



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

(21) **PI0615838-2 A2**



(22) Data de Depósito: 13/09/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04 2006.01
A61K 31/519 2006.01
A61P 9/00 2006.01
A61P 29/00 2006.01
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: **5-OXO-5,8-DIHDRO-PIRIDO-PIRIMIDINAS
COMO INIBIDORES DE OFC-FMS CINASE**

(30) Prioridade Unionista: 14/09/2005 US 60/714,526

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

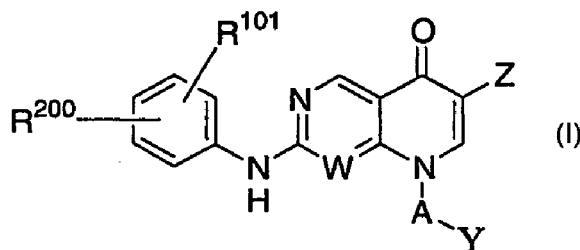
(72) Inventor(es): DANIEL HUTTA, HUI HUANG, MARK R.
PLAYER, RENEE DESJARLAIS

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006035619 de 13/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/033232 de 22/03/2007

(57) Resumo: 5-OXO-5,8-DIHDRO-PIRIDO-PIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE OFC-FMS CINASE A presente invenção refere-se a atual necessidade de inibidores de proteína tirosina cinase seletivos e potentes, fornecendo inibidores potentes de cinase c-fms. A invenção é direcionada para os novos compostos de Fórmula (1) ou um solvato, hidrato, tautômero ou sal dos mesmos farmacologicamente aceitável, em que W, A, Y, Z, R₁₀₁ e R₂₀₀ são descritas no relatório descritivo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "5-OXO-5,8-DIHIDRO-PIRIDO-PIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE OFC-FMS CINA-SE".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 O presente pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº de Série 60/714,527, depositado no dia 14 de setembro de 2005, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade e para todos os fins.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se aos novos compostos que funcionam como inibidores da proteína tirosina cinase. A família de 5-oxo-5,8-dihidro-pirido-pirimidinas exibiu propriedades farmacêuticas promissoras no passado; a Patente U.S. 4.556.709, JP 09221424 e DE 19532235 são indicativos de recentes investigações. Mais particularmente, a invenção refere-se aos novos compostos que funcionam como inibidores de c-fms cinase.

15 c-Fms é um receptor de tirosina cinase do tipo III seletivamente expresso em macrófagos e seus progenitores. O domínio Ig extracelular de c-fms liga a colônia de macrófagos estimulando o fator (M-CSF), também conhecido como fator-1 (CSF-I) estimulador da colônia. A ligação de CSF-I induz a dimerização e transfosforilação de receptor do domínio de c-fms cinase intracelular em Y723 e outros resíduos de tirosina. Uma vez fosforilada, a c-fms eficientemente fosforila diversas moléculas de sinalização citoplásmica que levam à expressão e proliferação do gene *de novo*. Espera-se que os inibidores de moléculas pequenas do sítio de cinase catalítica de c-fms evitem as respostas celulares induzidas por CSF-I.

25 Os macrófagos são uma fonte predominante de fator da necrose de tumor (TNF) e interleucina-1 (IL-1) na membrana destrutiva da artrite reumatóide. TNF e IL-1 ativam a expressão estromal de fatores hematopoiéticos incluindo CSF-I. Por sua vez, a CSF-I recruta monócitos e promove a sobrevivência do macrófago, ativação funcional, e em alguns lugares, a proliferação. Dessa forma, TNF e CSF-I interagem em um ciclo de perpetuação que leva à inflamação e destruição da junta. O receptor exclusivo para CSF-I é

30

c-fms, e a invenção descrita é um inibidor de c-fms projetado para interromper esse ciclo.

Os macrófagos são abundantes em sítios de inflamação crônica em que eles são muitas vezes a fonte mais importante de TNF, IL-1, e de outras citocinas. Além do mais, os macrófagos podem ser uma