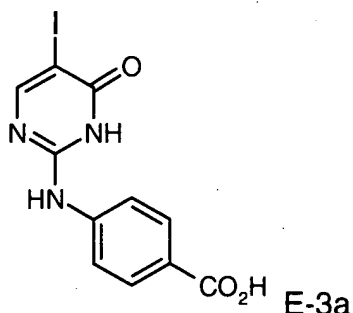


4,1 g (28,8 mmols) de E-1 são dissolvidos em 10 mL de diglima (dietilenoglicol dimetil éter) e esta solução é misturada com 4,79 g (34,6 mmols, 1.2 eq) 4-aminobenzóico. A mistura de reação é aquecida 16 h sob refluxo. Depois de resfriamento para TA, o precipitado é removido por filtra-

ção sob sucção, lavado posteriormente com pouca diglima, então, com dietil éter e secado no vácuo. São obtidos 5,27 g (22,8 mmols, 79%) de E-2 como sólido incolor.

MS-ESI⁺: 232 (M+H)⁺

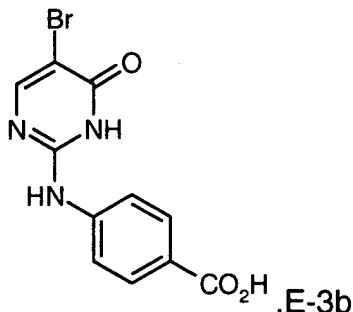
5 E-3A) ÁCIDO 4-(5-iodo-6-oxo-1,6-di-hidro-pirimidin-2-ilamino)-benzóico



9 g (38,9 mmols) de E-2 são previamente colocados em 100 mL de água, são adicionados 2,18 g de NaOH (54,5 mmols, 1,4 eq). A solução é misturada com 11,9 g (46,7 moles, 1,2 eq) de iodo e agitada 3 h a 65°C. Depois de resfriamento para 50°C, adiciona-se tiosulfato de sódio pentahidratado a fim de se remover o iodo em excesso, então, agita-se posteriormente 1 h e, com isso, resfria-se para a temperatura ambiente. O precipitado castanho é filtrado sob sucção, lavado com água e secado no vácuo. São obtidos 13,7 g (38,4 mmols, 82%) de E-3a.

15 MS-ESI⁺: 358 (M+H)⁺

E-3B) ÁCIDO 4-(5-bromo-6-oxo-1,6-di-hidro-pirimidin-2-ilamino)-benzóico



9 g (38,9 mmols) de E-2 são previamente colocados em 10 mL de ácido acético e a isso adiciona-se por gotejamento uma solução de 2,1 mL (40,9 mmols, 1,05 eq) de bromo em 50 mL de ácido acético e agita-se cerca de 1 h a TA. A mistura de reação é agitada em 800 mL de água, o

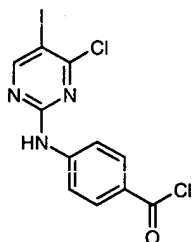
precipitado é removido por filtração sob sucção e o resíduo castanho resultante é lavado com água e secado no vácuo. São obtidos 11,5 g (37,1 mmols, 95%) de E-3b como sólido incolor.

$R_f = 0,27$ (sílica-gel, EE:MeOH 7:3)

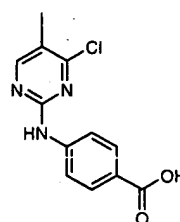
5

MS-ESI⁺: 309/311 (M+H)⁺ (1 x Br)

e-4A) cLORETO DE 4-(4-CLORO-5-iodo-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-
BENZOÍLA E e-5A) ácido 4-(4-CLORO-5-iodo-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-
BENZÓICO



E-4a



E-5a

10

6,5 g (18,2 mmols) de E-3a são suspensos em 80 mL oxicleto de fósforo e aquecidos 3 h, sob agitação, sob refluxo. A mistura de reação é adicionada por gotejamento em 800 mL de água / gelo sob forte agitação, agita-se outros 30 min e o cloreto de ácido bruto E-4a é removido por filtração. Esse é secado no vácuo e ulteriormente empregado sem purificação.

15

Para a preparação do ácido, o cloreto de ácido bruto é dissolvido em 200 mL de THF e são adicionados 200 mL de solução aquosa de NaH-CaO₃ a 20%. A mistura de reação é agitada 16 h a TA. THF é removido no vácuo, a fase aquosa é ajustada para pH 2 com HCl concentrado, agitada posteriormente 10 min, o resíduo que se origina é removido por filtração sob sucção e lavado posteriormente com água. Depois de secagem no vácuo, são obtidos 6,3 g (16,7 mmols, 92%) de E-5a como sólido incolor.

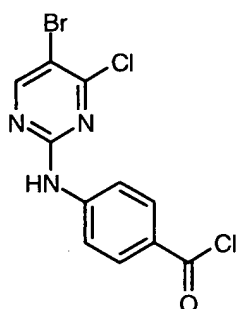
20

$R_f = 0,24$ (sílica-gel, acetato de etila)

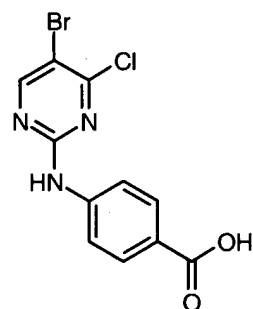
MS-ESI⁺: 427 (M+H)⁺

25

E-4B) CLORETO DE 4-(4-CLORO-5-BROMO-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-
BENZOÍLA E
E-5B) ÁCIDO 4-(4-CLORO-5-BROMO-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-BENZÓICO



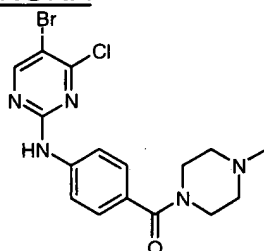
E-4b



E-5b

A preparação ocorre a partir de E-3b analogamente aos derivados de E-4a e E-5a.

5 E-6B)[4-(5-BROMO-4-COLOR-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-FENIL]-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-IL)-METANONA

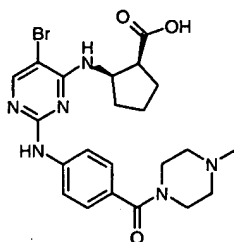


E-6b

559 mg (1,6 mmols) de E-4b são dissolvidos em 5 mL de THF e misturados com 414 μ L (2,4 mmols, 1,5 eq) de Base de Hünig. Para essa solução são adicionados por gotejamento 181 μ L (1,6 mmols, 1 eq) de *N*-metilpiperazina e agita-se 90 min a TA. Depois disso, são adicionados 100 mL de água e extrai-se 3 x cada uma com 50 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido no vácuo. São obtidos 566 mg (1,4 mmols, 86%) de E-6b em forma de uma resina incolor.

MS-ESI⁺: 410/412 (M+H)⁺ (1 x Br)

15 E-7B) ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[5-BROMO-2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO



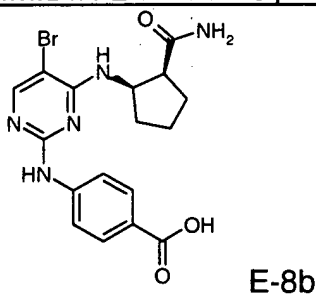
E-7b

459 mg (1,1 mmol) de E-6b são dissolvidos em 5 mL de 1-butanol e misturados com 536 μ L (3,1 mmol, 2,8 eq) de Base de Hünig. À solução, são adicionados 162 mg de ácido cis-2-aminociclopentano-carboxílico (racêmico) e a mistura de reação é agitada 100 min a 110°C (CEM microondas, 100 W). A mistura de reação é concentrada para um pequeno volume, agitada em cerca de 200 mL de água e extraída 3 x cada uma com 50 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido no vácuo. São obtidos 321 mg (0,64 mmol, 57%) de E-7b em forma de uma resina incolor.

10

MS-ESI⁺: 503/505 (M+H)⁺ (1 x Br)

E-8B)ÁCIDO(±)-4-[5-BROMO-4-((1R*,2S*)-2-CARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-BENZÓICO



1 g (3,04 mmols) de E-5b são dissolvidos em 3,9 mL de DMA e misturados com 1,3 μ L (7,6 mmols, 1,5 eq) de Base de Hünig. À solução são adicionados 390 mg (3,04 mmols, 1 eq) de amida de ácido cis-2-aminociclopentano-carboxílico (racêmico) e a mistura de reação é agitada 60 min a 120°C. A mistura de reação é concentrada para um pequeno volume, o resíduo é absorvido em 5 mL de 1-butanol e o precipitado é removido por filtração sob sucção. Depois de lavagem com 5 mL de 1-butanol frio e secagem no vácuo, são obtidos 935 mg (2,2 mmols, 73%) de E-8b em forma de um sólido bege.

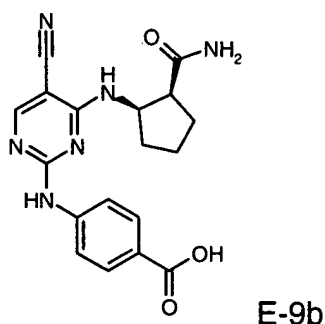
20

MS-ESI⁺: 420/422 (M+H)⁺ (1 x Br)

O derivado de iodo E-8a é preparado de maneira análoga a partir de E-5a. No entanto, a temperatura de reação importa, nesse caso em 80°C.

25

E-9B)ÁCIDO(±)-4-[4-((1R*,2S*)-2-CARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-5-CIANO-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-BENZÓICO



935 mg (2,23 mmols) de E-8b são dissolvido em 8 mL de DMF, e, sob argônio, são adicionados 403 mg (4,45 mmols, 2 eq) de cianeto de cobre (I). A solução amarela é misturada com 80 mg (0,067 mmol, 3% em mol) de tetraquis-trifenilfosfina-paládio e aquece-se 24 h para 145°C, sendo

5 que cerca de 50% do eduto são convertidos. No entanto, é adicionada a mesma quantidade de catalisador, aquece-se outras 5 h e a reação é, então, processada. A mistura de reação é filtrada através de fritas preenchidas com sílica-gel (solvente: DMF), o filtrado é concentrado para um pequeno volume de até cerca de 5 mL e vertido em cerca de 400 mL de água destilada. O

10 precipitado nesse caso resultante é removido por filtração, lavado com 100 mL de água e dissolvido em metanol. Gel de RP é adicionado e o solvente é removido no vácuo. Por meio de uma fase reversa, purifica-se cromotograficamente (de 5% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) e 95% de água (+0,2% de HCOOH) para 50% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) e 50% de água

15 (+0,2% de HCOOH)). São isolados 160 mg (0,44 mmol, 20%) de E-9b como sólido de cor bege.

$R_f = 0,30$ (sílica-gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{AcOH}$ 5:1:0,1)

MS-ESI⁺: 367 (M+H)⁺

EXEMPLO 1

20 (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(METIL-FENIL-SULFAMOIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPENTANO-CARBONAMIDA (ESQUEMA DE SÍNTESE A)

150 mg (0,6 mmols) de A-2, 519 mg (1,98 mmol, 3 eq) de 4-amino-*N*-metil-*N*-fenil-benzenossulfonamida e 130 µL (0,76 mmol, 1,15 eq)

25 de *N*-etil-di-isopropilamina são dissolvidos em 3 mL de *N,N*-dimetilacetamida e a solução é agitada 10 min, à 180°C (aquecimento por meio de microon-

das). A solução é agitada em 30 mL de água, ajustada para pH 3 com HCl (aquoso) 0,1 N, extraída 3 x cada uma com 10 mL de acetato de etila, seca-da sobre sulfato de magnésio e removem-se os componentes voláteis no vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (ciclohexano / acetato de etila 2/1). São obtidos 92 mg (0,2 mmol) de *N*-metil-4-(4-metilsulfanil-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-fenil-benzenossulfonamida como sólido marrom-claro.

85 mg (0,19 mmol) desse intermediário são dissolvidos em 7,5 mL diclormetano, adicionam-se a ele 64 mg (0,285 mmol, 1,5 eq, 77%) de ácido *m*-cloro-perbenzóico e agita-se 3 h a TA. A fase orgânica é lavada 3 x com 20 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e, com isto, remove-se o ácido 3-cloro-benzóico. Depois de secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio, são obtidos 83 mg (0,18 mmol, 95%) de 4-(4-metanossulfonil-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-metil-*N*-fenil-benzenossulfonamida (A-4a), a qual é utilizada sem purificação adicional na próxima etapa.

83 mg (0,18 mmol) de A-4a, 26 mg de cis-2-amino-1-ciclopentano-carboxamida (0,2 mmol, 1,1 eq, racêmica) e 35 µL (0,2 mmol, 1,1 eq) de Base de Hünig são dissolvidos em 2 mL de DMA e agita-se 1 h à 60°C. A mistura de reação é agitada em 10 mL de HCl (aquoso) 0.1 N, agita-se posteriormente 30 min, o precipitado resultante é removido por filtração sob sucção, lavado com água e secado. A seguir, ocorre uma purificação por cromatografia em coluna (cHex/EE 60/40 para 50/50 dentro de 20 min). São obtidos 43 mg (0,08 mmol, 45%) do composto 1, como sólido incolor.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 2 e 3.

EXEMPLO 4

(±)-*N*-((1*S**,2*R**)-2-{2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLO-HEXIL)-ACETAMIDA (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

38 mg (0,08 mmol) de C-3b são dissolvidos 50 µL de DMA, são adicionados 25 µL (0,16 mol, 2 eq) de Base de Hünig e agita-se alguns minutos a TA. 5 µL de cloreto de acetila (1 eq) são dissolvidos em pouca DMA

e adiciona-se por gotejamento à mistura de reação. Depois de cerca de 10 min, a mistura de reação é absorvida em diclorometano, misturada com 10 mL de gel de RP e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. Purifica-se cromatograficamente através de uma fase de RP (AcCN / água 5/95 para 95/5% em 20 min). Depois de reunião das frações de produto e liofilização, são obtidos 18 mg (0,034 mmol, 42%) do composto 4, como sólido incolor.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 5 a 12.

EXEMPLO 13

10 (±)-1-METIL-3-((1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOHEXIL)-URÉIA (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

50 mg (0,105 mmol) de C-3b são dissolvidos em 50 µL de DMF e misturados com 55 µL (0,315 mmol, 3 eq) de Base de Hünig. A essa solução, são adicionados, a TA, 6 µL de isocianato de metila (1 eq). Depois de cerca de 10 min, a mistura de reação é absorvida em diclorometano, misturada com 10 mL de gel de RP e são removidos todos os componentes voláteis no vácuo. Purifica-se de maneira cromatograficamente por meio de uma fase de RP (AcCN / água 5/95 para 95/5% em 20 min). Depois de reunião das frações de produto e liofilização, são obtidos 24 mg (0,045 mmol, 43%) do composto 13, como sólido incolor.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 14 a 17.

EXEMPLO 18

25 ÉSTER DE METILA DE ÁCIDO ((±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLO-HEXIL)-CARBÂMICO (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

30 mg (0,063 mmol) de C-3b são dissolvidos em 50 µL de DMF e misturados com 22 µL (0,126 mmol, 2 eq) de Base de Hünig. A essa solução, são adicionados, a TA, 6 µL de éster de metila de ácido cloro-fórmico (1,2 eq). Depois de cerca de 10 min, a mistura de reação é absorvida em diclorometano, misturada com 10 mL de gel de RP e todos os componentes

voláteis são removidos no vácuo. Purifica-se de maneira cromatográfica sobre uma fase de RP (AcCN / água 5/95 para 95/5% em 20 min). Depois de reunião das frações de produto e liofilização, são obtidos 13 mg (0,025 mmol, 39%) do composto 13, como sólido incolor.

5 De maneira análoga, são preparados os Exemplos 19 e 20.

EXEMPLOS 21

[4-(4-CICLOPENTILAMINO-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-FENIL]-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-IL)-METANONA (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

10 88 mg (0,22 mmol) de C-2a são dissolvidos em 290 µL de DMA, são adicionados 26 µL (0,26 mmol, 1,2 eq) de ciclopentilamina, assim como 75 µL (0,44 mmol, 2 eq) de Base de Hünig e a mistura de reação é aquecida para 120°C. Depois de cerca de 90 min, a mistura de reação é vertida em cerca de 10 mL de água destilada e o precipitado resultante é removido por
15 filtração. A suspensão é extraída 3 x cada uma com 20 mL de acetato de etila, as fases orgânicas reunidas são secadas por meio de solução aquosa saturada de NaCl e sulfato de magnésio, misturadas com 100 µL de HCl di-oxânico e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. São obtidos 106 mg (0,219 mmol, 99%) do composto 21, em forma do cloridrato.

20 De maneira análoga, são preparados os Exemplos 22 a 26.

EXEMPLO 27

DIMETILAMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-{2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOHEPTANOCARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

25 35 mg (0,067 mmol) de C-3d são dissolvidos em 250 µL de DMF, são adicionados 30 µL (0,175 mmol, 2,6 eq) de Base de Hünig e, a seguir, 35 mg (0,11 mmol, 1,6 eq) de TBTU. A mistura de reação é agitada 10 min, a TA, e, então, misturada com 118 µL de dimetilamina (solução 2 M em THF, 0,235 mmol, 3,5 eq). Agita-se 4 h, à 35°C, depois disso, a mistura
30 de reação é absorvida em acetonitrila e misturada com 6 mL de gel de RP e todos os componentes voláteis são removidos no vácuo. A purificação ocorre por cromatografia em coluna sobre fase de RP (acetonitrila / água 12/88

para 40/60 em 12 min). As frações de produto reunidas são liofilizadas e são obtidos 19 mg (0,035 mmol, 52%) do composto 27.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 28 a 30.

EXEMPLO 31

5 (±)-4-[4-((1R*,2S*)-2-ISOPROPILCARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-N-[2-(1-METIL-PIRROLIDIN-2-IL)-ETIL]-BENZAMIDA (ESQUEMA DE SÍNTESE D)

São dissolvidos 80 mg (0,18 mmol) de D-4c em 2,4 mL de DMF, são adicionados 179 µL (1,03 moles, 1,5 eq) de Base de Hünig e a solução é
10 misturada com 83 mg (0,25 mmol, 1,4 eq) de TBTU. A solução é agitada 40 min, a TA, depois disso, são adicionados 38,5 µL (0,27 mmol, 1,5 eq) de 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina e agita-se 2 dias. Depois disso, adiciona-se sílica-gel à mistura de reação e os componentes voláteis são removidos no vácuo. A purificação ocorreu por cromatografia em coluna por meio de uma
15 cromatografia de fases normais (DCM/MeOH/NH₃(aq) 5/1/0,1). São obtidos 70 mg (0,125 mmol, 70%) do composto 31.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 32 a 58.

EXEMPLO 59

20 ISOPROPILAMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

São dissolvidos 88 mg (0,18 mmol) de C-3d em 2 mL de DMF, são adicionados 153 µL (0,90 mmol, 5 eq) de Base de Hünig e a solução é misturada com 81 mg (0,25 mmol, 1,4 eq) de TBTU. A solução é agitada 20
25 min, a TA, depois disso, são adicionados 12 µL (0,27 mmol, 1,5 eq) de isopropilamina e agita-se 16 h. Depois disso, filtra-se através de óxido de alumínio básico e lava-se posteriormente com 20 mL de metanol. Ao filtrado, adiciona-se gel de RP e os componentes voláteis são removidos no vácuo. O produto bruto imobilizado sobre o gel de RP é purificado através de uma
30 fase reversa (de 95% de água (+0,2% de HCOOH) e 5% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 55% de água e 45% de acetonitrila em 20 min). As frações de produto correspondentes são misturadas com 1 eq de ácido clo-

rídrico concentrado e liberadas do solvente por meio de liofilização. Restam 14 mg (0,025 mmol, 14%) do cloridrato do composto 59, como filme incolor.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 60 a 69.

- Os Exemplos 68 e 69 são quirais, eles são preparados de maneira correspondente a partir de C-2a, utilização dos enantiômeros do ácido cis-2-aminociclopentano-carboxílico e formação subsequente da isopropilamida. Alternativamente, podem ser obtidos 68 e 69 também por HPLC quiral preparativa, a partir de 59.

EXEMPLO 70

- 10 ISOPROPILAMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[2-[3-CLORO-4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE B)

- 30 mg (85,5 mmols) de B-2a são dissolvidos em 100 µL de NMP e misturados com 35 mg (0,14 mmol, 1,6 eq) de (4-amino-2-cloro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. A essa mistura de reação, são adicionados 107 µL de HCl 4 M em dioxano (0,43 mmol, 5 eq) e agitados 12 h, a 5°C. A mistura de reação é absorvida em DCM/MeOH/NH₃ 9/1/0,1 e misturada com 6 mL de gel de RP, os componentes voláteis são removidos no vácuo e purifica-se cromatograficamente através de uma fase de RP (de 5% de acetonitrila em 95% de acetonitrila em 10 min). As frações de produto correspondentes são liberadas do solvente por meio de liofilização. Restam 35 mg (0,06 mmol, 72%) do composto 70.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 71 a 75.

- 25 EXEMPLOS 76 a 105 (PRESCRIÇÕES DE TRABALHO GERAIS)

- 1 eq do composto B-4 (para os Exemplos 98 – 101, o composto E-8b, e para os Exemplos 102 – 105, o composto E-8a) é dissolvido em DMF (cerca de 1 – 10 mL por mmol), são adicionados 4 a 6 eq de Base de Hünig e, a seguir, 1,3 – 1,5 eq de TBTU. A mistura de reação é agitada 10 – 30 min, a TA, e, a seguir, são adicionados 1 – 1,5 eq da amina ou anilina. Depois do final da reação, a mistura de reação é misturada com sílica-gel, todos os componentes voláteis são removidos no vácuo e o produto é purifi-

cado e isolado por uma cromatografia em coluna (fase normal ou de RP).

EXEMPLO 106

(±)-(3-[4-((1R*,2S*)-2-CARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-N-FENILBENZAMIDA (ES-

5 QUEMA DE SÍNTESE A)

700 mg (3,06 mmols) de A-3 são dissolvidos em 6 mL de DMA. São adicionados 800 µL (4,6 mmols, 1,5 eq) de Base de Hünig, e são adicionados por gotejamento 440 mg de cis-2-amino-1-ciclopentano-carboxamida, dissolvida em 24 mL de DMA. A mistura de reação é agitada, a TA. Depois de 1 h, dilui-se com 400 mL diclorometano e extrai-se 2 x cada uma com 200 mL de solução de cloreto de amônio semi-saturada, depois disso, secada sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido no vácuo. Restam 1,1 g de amida de ácido (±)-(1S*,2R*)-2-(2-metilsulfanil-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentano-carboxílico bruta como sólido bege. Essa é reagida ulteriormente, sem purificação.

Para tal, dissolve-se o sólido em 60 mL de THF, são adicionados, em porções, 1,31 g (5,5 mmols, 77% 2 eq) de mCPBA e agita-se 1 h, a TA. A fase orgânica é lavada 3 x com 20 mL de solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio e, com isso, remove-se o ácido 3-clorobenzóico. Depois de secagem da fase orgânica sobre sulfato de magnésio são obtidos 1,15 g de amida de ácido (±)-(1S*,2R*)-2-(2-metanossulfinil-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentano-carboxílico bruta, a qual é empregada sem purificação adicional na próxima etapa.

150 mg (0,45 mmols) de amida de ácido (±)-(1S*,2R*)-2-(2-metanossulfinil-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentano-carboxílico são dissolvidos 500 µL de NMP, são adicionados 148 mg (0,68 mmols, 1,5 eq) de *m*-aminobenzanilida. A essa solução, são adicionados 34 µL de ácido clorídrico (solução 4 M em dioxano, 0,3 eq) e agita-se 16 h, à 50°C. A mistura de reação é agitada em 30 mL de água, ajustada para pH 3 com 10 mL de HCl 0,1 N e extraída 3 x cada uma com 15 mL de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio, todos os componentes voláteis são removidos no vácuo e o produto bruto é agitado em

ciclohexano / acetato de etila 60/40; o precipitado é removido por filtração sob sucção e lavado com 2-propanol. São obtidos 15 mg (0,03 mmols, 7%) do composto 106, como sólido incolor.

- De maneira análoga, são preparados os Exemplos 107-109. A-
5 qui, ocorreu a purificação por cromatografia em coluna (acetato de etila / ciclo-hexano, sílica-gel).

EXEMPLOS 110

CICLOPROPILAMIDA DE ÁCIDO (±)-((1S,2R)-2-{5-BROMO-2-[4-(4-METIL-
P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-

- 10 CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE E)

- 39 mg (0,077 mmol) de E-7b são dissolvidos 500 µL de DMF, são adicionados 66 µL (0,39 mmol, 5 eq) de Base de Hünig e 35 mg (0,11 mmol, 1,4 eq) de TBTU. A solução é agitada 20 min, a TA, e, então, são adicionados 8 µL (0,116 mmol, 1,5 eq) de ciclopropilamina e agita-se durante
15 uma noite, a TA. Filtra-se através de óxido de alumínio básico, lava-se posteriormente com cerca de 20 mL de metanol e o filtrado é misturado com 8 mL de gel de RP. Depois de remoção dos componentes voláteis no vácuo, purifica-se através de uma fase reversa (de 95% de água (+0,2% de HCOOH) e 5% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 5% de água e 95% de
20 acetonitrila em 20 min). As frações de produto correspondentes são liberadas por meio de liofilização do solvente. É obtido o composto 110 como filme incolor, 12 mg (0,021 mmols, 27%).

MS-ESI⁺: 542/544 (M+H)⁺ (1 Br)

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 111 a 120.

- 25 EXEMPLO 121

N-METIL-N-(1-METIL-P(PI)ERIDIN-4-IL)-4-{4-[(±)-(1R*,2S*)-2-(PIRROLIDIN-1-CARBONIL)-CICLOPENTILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO}-BENZAMIDA (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

- 80 mg (0,15 mmol) de C-3e são dissolvidos em 1,4 mL de DMF,
30 são adicionados 132 µL (0,77 mmol, 5 eq) de Base de Hünig e 69 mg (0,22 mmol, 1,4 eq) de TBTU. A mistura de reação é agitada 30 min, a TA, então, são adicionados 119 µL (0,144 mmol, 9,4 eq) de pirrolidina e agita-se 16 h, a

TA. Filtra-se através de óxido de alumínio básico, lava-se posteriormente com cerca de 20 mL de metanol e o filtrado é misturado com sílica-gel. Depois de remoção dos componentes voláteis no vácuo, purifica-se por cromatografia em coluna. (DCM/MeOH/NH₃ 9/1/0,1). Depois de coleta das frações de produto, mistura com 100 µL de HCl (solução 4 M em dioxano) e remoção do solvente no vácuo, é obtido o cloridrato do composto 121, como filme incolor, 29 mg (0,048 mmol, 31%).

MS-ESI⁺: 574 (M+H)⁺

De maneira análoga, foram preparados os Exemplos 122 a 128.

10 EXEMPLO 129

4-[4-((1R,3S)-3-CARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-N-METIL-N-(1-METIL-P(PI)ERIDIN-4-IL)-BENZAMIDA (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

75 mg (0,14 mmol) de C-3f são dissolvidos em 1 mL de DMF, são adicionados 123 µL (0,7 mmol, 5 eq) de Base de Hünig e a mistura de reação é agitada ao longo de 30 min. Então, são adicionados 14 µL (0,22 mmol, 1,5 eq) de solução aquosa de amoníaco (28%) e agita-se, a TA, ao longo de 5 h. A solução é misturada com gel de RP, todos os componentes voláteis são removidos no vácuo e purifica-se por cromatografia em coluna (de 10% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) e 90% de água (+0,2% de HCOOH) para 24% de acetonitrila e 76% de água em 12 min). As frações de produto são misturadas com 100 µL de HCl dioxânico e todos os componentes voláteis são removidos por meio de liofilização. São obtidos 35 mg (0,063 moles, 44%) do composto 129 em forma do cloridrato.

25 De maneira análoga, é preparado o Exemplo 130.

EXEMPLO 131

ISOPROPILAMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-ACETILAMINO-FENILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE D)

30 22 mg de D-6c são dissolvidos em 1 mL de THF, misturado com 14 µL (0,075 mmol, 1,5 eq) de Base de Hünig e, a seguir, são adicionados 3 µL de cloreto de acetila, dissolvido em 500 µL de THF. Depois de cerca de

90 min, a solução de reação é diluída com 10 mL de metanol e são adicionados 8 mL de gel RP. Ocorre uma purificação por cromatografia em coluna através de uma fase reversa (de 78% de água (+0,2% de HCOOH) e 22% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 51% de água e 49% de acetonitrila em 15 min). As frações de produto correspondentes são reunidas e o solvente é removido por meio de liofilização. São obtidos, 14 mg (0,028 mmol, 54%) do composto 131.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 132 a 133.

EXEMPLO 134

10 AMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[5-CIANO-2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE E)

40 mg (0,11 mmol) de E-9b são dissolvidos em 1,5 mL de DMF, são adicionados 110 µL (0,63 mmol, 5,8 eq) de Base de Hünig e a mistura de reação é agitada ao longo de 40 min. A seguir, são adicionados 18 µL (0,16 mmol, 1,5 eq) de *N*-metilpiperazina, e agita-se, a TA, ao longo de 48 h. A solução é misturada com sílica-gel, todos os componentes voláteis são removidos no vácuo purifica-se por cromatografia em coluna (DCM/MeOH 9/1). São obtidos 33 mg (0,07 mol, 67%) do composto 134.

20 De maneira análoga, são preparados os Exemplos 135 a 136.

EXEMPLO 137

AMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[5-CICLOPROPILETINIL-2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE E)

25 50 mg (0,09 mmol) de 105 são dissolvidos em 220 µL DMF e, a seguir, são adicionados 15 mg de diclorobis (trifenilfosfina) paládio (0,021 mmol, 23 mol%), assim como 10 mg (0,03 mmol, 0,58 eq) de iodeto de cobre (I). A solução é misturada com 320 µL de Base de Hünig e, depois disso, com 18 mg (0,27 mmol, 3 eq) etinil-ciclopropano. A mistura de reação é filtrada, sobre sílica-gel, com uma mistura de DCM/MeOH/NH₃ 4/1/0,1 e, a seguir, adiciona-se 6 mL de RP. Depois de remoção dos componentes voláteis, ocorre a purificação por cromatografia em coluna através de uma fase

30

de RP-Fase (de 95% de água (+0,2% de HCOOH) e 5% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 50% de água e 50% de acetonitrila em 20 min). As frações de produto correspondentes são reunidas e o solvente é removido por meio de liofilização. São obtidos 32 mg (0,065 mmol, 71%) do composto 137.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 138 – 139, sendo que, no Exemplo 138, a reação é realizada, à 40°C, sob uma atmosfera de propino em um frasco de nitrogênio.

EXEMPLO 140

10 (±)-4-[4-((1R*,2S*)-2-CARBAMOIL-CICLOPENTILAMINO)-5-CICLOPROPI-
PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-N-(1-METIL-P(PI)ERIDIN-4-IL)-BENZAMIDA (ES-
QUEMA DE SÍNTESE E)

100 mg (0,15 mmol) de 104 são suspensos em 1,4 mL de dioxano e são adicionados 13 mg (0,15 mmol, 1 eq) de ácido ciclopropil-borônico. A solução é desgaseificada no vácuo, e, sob argônio, são adicionados 3,5 mg (0,004 mmol, 3% em mol) de aduto de dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] paládio (II) a diclorometano (PdCl₂dppf DCM), assim como 2 mL de solução de carbonato de sódio (2 M em água). A mistura de duas fases é aquecida 5 min para 130°C (CEM microondas, 100 W). A fase orgânica é separada, diluída com metanol e misturada com 6 mL de gel de RP. Depois de remoção dos componentes voláteis, ocorre a purificação por cromatografia em coluna através de uma fase reversa (de 97% de água (+0,2% de HCOOH) e 3% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 70% de água e 30% de acetonitrila em 12 minutos). As frações de produto correspondentes são reunidas e o solvente é removido por meio de liofilização. São obtidos 2 mg (0,003 mmol, 2%) do composto 140.

EXEMPLO 141

30 ISOPROPILAMIDA DE ÁCIDO (±)-(1S*,2R*)-2-[2-(4-[1,4] DIAZEPAN-1-IL-3-
FLÚORO-FENILAMINO)-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-
CICLOPENTANOCARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE B)

23 mg (0,066 mmol) de B-2a são dissolvidos em 100 µL NMP, são adicionados 17 mg (0,079 mmol, 1,2 eq) de 3-fluor-4-(4-metil-[1,4] dia-

zegan-1-il)-fenilamina e, a seguir, 46 µL de HCl (0,18 mmol, 2,8 eq, solução 4 M em dioxano). A mistura de reação é aquecida, durante 12 h, a 90°C, misturada com 6 mL de gel de RP e os componentes voláteis são removidos no vácuo. Ocorre uma purificação cromatográfica através de uma fase reversa (de 95% de água (+0,2% de HCOOH) e 5% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 55% de água e 45% de acetonitrila em 25 min). As frações de produto correspondentes são reunidas e o solvente é removido por meio de liofilização. São obtidos 3 mg (0,005 mmol, 8%) do composto 141.

De maneira análoga, são preparados os Exemplos 142 a 144.

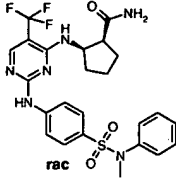
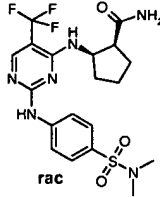
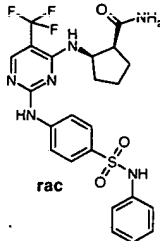
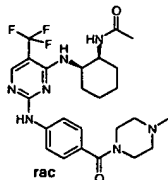
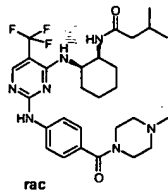
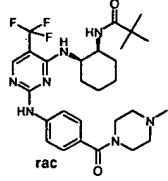
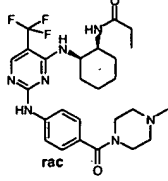
10 EXEMPLO 145

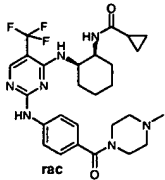
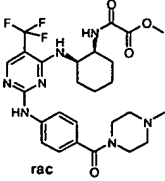
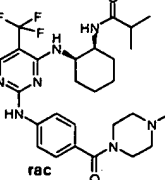
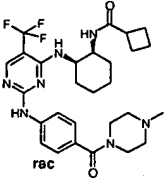
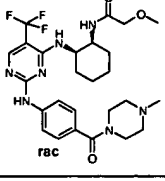
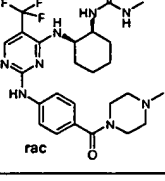
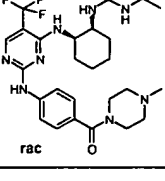
AMIDA DE ÁCIDO (±)-(1R*,2R*)-2-{2-[4-(4-METIL-P(PI)ERAZIN-1-CARBONIL)-FENILAMINO]-5-TRIFLUOROMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO}-CICLOPENTANO-CARBOXÍLICO (ESQUEMA DE SÍNTESE C)

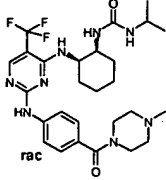
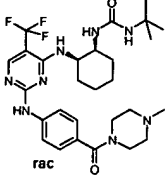
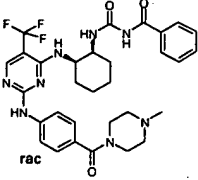
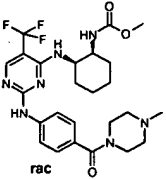
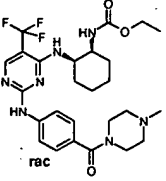
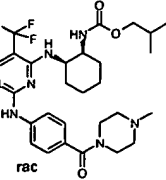
100 mg (0,25 mmol) de C-2a são dissolvidos em 1 mL de 1-butanol e esta solução é misturada com 35 mg (0,275 mmol, 1,1 eq) de amida de ácido trans-2-aminociclopentano-carboxílico racêmica, assim como com 60 µL (0,35 mmol, 1,4 eq) de Base de Hünig. À 110°C (100 W, Microondas CEM), agita-se 30 min, até a conversão completa. Adicionam-se à mistura de reação cerca de 20 mL de metanol, mistura-se com gel de RP (cerca de 8 mL) e removem-se todos os componentes voláteis no vácuo. Purifica-se através de uma coluna de RP (de 95% de água (+0,2% de HCOOH) e 5% de acetonitrila (+0,2% de HCOOH) para 55% de água e 45% de acetonitrila em 20 min). As frações de produto correspondentes são misturadas com ácido clorídrico concentrado e liberadas do solvente por liofilização. São obtidos 77 mg (0,146 mmol, 58%) do composto 145, como sólido incolor.

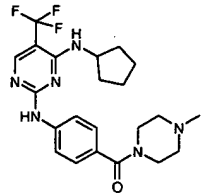
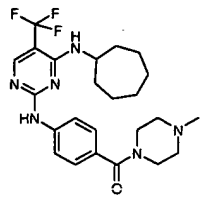
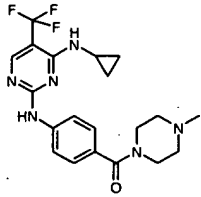
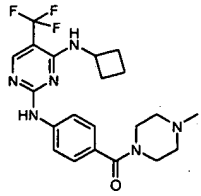
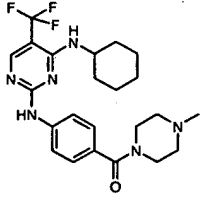
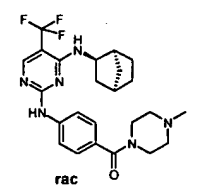
De maneira análoga, são preparados os Exemplos 146 a 147, sendo que a preparação do Exemplo 148, ocorre de maneira análoga ao Exemplo 129 (substituição nucleofílica com o β-aminoácido partindo de C-2a e subsequente acoplamento de amida com amoníaco).

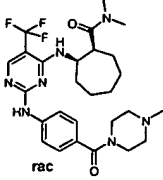
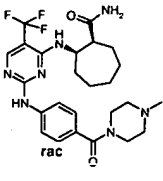
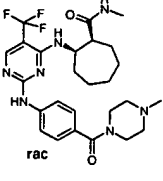
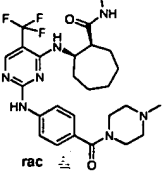
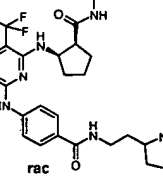
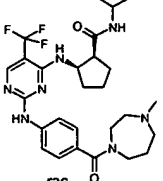
Exemplos 1 – 148

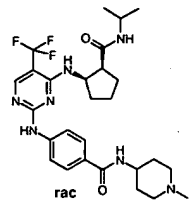
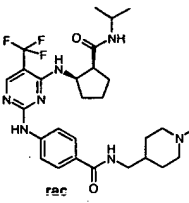
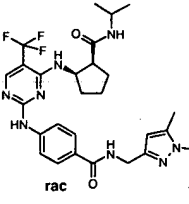
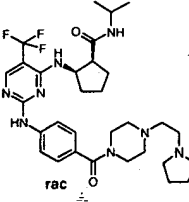
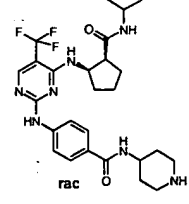
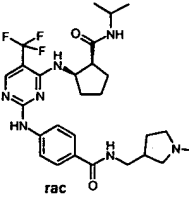
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
1		0,32	EE:CHex 1:1		2,20	535	306
2		0,20	EE:CHex 1:1			473	
3		0,20	EE:CHex 1:1			521	
4		0,46	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0,1		1,41	520	276
5		0,30	DCM:MeOH:N H ₃ 9:1:0,1		1,51	562	279
6		0,39	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0,1		1,54	562	280
7		0,39	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0,1		1,53	534	279

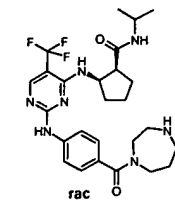
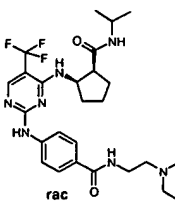
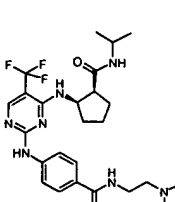
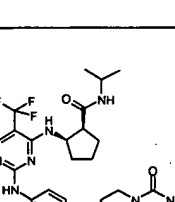
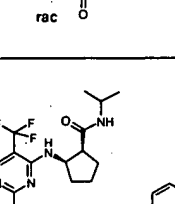
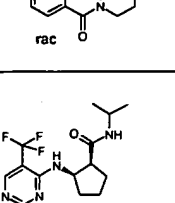
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
8	 rac	0,29	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,59	549	279
9	 rac	0,34	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0,1		1,60	564	280 / 296
10	 rac	0,34	DCM:MeOH:N H ₃ 9:1:0,1		1,62	548	279
11	 rac	0,32	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0,1		1,40	560	280
12	 rac	0,32	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0,1		1,55	550	279
13	 rac	0,16	DCM:MeOH:N H ₃ 9:1:0,1		1,44	535	277
14	 rac	0,39	DCM:MeOH: NH ₃ 9:1:0,1		1,52	549	278

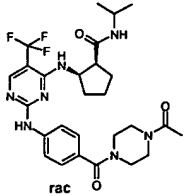
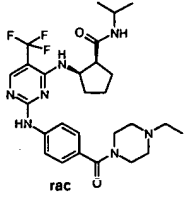
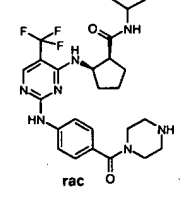
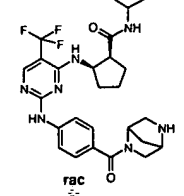
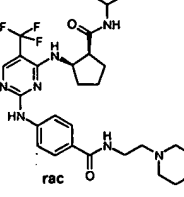
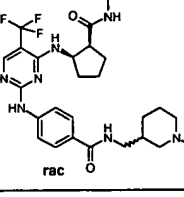
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
15		0,36	DCM:MeOH:NH ₃ 3:1:0,1	153-156	1,31	563	276
16		0,35	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,49	577	277
17		0,43	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1	137-139	1,67	625	280 / 298
18		0,44	DCM:MeOH:NH ₃ 3:1:0,1		1,30	536	277
19		0,53	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,34	550	277
20		0,42	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,65	578	281/297

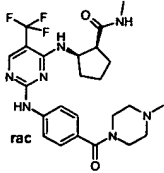
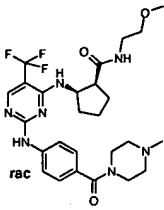
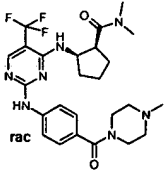
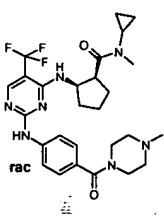
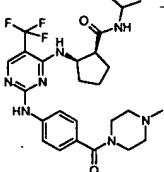
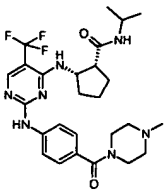
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
21		0,52	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,49	449	277
22		0,50	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,58	477	278
23		0,48	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,33	421	279
24		0,49	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,52	435	2,78
25		0,55	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1		1,47	463	277
26		0,50	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,61	475	279

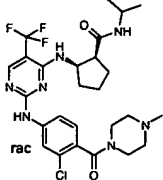
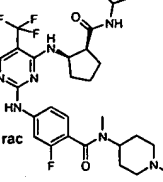
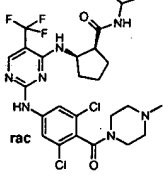
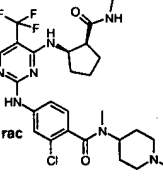
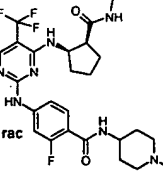
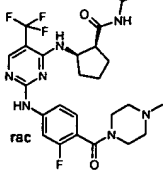
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
27		0,39	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,63	548	279
28		0,25	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1	138-141	1,49	520	278
29		0,26	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,55	534	278
30		0,30	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,54	562	279
31		0,06	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,47	562	297
32		0,25	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,30	548	276

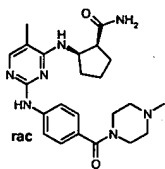
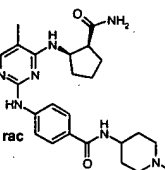
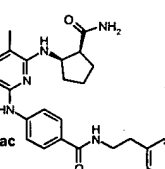
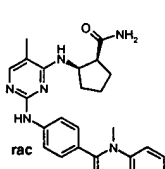
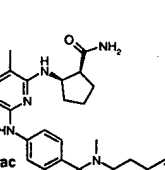
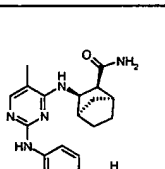
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
39		0,41	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,42	548	288
40		0,24	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1		1,43	562	287
41		0,63	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,98	559	305
42		0,39	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,36	617	277
43		0,10	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,42	534	288
44		0,26	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,47	548	298

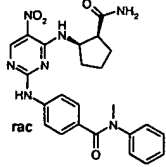
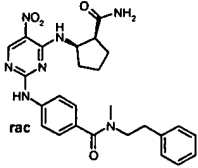
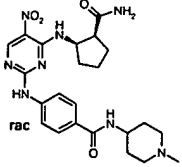
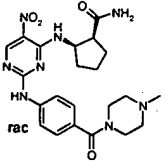
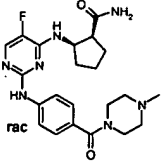
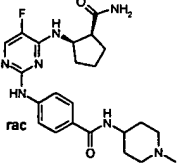
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
45		0,45	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,31	534	276
46		0,64	DCM:MeOH:N H ₃ 5:1:0,1	131- 134	1,49	564	304
47		0,53	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	123- 126	1,49	548	303
48		0,80	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,88	633	279
49		0,70	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,68	611	304
50		0,34	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		2,02	612	280

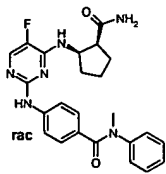
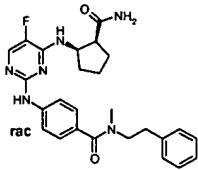
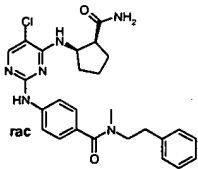
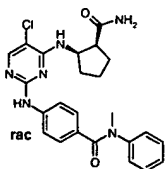
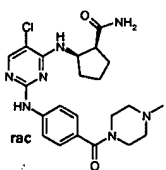
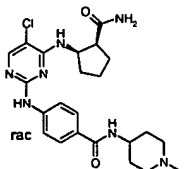
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
51	 rac	0,78	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,81	562	279
52	 rac	0,68	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1		1,30	548	279
53	 rac	0,10	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,52	520	279
54	 rac	0,16	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,30	532	280
55	 rac	0,67	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	126- 129	1,53	562	34
56	 rac				1,47	562	298

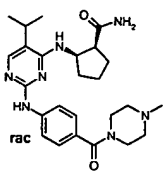
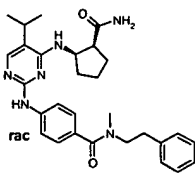
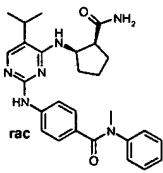
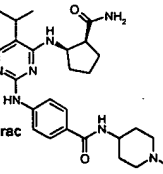
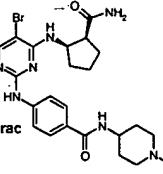
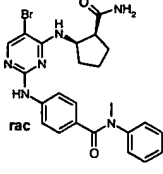
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
64		0,63	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,39	506	278
65		0,62	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1		1,48	550	279
66		0,62	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,37	520	299
67		0,64	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,30	546	276
68		0,46	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	189- 192	1,40	534	279
69		0,46	DCM:MeOH:N H ₃ 5:1:0,1		1,40	534	279

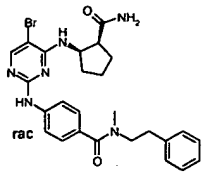
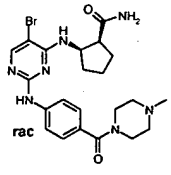
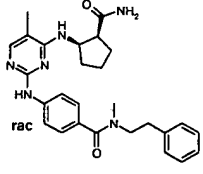
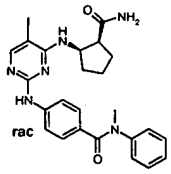
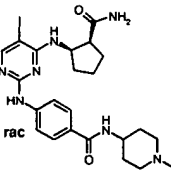
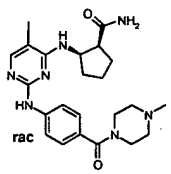
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
70		0,35	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,47	568/570 (1 Cl)	274
71		0,15	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,54	580	272/297
72		0,43	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,60	602/604 (2 Cl)	275/299
73		0,14	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,52	582/584 (1 Cl)	276/298
74		0,19	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,53	566	305
75		0,38	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,46	552	299

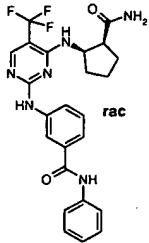
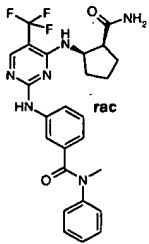
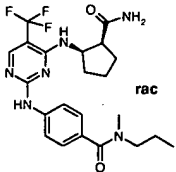
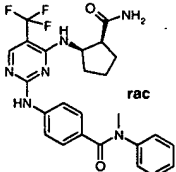
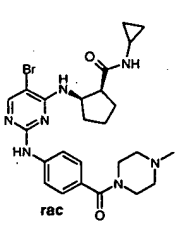
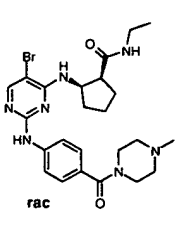
Ex. N°	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
76		0,33	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1			438	
77		0,12	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1			452	
78		0,34	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,53	459	284
79		0,69	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,40	445	258/284
80		0,75	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	213-214	1,53	473	266
81		0,39	EE:MeOH 8:2	228 a 231	1,61	421	283

Ex. N ^o	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
82		0,65	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	239- 242	1,95	476	262/38 4
83		0,74	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1	132- 134	2,06	504	258/38 3
84		0,16	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,41	483	268/38 4
85		0,47	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	222- 224	1,39	469	262/38 3
86		0,35	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1			442	
87		0,18	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1			456	

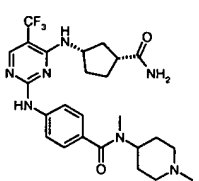
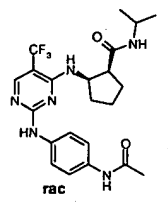
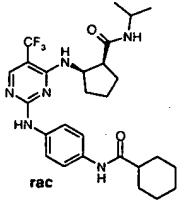
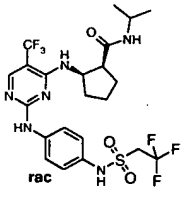
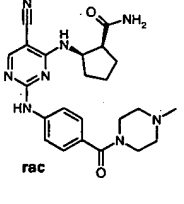
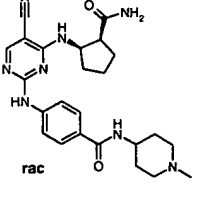
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
88		0,75	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,52	449	261
89		0,74	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,62	477	265
90		0,72	DCM:MeOH:N H ₃ 5:1:0,1		1,79	493	275
91		0,78	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,67	465	286
92		0,70	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1			458	
93		0,18	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,18	472	285

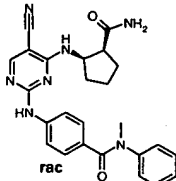
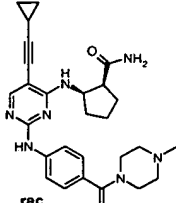
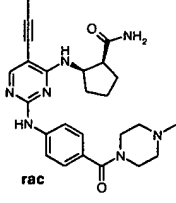
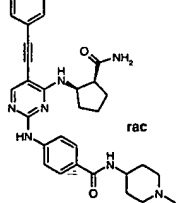
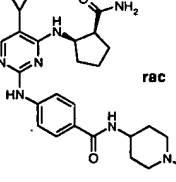
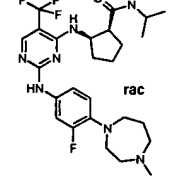
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
94		0,51	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,15	466	273
95		0,84	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,64	501	267
96		0,72	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	226- 229	1,51	473	262/28 3
97		0,17	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,20	480	285
98		0,23	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1	172- 174	1,24	516/51 8	286
99		0,60	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	144- 146	1,72	509/51 1	286

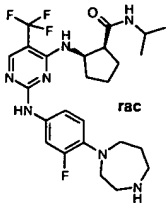
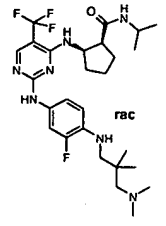
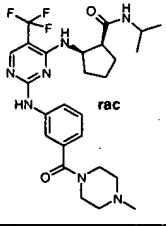
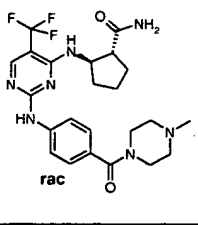
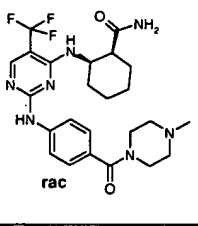
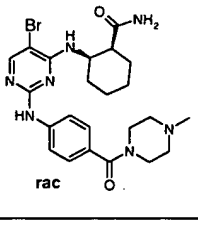
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
100		0,53	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,81	537/539	276
101		0,45	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1			502/504	
102		0,61	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,77	585	277
103		0,68	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	145-148	1,68	557	288
104		0,25	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	171-174	1,27	564	290
105		0,58	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,15	550	278

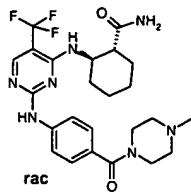
Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
10 6		0,53	EE:chex		1,96	485	268
10 7		0,35	EE		1,95	499	266
10 8		0,16	EE		1,86	465	275
10 9		0,30	EE		1,94	499	299
11 0		0,62	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1		1,33	542/54 4	279
11 1		0,64	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,30	530	278

Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel	P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
11 2	 <i>rac</i>	0,68	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	1,39	544/546	280
11 3	 <i>rac</i>	0,67	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	1,26	548/550	278
11 4	 <i>rac</i>	0,64	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	1,29	530/532	279
11 5	 <i>rac</i>	0,55	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1		516/518	
11 6	 <i>rac</i>	0,61	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	1,25	560/562	279
11 7	 <i>rac</i>	0,66	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	1,34	566/568	279

Ex. N°	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
130		0,10	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	211 (Zers,)		520	270
131		0,70	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1			465	278
132			DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	0,83		533	242/282
133		0,62	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1			569	274
134		0,33	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1		1,28	449	319
135		0,08	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,37	463	322

Ex. N°	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
13 6		0,68	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,91	456	323
13 7		0,37	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1	151- 154	1,35	488	297
13 8		0,32	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1	167- 169	1,15	462	291
13 9		0,19	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1	156- 158		538	
14 0					1,20	478	286
14 1		0,16	DCM:MeOH:NH ₃ 3 9:1:0,1		1,38	538	280

Ex. Nº	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
14 2	 <i>rac</i>	0,65	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,52	524	280
14 3	 <i>rac</i>	0,66	DCM:MeOH:NH ₃ 9:1:0,1		1,51	554	275
14 4	 <i>rac</i>	0,58	DCM:MeOH:NH ₃ 3 9:1:0,1		1,57	534	268
14 5	 <i>rac</i>	0,47	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,24	492	276
14 6	 <i>rac</i>	0,61	DCM:MeOH:NH ₃ 5:1:0,1		1,43	506	277
14 7	 <i>rac</i>	0,58	DCM:MeOH:NH ₃ 3 5:1:0,1		1,21	516/518	278

Ex. N°	Estrutura	R _f / Fase móvel		P.f. [°C]	HPLC RT [min]	MS (ESI ⁺) [M+H] ⁺	UV _{máx} [nm]
14 8		0,55	DCM:MeOH:NH 3 5:1:0,1		1,22	506	275

Os Exemplos subseqüentes descrevem a ação biológica dos compostos de acordo com a invenção, sem limitar a invenção a estes Exemplos.

- 5 Como pôde ser mostrado por tingimento de DNA com FACS ou análises de *Cellomics Array Scan* a ele subseqüentes, a inibição de proliferação provocada pelos compostos de acordo com a invenção é promovida sobretudo por erro na agregação de cromossomas. Devido ao acúmulo de agregações com erros chega-se a uma poliploidia massiva, que pode desembocar finalmente em uma inibição de proliferação ou, até mesmo, à apoptose.
- 10 Com base em suas propriedades biológicas, os compostos da fórmula geral (1), seus isômeros e seus sais fisiologicamente compatíveis, assim como polimorfos, são adequados para o tratamento de doenças, que sejam caracterizadas pela proliferação de células excessiva ou anormal.

EXEMPLO DE ENSAIO COM QUINASE DE AURORA-B

- 15 Foi desenvolvido um ensaio de inibição de enzima radioativo, que utiliza proteína de tipo selvagem de Aurora B, humana, de N-terminal dotado com um epítipo de histidina(6) (His-), recombinante, expressa por Baculovírus, a qual é obtida e purificada a partir de células de insetos infectadas (SF21).

20 EXPRESSÃO DE PURIFICAÇÃO

- Para isso, são incubadas, por exemplo, 300 x10⁶ células SF21 em meio para células de insetos SF-900II (Invitrogen) com uma quantidade passante de solução de Baculovírus, durante 1 hora, à 27°C (agitador com frasco de Fernbach, 50 rpm). Depois disso, são adicionados 250 mL de meio
- 25 SF-900 II e agita-se durante 3 dias (100 rpm, 27°C). Três horas antes da

coleta, adiciona-se à cultura ácido okadaínico ($C_{44}H_{68}O_{13}$, Calbiochem nº 495604) (concentração final de 0,1 μ M) a fim de se estabilizar os sítios de fosforilação sobre Aurora B recombinante. As células são peletizadas por centrifugação (1.000 rpm, 5 min, 4°C), descarta-se o sobrenadante e o pélete é congelado em nitrogênio líquido. O pélete é descongelado (37°C, 5 min) e ressuspenso em tampão de lise. Para 200 mL de volume de cultura de partida, são utilizados 40 mL de tampão de lise (Tris/Cl 25 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 300 mM, imidazol 20 mM, pH 8,0, 2-mercaptoetanol 0,07% e inibidor de protease Complete de Roche Diagnostics). Depois de ciclos de congelamento / descongelamento seguidos (nitrogênio líquido para 37°C), o lisado é mantido sobre gelo durante 30 minutos, depois disso, incubado (2 h, 4°C) com esférulas lavadas com Ni-NTA (Ni-NTA Superflow Beads, 4 mL por 200 mL de cultura de partida) e enchido em uma coluna Econo-Pac (Biorad #732-1010). Cinco lavagens, em cada caso com 10 volumes de coluna de tampão de lavagem (Tris/Cl 25 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 1000 mM, imidazol 20 mM, pH 8,0, 2-mercaptoetanol 0,07% e inibidor de protease Complete de Roche Diagnostics) procedem à eluição em 8 mL (por 200 mL de cultura de partida) de tampão de eluição (Tris/Cl 25 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, $MgCl_2$ 10 mM, Brij-35 0,03%, glicerol 10%, 2-mercaptoetanol 0,07%, imidazol 400 mM). As frações de eluato reunidas são dessalinizadas por meio de uma coluna Sephadex G25 e transferidas para tampão de congelamento (Tris/Cl 50 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, EDTA 0,1 mM, Brij-35 0,03%, glicerol 10%, DTT 1 mM).

ENSAIO COM QUINASE

Substâncias de teste são previamente colocadas em uma placa de polipropileno (96 cavidades, Greiner nº655 201), a fim de se cobrir uma faixa de concentrações de 10 μ M a 0,0001 μ M. A concentração final de DMSO no ensaio é de 5%. A 10 μ L de substância de teste previamente colocados em DMSO 25% são pipetados 30 μ L de mistura de proteínas (Tris/Cl 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 25 mM, NaCl 25 mM, ATP 167 μ M, 200 ng de His-Aurora B em tampão de congelamento) e incubados 15 min, a TA. Depois disso, são adicionados 10 μ L de mistura de peptídeos (Tris/Cl 100 mM pH 7,5,

- MgCl₂ 50 mM, NaCl 50 mM, NaF 5 μ M, DTT 5 μ M, 1 μ Ci de gama-P33-ATP [Amersham], peptídeo de substrato 50 μ M [biotina-EPLERRLSLVPDS ou seus multímeros, ou biotina-EPLERRLSLVPKM ou seus multímeros, ou biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]). A reação é incubada 75 min (temperatura ambiente) e interrompida por adição de 180 μ L de ácido tricloroacético à 6,4%, e incubada durante 20 minutos sobre gelo. Uma placa de filtração de telas múltiplas (Millipore, MA(PI) NOB10), equilibra-se primeiramente com 100 μ L etanol à 70% e, depois disso, 180 μ L de ácido tricloroacético e os líquidos são removidos com um aparelho de sucção adequado.
- Depois disso, a reação de quinase interrompida é aplicada. Depois de 5 etapas de lavagem, em cada caso com 180 μ L de ácido tricloroacético à 1%, seca-se a parte inferior da placa (10-20 min, à 55°C) e são adicionados 25 μ L de coquetel de cintilação (Microscint, Packard nº 6013611). Gama-fosfato incorporado é quantificado com auxílio de um contador de cintilações líquidas Wallac 1450 Microbeta. Amostras sem substância de teste ou sem peptídeo de substrato servem como controles. Valores de IC₅₀ são determinados por meio do programa de computador Graph Pad Prism.

A ação anti-proliferativa dos compostos de acordo com a invenção é determinada no teste de proliferação em células de tumor humanas cultivadas e/ou em uma análise de ciclocelular, por exemplo, em células de tumor NCI-H460. Os compostos exibem, em ambos os métodos de teste, uma eficácia boa até muito boa, isto é, por exemplo, um valor EC₅₀ no teste de proliferação com NCI-H460 menor do que 5 μ mol/L, via de regra, menor do que 1 μ mol/L.

25 MEDIÇÃO DA INIBIÇÃO DA PROLIFERAÇÃO EM CÉLULAS DE TUMOR HUMANAS CULTIVADAS

Para a medição da proliferação em células de tumor humanas cultivadas, são cultivadas células da linhagem de células de tumor de pulmões NCI-H460 (obtidas de *American Type Culture Collection* (ATCC)) em meio RPMI 1640 (Gibco) e em soro de bezerro fetal à 10% (Gibco) e inoculadas na fase de log de crescimento. A seguir, as células NCI-H460 são introduzidas nas placas de fundo plano de 96 cavidades (Falcon) com uma

densidade de 1.000 células por cavidade em meio RPMI 1640 e incubadas durante uma noite em uma incubadora (à 37°C e CO₂ à 5%). As substâncias ativas são adicionadas em diferentes concentrações (dissolvidas em DMSO; concentração final de DMSO: 0,1%) às células. Depois de incubação de 72 horas, são adicionados, à cada cavidade, 20 µL de reagente de Azul de Alamar (AccuMed International), e as células são incubadas durante outras 5-7 h. Depois de incubação, determina-se a conversão de cor do reagente de Azul de Alamar em um espectrofotômetro de fluorescência Wallac Microbeta. Valores de EC₅₀ são calculados por meio de algoritmos *Standard Levenburg Marquard* (GraphPadPrizm).

Análise de ciclo celular são realizadas, por exemplo, por meio de análises com FACS (Classificador de Células Ativadas por Fluorescência) ou por meio de *Cellomics Array Scan* (Análise CellCycle).

ANÁLISES COM FACS

Iodeto de propídio (PI) liga-se estequiometricamente a DNA de cadeia dupla, e é, por conseguinte, adequado para se determinar a fração de células na fase G₁, S e G₂/M do ciclo celular, com base no teor de DNA celular. Células na fase G₀ e G₁ têm um teor em DNA diplóide (2N), enquanto que células na fase G₂ ou na mitose, têm um teor em DNA de 4N DNA.

Para um tingimento com (PI), são semeadas, por exemplo, 1,75 x 10⁶ células NCI-H460 sobre um frasco de cultura de células de 75 cm², são adicionados, depois de 24 h, ou DMSO à 0,1% como controles, ou a substância em diferentes concentrações (em DMSO à 0,1%). As células são incubadas durante 42 h com a substância ou com DMSO. A seguir, as células são liberadas com tripsina e centrifugadas. O pélete de células é lavado com solução de cloreto de sódio tamponada (PBS) e as células são fixadas, a seguir, com etanol à 80%, à -20°C, durante pelo menos 2 h. Depois de uma etapa de lavagem adicional com PBS, as células são permeabilizadas com Triton-X100 (Sigma; 0,25% em PBS) durante 5 minutos, sobre gelo, e, a seguir, incubadas com uma solução de iodeto de propídio (Sigma; 10 µg/mL) e ARNase (Serva; 1 mg/mL) na proporção 9:1 durante pelo menos 20 min, no escuro.

A medição de DNA ocorre em um analisador Becton Dickinson FACS, com um laser de argônio (500 mW, emissão 488 nm), o levantamento de dados e a avaliação de dados ocorrem com o programa *DNA Cell Quest* (BD).

5 CELLOMICS ARRAY SCAN

Células NCI-H460 são semeadas em placas de fundo plano de 96 cavidades (Falcon), em meio RPMI 1640 (Gibco) com soro bovino fetal à 10% (Gibco), em uma densidade de 2.000 células por cavidade e incubadas durante uma noite, em uma incubadora (à 37°C e CO₂ à 5%). As substâncias ativas são adicionadas às células em diferentes concentrações (dissolvidas em DMSO; concentração final de DMSO: 0,1%). Depois de 42 h de incubação, o meio é removido por sucção, as células são fixadas 10 minutos com solução de formaldeído à 4% e Triton X-100 (1:200 em PBS), à temperatura ambiente e permeabilizadas imediatamente, e, a seguir, lavadas duas vezes com uma solução à 0,3% de BSA (Calbiochem). A seguir, ocorre o tingimento do DNA por adição de 50 µL/cavidade de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI; Molecular Probes) em uma concentração final de 300 nM, durante 1 h, à temperatura ambiente, no escuro. Depois disso, lava-se duas vezes de maneira cuidadosa com PBS, as placas são coldas com folhas de adesivo negras e analisadas no *Cellomics ArrayScan* por meio do programa *CellCycle BioApplication* e visualizadas e avaliadas via Spotfire.

As substâncias da presente invenção são inibidores de quinase de Aurora. Com base em suas propriedades biológicas, os novos compostos da fórmula geral (1), seus isômeros e seus sais fisiologicamente compatíveis, são adequados para o tratamento de doenças, que sejam caracterizadas por proliferação de células excessiva ou anormal.

A tais doenças pertencem, por exemplo: infecções virais (por exemplo, HIV e Sarcoma de Kaposi), doenças inflamatórias e auto-imunes (por exemplo, colite, artrite, Doença de Alzheimer, glomerulonefrite e cicatrização de ferimentos), infecções bacterianas, fúngicas e/ou parasitárias, leucemias, linfoma e tumores sólidos (por exemplo, carcinomas e sarcomas), doenças de pele (por exemplo, psoríase), doenças que se baseiem em hi-

perplasia, que sejam caracterizadas por um aumento no número de células (por exemplo, fibroblastos, hepatócitos, células ósseas ou de medula óssea, cartilagem ou células musculares lisas ou células epiteliais (por exemplo, hiperplasia endometrial)); doenças ósseas e doenças cardiovasculares (por exemplo, restenose e hipertrofia).

Por exemplo, podem ser tratadas as seguintes doenças de câncer com os compostos de acordo com a invenção, sem se estar a elas limitado: tumores do cérebro, tais como, por exemplo, neurinoma acústico, astrocitomas, astrocitomas pilocíticos, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplasmático, astrocitoma gemistocitário, astrocitoma anaplástico e glioblastomas, linfomas cerebrais, metástases cerebrais, tumor de hipófise, tais como prolactinoma, tumor produtor de HGH (hormônio de crescimento humano) e tumor produtor de ACTH (hormônio adrenocorticotrópico), crânio-faringeomas, meduloblastomas, meningeomas e oligodendrogliomas; tumores de nervos (neoplasmas), tais como, por exemplos, tumores do sistema nervoso vegetativo, neuroblastoma simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) e tumor *glomus-caroticum*, tumores no sistema nervoso periférico, tais como neuroma de amputação, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, schwannoma) e schwannoma maligno, assim como tumores no sistema nervoso central, como tumores do cérebro e da medula espinhal; tumores do intestino, tais como, por exemplo, carcinoma do reto, carcinoma de cólon, carcinoma anal, tumores do intestino delgado e tumores do duodeno; tumores de pálpebra, tais como, basalioma ou carcinoma de células basais; câncer de pâncreas ou carcinoma de pâncreas; câncer de bexiga ou carcinoma de bexiga; câncer de pulmão (carcinoma bronquial), tais como, por exemplo, carcinomas bronquiais de células pequenas (carcinomas de células de Hafer) e carcinomas bronquiais de células não pequenas, tais como carcinomas do epitélio escamoso queratinizado, adenocarcinomas e carcinomas bronquiais de células grandes; câncer de seio, tais como, por exemplo, carcinoma de mama, tais como carcinoma infiltrante dúcteis, carcinoma colóide, carcinoma invasivo lobular, carcinoma tubular, carcinoma adenocístico e carcinoma papilar; Linfomas não Hodgkin

(NHL), tais como, por exemplo, Linfoma de Burkitt, Linfomas não Hodgkin de baixa malignidade (NHL) e *Mucosis fungoides*; câncer de útero ou carcinoma de endométrio ou carcinoma de *corpus*; síndrome de CUP (câncer de primário desconhecido); câncer ovário ou carcinoma ovariano, tais como câncer mucinoso, endometrial ou seroso; câncer de vesícula biliar; câncer de ducto biliar, tal como Tumor de Klatskin; câncer de testículos, tais como, por exemplo, seminomas e não seminomas; linfoma (linfossarcoma), tal como, por exemplo, linfoma maligno, Morbus Hodgkin, Linfomas não Hodgkin (NHL), tais como leucemia linfática crônica, leucemia de células capilares, imunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiplo), imunoblastoma, Linfoma de Burkitt, *Mycosis fungoides* de zonas T, linfoblastoma anaplástico de células grandes e linfoblastoma; câncer de laringe, tal como, por exemplo, tumores de corda vocal, tumores de laringe supraglóticos, glóticos e subglóticos; câncer ósseo, tal como, por exemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixóide, osteoma, osteoma osteóide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrossarcoma, osteosarcoma, Sarcoma de Ewing, retículo-sarcoma, plasmocitoma, tumor de células gigantes, displasia fibrosa, cistos ósseos juvenis e cistos ósseos aneurismáticos; tumores da cabeça a pescoço, tais como, por exemplo, tumores dos lábios, língua, assoalho da boca, cavidade bucal, gengivas, palatos, glândulas salivares, faringe, cavidades nasais, cavidades para-nasais, laringe e ouvido médio; câncer de fígado, tal como, por exemplo, o carcinoma de célula hepática ou carcinoma hepato-celular (HCC); leucemias, tais como, por exemplo, leucemias agudas, tais como leucemia linfática / linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielóide aguda (AML); leucemias crônicas, tais como leucemia linfática crônica (CLL), leucemia mielóide crônica (CML); câncer de estômago ou carcinoma de estômago, tal como, por exemplo, adenocarcinoma papilar, tubular ou mucinoso, carcinoma de Células de Células de Siegelring, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequenas e carcinoma indiferenciado; melanomas, tais como, por exemplo, melanoma que se espalha superficialmente, nodoso, lentigo-maligno e acral-lentiginoso; câncer de rim, tal como, por exemplo, carcinoma de células renais ou hipernefoma

ou Tumor de Grawitz; câncer do esôfago ou carcinoma de esôfago; câncer de pênis; câncer de próstata; câncer de faringe ou carcinomas de faringe, tais como, por exemplo, carcinomas de nasofaringe, carcinomas de orofaringe

- 5 e carcinomas de hipofaringe; retinoblastoma, tal como, por exemplo, câncer de vagina ou carcinoma vaginal; carcinomas de epitélio escamoso queratinizado, adenocarcinomas, carcinomas *in situ*, melanomas e sarcomas malignos; carcinomas de glândula tireóide, tal como, por exemplo, carcinoma de glândula tireóide papilar, folicular e medular, assim como, carcinomas anaplásticos;
- 10 espinalioma, carcinoma de células espinhosas e carcinoma de epitélio escamoso queratinizado da pele; timomas, câncer de uretra e câncer de vulva.

- Os novos compostos podem ser utilizados para a prevenção, tratamento de curto e longo prazos das doenças previamente mencionadas,
- 15 eventualmente também em combinação com radioterapia ou com outros compostos do "estado da técnica", tais como, por exemplo, substâncias citostáticas ou citotóxicas, inibidores da proliferação de células, substâncias anti-angiogênicas, esteróides ou anticorpos.

- Os compostos da fórmula geral (1) podem ser empregadas isoladamente ou em combinação com outras substâncias ativas de acordo com
- 20 a invenção, eventualmente também em combinação com outras substâncias farmacologicamente ativas.

- Agentes quimioterápicos, que podem ser administrados com os compostos de acordo com a invenção, englobam, sem a eles estar limitado,
- 25 hormônios, análogos de hormônios e anti-hormônios (por exemplo, tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproteron, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona, octreotida), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas e antagonistas de LHRH
 - 30 (por exemplo, acetato de goserelina, luprolida), inibidores de fatores de crescimento (fatores de crescimento, tais como, por exemplo, "fator de cresci-

mento derivado de plaquetas" e "fator de crescimento de hepatócitos", inibidores são, por exemplo, anticorpos de "fator de crescimento", anticorpos de "receptor de fator de crescimento" e inibidores de tirosinaquinase, tais como, por exemplo, gefitinib, imatinib, lapatinib e trastuzumab); antimetabólitos (por exemplo, antifolatos, tais como metotrexat, raltitrexed, análogos de pirimidina, tais como 5-fluorouracila, capecitabina e gemcitabina, análogos de purina e de adenosina, tais como mercaptopurina, tioguanina, cladribina e pentostatina, citarabina, fludarabina); antibióticos antitumor (por exemplo, antraciclina, tais como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platina (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina); agentes de alquilação (por exemplo, estramustina, mecloretamina, melfalan, clorambucil, busulfan, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosouréias, tais como, por exemplo, carmustina e lomustina, tiotepa); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides de vinca, tais como, por exemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina e vincristina; e taxanos, tais como paclitaxel, docetaxel); inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas, tais como, por exemplo, etoposida e etopofós, teniposida, amsacrina, topotecan, irinotecan, mitoxantrona) e diferentes quimioterápicos, tais como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, alfa-interferona, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotan, pamidronato e porfimer.

Formas de utilização adequada são, por exemplo, comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções e especialmente soluções para injeção (s.c., i.v., i.m.) e infusão a sucros, emulsões ou pós dispersáveis. Nesse caso, a fração do(s) composto(s) farmacologicamente eficaz(es) deve se situar, em cada caso, na faixa de 0,1 a 90% em peso, de preferência, de 0,5 a 50% em peso da composição total, isto é, em quantidades que sejam suficientes para se alcançar a faixa de dosagens indicadas abaixo. As doses mencionadas, caso necessário, podem ser dadas muitas vezes ao dia.

Comprimidos correspondentes podem ser obtidos, por exemplo, por mistura do ou das substâncias ativas com auxiliares conhecidos, por exemplo, agentes diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, fosfato de

cálcio ou lactose, agentes explosivos, tais como amido de milho ou ácido algínico, aglutinantes, tais como amido ou gelatinas, agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio ou talco, e/ou agentes para se conseguir o efeito de liberação controlada, tais como carboximetilcelulose, acetato ftalato de celulose ou acetato de polivinila. Os comprimidos podem consistir também em mais do que uma camada.

De maneira correspondente, podem ser preparadas drágeas por revestimento de núcleos preparados de maneira análoga aos comprimidos, com agentes usualmente utilizados no revestimento de drágeas, por exemplo, colidona ou goma-laca, goma arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para se conseguir um efeito de liberação controlada ou para se evitar incompatibilidades, o núcleo pode consistir em mais do que uma camada. Do mesmo modo, o envoltório da drágea pode consistir em mais do que uma camada para se conseguir um efeito de liberação controlada, sendo que podem ser utilizados os auxiliares mencionados acima no caso dos comprimidos.

Sucos das substâncias ativas ou combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção podem conter adicionalmente ainda um agente adoçante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina ou açúcar, assim como um agente aperfeiçoador do sabor, por exemplo, aromatizantes, tais como vanilina ou extrato de laranja. Eles podem conter, além disso, agentes auxiliares de suspensão ou agentes espessantes, tais como carboximetilcelulose de sódio, agentes reticulantes, por exemplo, produtos de consensação de álcoois graxos com óxido de etileno, ou materiais de proteção, tais como p-hidroxibenzoatos.

Soluções para injeção e infusão são preparadas de maneira usual, por exemplo, sob adição de agentes isotônicos, agentes conservantes, tais como p-hidróxi-benzoatos ou estabilizadores, tais como sais de metais alcalinos do ácido etilenodiaminotetraacético, eventualmente sob utilização de agentes emulsificantes e/ou agentes dispersantes, sendo que, por exemplo, no caso da utilização de água como agente de diluição, eventualmente, podem ser utilizados solventes orgânicos como promotores de dissolução ou

solventes auxiliares, e acondicionadas em frascos de injeção ou ampolas ou frascos de infusão.

As cápsulas contendo uma ou mais substâncias ativas ou combinações de substâncias ativas podem ser preparadas, por exemplo, misturando-se as substâncias ativas com veículos inertes, tais como lactose ou sorbitol, e encapsulando-se em cápsulas de gelatina.

Supositórios adequados podem ser preparados, por exemplo, por mistura com veículos previstos para isto, tais como gorduras neutras ou polietileno glicol ou seus derivados.

10 Como auxiliares, sejam mencionados, por exemplo, água, solventes orgânicos farmaceuticamente compatíveis, tais como parafinas (por exemplo, frações de petróleo), óleos de origem vegetal (por exemplo, óleo de amendoim ou de gergelim), álcoois mono- ou polifuncionais (por exemplo, etanol ou glicerina), cargas, tais como, por exemplo, farinhas de minérios
15 naturais (por exemplo, caulins, argilas, talco, giz), farinhas de minérios sintéticos (por exemplo, ácido silício altamente disperso e silicatos), açúcares (por exemplo, açúcar bruto, lactose e açúcar de uva), agentes emulsificantes (por exemplo, lignina, licores de sulfito, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e agentes deslizantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco,
20 ácido esteárico e laurilsulfato de sódio).

A aplicação ocorre de maneira usual, de preferência, de maneira oral ou transdérmica, especialmente, de preferência, de maneira oral. No caso da utilização oral, os comprimidos podem conter, obviamente, além das mencionadas cargas, também aditivos, tais como, por exemplo, citrato de
25 sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcico em conjunto com diferentes agregados, tais como amidos, de preferência amido de batata, gelatinas e similares. Além disso, podem ser utilizados em conjunto agentes deslizantes, tais estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco, para a formação de comprimidos. No caso de suspensões aquosa, as substâncias ativas, além
30 dos auxiliares mencionados acima, podem ser misturadas com diferentes aperfeiçoadores de sabor ou corantes.

Para o caso da aplicação parenteral, podem ser empregadas

soluções das substâncias ativas, sob utilização de veículos líquidos adequados.

A dosagem para a aplicação intravenosa, se situa em 1 a 1.000 mg por hora, de preferência, entre 5 a 500 mg por hora.

5 Entretanto, pode ser eventualmente necessário se desviar das quantidades mencionadas, e, de fato, em função do peso do corpo ou do tipo da via de aplicação, do comportamento individual em face do medicamento, do tipo de sua formulação e do instante de tempo ou intervalo em relação ao qual a administração ocorre. Assim, pode ser suficiente, em alguns casos, se obter bons resultados com menos do que a quantidade mínima previamente mencionada, enquanto que, em outros casos, os limites acima mencionados têm que ser ultrapassados. No caso da aplicação de quantidades maiores, podem ser aconselhável dividir esta em mais do que uma porção individual durante o dia.

15 Os Exemplos de Formulação seguintes ilustram a presente invenção, sem, contudo, limitá-la em sua abrangência.

EXEMPLOS DE FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

<u>A) Comprimidos</u>		<u>por Comprimido</u>
Substância ativa de acordo		
20	com a fórmula (1)	100 mg
	Lactose	140 mg
	Amido de milho	240 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnésio	5 mg
25		500 mg

A substância ativa finamente moída, lactose e uma parte do amido de milho são misturados um com os outros. A mistura é peneirada, depois disso, umidece-se com uma solução de polivinilpirrolidona em água, amassa-se, granula-se à úmido e seca-se. O granulado, o restante do amido de milho e o estearato de magnésio são peneirados e misturados uns com os outros. A mistura é comprimida para formar comprimidos de forma e tamanho adequados.

B) Comprimidos por Comprimido

	Substância ativa de acordo	
	com a fórmula (1)	80 mg
	Lactose	55 mg
5	Amido de milho	190 mg
	Celulose microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetilamido de sódio	23 mg
	Estearato de magnésio	2 mg
10		400 mg

- A substância ativa finamente moída, uma parte do amido de milho, lactose, celulose microcristalina e polivinilpirrolidona são misturados um com os outros, a mistura é peneirada e processada com o restante do amido de milho e água para formar um granulado, o qual é secado e peneirado.
- 15 Para tal, adiciona-se o carboximetilamido de sódio e o estearato de magnésio, mistura-se e comprime-se a mistura para formar comprimidos de tamanho adequado.

C) Solução de ampola

	Substância ativa de acordo	
20	com a fórmula (1)	50 mg
	Cloreto de sódio	50 mg
	Água para injeção	5 ml

- A substância ativa é dissolvida em água, em pH próprio ou, eventualmente, em pH 5,5 a 6,5 e misturada com cloreto de sódio como agente isotônico. A solução obtida, é filtrada de maneira livre de pirógeno e o filtrado é acondicionado em ampolas, sob condições assépticas, as quais são,
- 25 a seguir, esterilizadas e vedadas por fusão. As ampolas contêm 5 mg, 25 mg e 50 mg de substância ativa.

LISTA DE REFERÊNCIAS

- 30 Adams,R.R., Wheatley,S.P., Gouldsworthy,A.M., Kandels-Lewis,S.E., Carmena,M., Smythe,C., Gerloff,D.L. e Earnshaw,W.C. (2000). INCENP binds the Aurora-related kinase AIRK2 and is required to target it to

chromosomes, the central spindle and cleavage furrow. *Curr. Biol.* 10, 1075-1078.

Andrews,P.D., Knatko,E., Moore,W.J. e Swedlow,J.R. (2003). Mitotic mechanics: the auroras come into view. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15, 672-683.

Bayliss,R., Sardon,T., Vernos,I. e Conti,E. (2003). Structural basis of Aurora-A activation by TPX2 at the mitotic spindle. *Mol. Cell* 12, 851-862.

Bischoff,J.R., Anderson,L., Zhu,Y., Mossie,K., Ng,L., Souza,B., Schryver,B., Flanagan,P., Clairvoyant,F., Ginther,C., Chan,C.S., Novotny,M., Slamon,D.J. e Plowman,G.D. (1998). A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *EMBO J.* 17, 3052-3065.

Bishop,J.D. e Schumacher,J.M. (2002). Phosphorylation of the carboxyl terminus of inner centromere protein (INCENP) by the Aurora B Kinase stimulates Aurora B kinase activity. *J. Biol. Chem.* 277, 27577-27580.

Bolton,M.A., Lan,W., Powers,S.E., McClelland,M.L., Kuang,J. e Stukenberg,P.T. (2002). Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation. *Mol. Biol. Cell* 13, 3064-3077.

Carmena,M. e Earnshaw,W.C. (2003). The cellular geography of aurora kinases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 842-854.

Csomos,P., Bernath,G. e Fueloep,F. (2002). A novel preparation of 2-aminocyclopentanecarboxamides. *Monatsh. Chem.*, 133(8), 1077-1084

Ditchfield,C., Johnson,V.L., Tighe,A., Ellston,R., Haworth,C., Johnson,T., Mortlock,A., Keen,N. e Taylor,S.S. (2003). Aurora B couples chromosome alignment with anaphase by targeting BubR1, Mad2, and Cenp-E to kinetochores. *J. Cell Biol.* 161, 267-280.

Eyers,P.A. e Maller,J.L. (2004). Regulation of *Xenopus* Aurora A activation by TPX2. *J. Biol. Chem.* 279, 9008-9015.

Forro,E. e Fueloep,F.(2003) Lipase-Catalyzed Enantioselective Ring Opening of Unactivated Alicyclic-Fused β -Lactams in an Organic Sol-

vent.Org. Lett. 5, 1209-1211.

Glover,D.M., Hagan,I.M. e Tavares,A.A. (1998). Polo-like kinases: a team that plays throughout mitosis. *Genes Dev.* 12, 3777-3787.

Gorbsky,G.J. (2004). Mitosis: MCAK under the aura of Aurora B.
5 *Curr. Biol.* 14, R346-R348.

Gruneberg,U., Neef,R., Honda,R., Nigg,E.A. e Barr,F.A. (2004). Relocation of Aurora B from centromeres to the central spindle at the metaphase to anaphase transition requires MKlp2. *J. Cell Biol.* 166, 167-172.

Hauf,S., Cole,R.W., LaTerra,S., Zimmer,C., Schnapp,G., Walter,R., Heckel,A., van Meel,J., Rieder,C.L. e Peters,J.M. (2003). The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint. *J. Cell Biol.* 161, 281-294.
10

Hirota,T., Kunitoku,N., Sasayama,T., Marumoto,T., Zhang,D., Nitta,M., Hatakeyama,K. e Saya,H. (2003). Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. *Cell* 114, 585-598.
15

Honda,R., Korner,R. e Nigg,E.A. (2003). Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis. *Mol. Biol. Cell* 14, 3325-3341.
20

Kaitna,S., Mendoza,M., Jantsch-Plunger,V. e Glotzer,M. (2000). Incenp and an aurora-like kinase form a complex essential for chromosome segregation and efficient completion of cytokinesis. *Curr. Biol.* 10, 1172-1181.

Katayama,H., Ota,T., Jisaki,F., Ueda,Y., Tanaka,T., Odashima,S., Suzuki,F., Terada,Y. e Tatsuka,M. (1999). Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1160-1162.
25

Keen,N. e Taylor,S. (2004). Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* 4, 927-936.

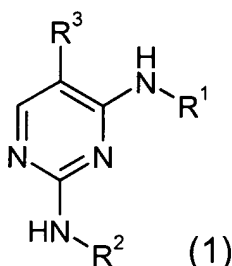
Kufer,T.A., Sillje,H.H., Korner,R., Gruss,O.J., Meraldi,P. e Nigg,E.A. (2002). Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle. *J. Cell Biol.* 158, 617-623.
30

- Lane, H.A. e Nigg, E.A. (1996). Antibody microinjection reveals an essential role for human polo-like kinase 1 (Plk1) in the functional maturation of mitotic centrosomes. *J. Cell Biol.* 135, 1701-1713.
- Li, X., Sakashita, G., Matsuzaki, H., Sugimoto, K., Kimura, K., Hanaoka, F., Taniguchi, H., Furukawa, K. e Urano, T. (2004). Direct association with inner centromere protein (INCENP) activates the novel chromosomal passenger protein, Aurora-C. *J. Biol. Chem.* 279, 47201-47211.
- Mayer, T.U., Kapoor, T.M., Haggarty, S.J., King, R.W., Schreiber, S.L. e Mitchison, T.J. (1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science* 286, 971-974.
- Meraldi, P., Honda, R. e Nigg, E.A. (2004). Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 14, 29-36.
- Murata-Hori, M. e Wang, Y.L. (2002). The kinase activity of aurora B is required for kinetochore-microtubule interactions during mitosis. *Curr. Biol.* 12, 894-899.
- Nigg, E.A. (2001). Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32.
- Nishio, K., Ishida, T., Arioka, H., Kurokawa, H., Fukuoka, K., Nomoto, T., Fukumoto, H., Yokote, H. e Saijo, N. (1996). Antitumor effects of butyrolactone I, a selective cdc2 kinase inhibitor, on human lung cancer cell lines. *Anticancer Res.* 16, 3387-3395.
- Nurse, P. (1990). Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344, 503-508.
- Ota, T., Suto, S., Katayama, H., Han, Z.B., Suzuki, F., Maeda, M., Tanino, M., Terada, Y. e Tatsuka, M. (2002). Increased mitotic phosphorylation of histone H3 attributable to AIM-1/Aurora-B overexpression contributes to chromosome number instability. *Cancer Res.* 62, 5168-5177.
- Qian, Y.W., Erikson, E., Taieb, F.E. e Maller, J.L. (2001). The polo-like kinase Plx1 is required for activation of the phosphatase Cdc25C and cyclin B-Cdc2 in *Xenopus* oocytes. *Mol. Biol. Cell* 12, 1791-1799.
- Sasai, K., Katayama, H., Stenoien, D.L., Fujii, S., Honda, R., Kimu-

- ra,M., Okano,Y., Tatsuka,M., Suzuki,F., Nigg,E.A., Earnshaw,W.C., Brinkley,W.R. e Sen,S. (2004). Aurora-C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora-B kinase function in mitotic cells. *Cell Motil. Cytoskeleton* 59, 249-263.
- 5 Satinover,D.L., Leach,C.A., Stukenberg,P.T. e Brautigan,D.L. (2004). Activation of Aurora-A kinase by protein phosphatase inhibitor-2, a bifunctional signaling protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 8625-8630.
- Schiff,P.B. e Horwitz,S.B. (1980). Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 77, 1561-1565.
- 10 Vigneron,S., Prieto,S., Bernis,C., Labbe,J.C., Castro,A. e Lorca,T. (2004). Kinetochore localization of spindle checkpoint proteins: who controls whom? *Mol. Biol. Cell* 15, 4584-4596.
- Zhou,H., Kuang,J., Zhong,L., Kuo,W.L., Gray,J.W., Sahin,A., Brinkley,B.R. e Sen,S. (1998). Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat. Genet.* 20, 189-193.
- 15

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula geral (1)



na qual

5 R^1 significa um grupo, substituído por R^5 e, eventualmente, por um ou mais R^4 , selecionado a partir do grupo consistindo em C_{3-10} cicloalquila e heterocicloalquila de 3 a 8 membros;

R^2 significa um grupo, eventualmente substituído com um ou mais R^4 , selecionado a partir do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, C_{6-15} arila e heteroarila de 5 a 12 membros;

R^3 significa um grupo selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{4-16} cicloalquilalquila e C_{7-16} arilalquila;

15 R^4 significa um grupo selecionado a partir do grupo consistindo em R^a , R^b e R^a substituído com um ou mais R^c e/ou R^b iguais ou diferentes;

R^5 significa um grupo adequado selecionado a partir do grupo consistindo em $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-N(R^f)S(O)_2R^c$, $-N(R^f)C(O)R^c$, $-N(R^f)C(O)OR^c$, e $-N(R^f)C(O)NR^cR^c$;

20 cada R^a , independentemente um do outro, é selecionado a partir do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{4-16} cicloalquilalquila, C_{6-10} arila, C_{7-16} arilalquila, heteroalquila de 2 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquilalquila de 4 a 14 membros, heteroarila de 5 a 12 membros e heteroarilalquila de 6 a 18 membros;

25 cada R^b é um grupo adequado e, em cada caso, independentemente um do outro, selecionado a partir do grupo consistindo em $=O$, $-OR^c$, C_{1-3} haloalquilóxi, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $-NR^cR^c$, halogênio, $-CF_3$,

-CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c,
 -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c,
 -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^c, -CN(R^f)NR^cR^c, -CN(OH)R^c, -CN(OH)NR^cR^c,
 -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OCN(R^f)NR^cR^c, -N(R^f)C(O)R^c,
 5 -N(R^f)C(S)R^c, -N(R^f)S(O)₂R^c, -N(R^f)C(O)OR^c, -N(R^f)C(O)NR^cR^c,
 -[N(R^f)C(O)]₂R^c, -N[C(O)]₂R^c, -N[C(O)]₂OR^c, -[N(R^f)C(O)]₂OR^c e
 -N(R^f)CN(R^f)NR^cR^c;

cada R^c, independentemente um do outro, é hidrogênio ou um
 grupo eventualmente substituído com um ou mais R^d e/ou R^e iguais ou dife-
 10 rentes, selecionado a partir do grupo consistindo em C₁₋₆alquila, C₃₋₁₀cicloalquila,
 C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila
 de 2 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquilal-
 quila de 4 a 14 membros, heteroarila de 5 a 12 membros e heteroarilalquila
 de 6 a 18 membros,

15 cada R^d, independentemente um do outro, é hidrogênio ou grupo
 eventualmente substituído com um ou mais R^e e/ou R^f iguais ou diferentes,
 selecionado a partir do grupo consistindo em C₁₋₆alquila, C₃₋₈cicloalquila,
 C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila de 2 a 6 mem-
 bros, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquilalquila de 4 a 14
 20 membros, heteroarila de 5 a 12 membros e heteroarilalquila de 6 a 18 mem-
 bros;

cada R^e é um grupo adequado e, em cada caso, independente-
 mente um do outro, selecionado a partir do grupo consistindo em =O, -OR^f,
 C₁₋₃haloalquilóxi, -OCF₃, =S, -SR^f, =NR^f, =NOR^f, -NR^fR^f, halogênio, -CF₃,
 25 -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO₂, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)₂OR^f, -S(O)NR^fR^f,
 -S(O)₂NR^fR^f, -OS(O)R^f, -OS(O)₂R^f, -OS(O)₂OR^f, -OS(O)₂NR^fR^f, -C(O)R^f,
 -C(O)OR^f, -C(O)NR^fR^f, -CN(R^g)NR^fR^f, -CN(OH)R^f, -C(NOH)NR^fR^f, -OC(O)R^f,
 -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^fR^f, -OCN(R^g)NR^fR^f, -N(R^g)C(O)R^f, -N(R^g)C(S)R^f,
 -N(R^g)S(O)₂R^f, -N(R^d)C(O)OR^f, -N(R^g)C(O)NR^fR^f, e -N(R^g)CN(R^f)NR^fR^f;

30 cada R^f, independentemente um do outro, é hidrogênio ou um
 grupo eventualmente substituído com um ou mais R^g igual ou diferente, se-
 lecionado a partir do grupo consistindo em C₁₋₆alquila, C₃₋₈cicloalquila,

C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila de 2 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquilalquila de 4 a 14 membros, heteroarila de 5 a 12 membros e heteroarilalquila 6 a 18 membros;

5 cada R⁹, independentemente um do outro, é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₄₋₁₁cicloalquilalquila, C₆₋₁₀arila, C₇₋₁₆arilalquila, heteroalquila de 2 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 8 membros, heterocicloalquila 4 a 14 membros, heteroarila de 5 a 12 membros e heteroarilalquila de 6 a 18 membros, eventualmente em forma de seus tautômeros, seus racemados, seus enantiômeros, seus diastereômeros e misturas dos mesmos,
10 assim como, eventualmente, seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis.

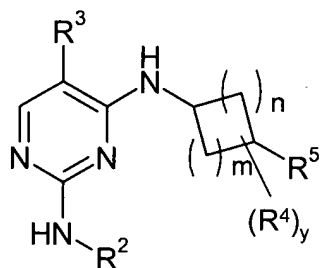
2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R³ significa um grupo selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio e C₁₋₄haloalquila.
15

3. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R³ significa -CF₃.

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo fato de que R² significa C₆₋₁₀arila ou heteroarila de 5 a 12 membros, eventualmente substituídas com um ou mais R⁴.
20

5. Compostos de acordo com a reivindicação 4, caracterizados pelo fato de que R² significa fenila, eventualmente substituída com um ou mais R⁴.

6. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a
25 fórmula geral (1A),



(1A)

na qual

n é igual a 0 ou 1, e

m é igual a 1 a 5, e

y é igual 0 até 6, e os grupos restantes são tal como anteriormente definidos.

5 7. Compostos de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo fato de que R^3 significa um grupo selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio e C_{1-4} haloalquila.

8. Compostos de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo fato de que R^3 significa $-CF_3$.

10 9. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, caracterizados pelo fato de que R^2 significa C_{6-10} arila ou heteroarila de 5 a 12 membros, eventualmente substituídas com um ou mais R^4 .

15 10. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, caracterizados pelo fato de que R^2 significa fenila, eventualmente substituída com um ou mais R^4 .

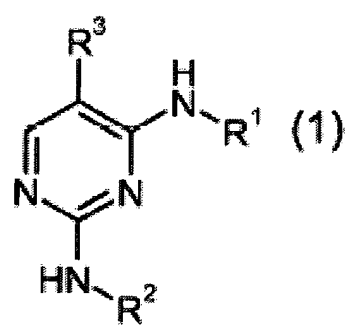
11. Compostos, ou seus sais farmacologicamente ativos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que são para uso como composições farmacêuticas.

20 12. Compostos, ou seus sais farmacologicamente ativos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que são para a preparação de uma composição farmacêutica com atividade antiproliferativa.

25 13. Preparações farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que contém, como substância ativa, um ou mais compostos de fórmula geral (1) ou (1A) como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, eventualmente em combinação com agentes auxiliares e/ou veículos usuais.

30 14. Aplicação dos compostos de fórmula geral (1) ou (1A) como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou prevenção de câncer, infecções, doenças inflamatórias e autoimunes.

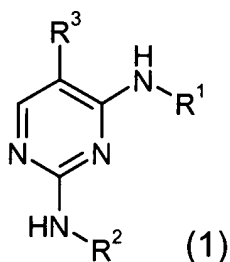
15. Preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula geral (1) ou (1A) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 10, e pelo menos uma outra substância ativa citostática ou citotóxica, diferente da fórmula (1) ou (1A), eventualmente em forma de seus tautômeros, seus racemados, seus enantiômeros, seus diastereômeros e misturas dos mesmos, assim como, eventualmente, seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis.



RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS DE 2,4-DIAMINO PIRIMIDINAS, BEM COMO SUA APLICAÇÃO E PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO AS MESMAS".

5 A presente invenção engloba compostos da fórmula geral (1)



na qual

R¹ até R³ são tal como definidos na reivindicação 1, os quais são adequados para o tratamento de doenças que sejam caracterizadas por proliferação de células excessiva ou anormal, assim como a sua aplicação para a preparação de um medicamento com as propriedades anteriormente mencionadas.

10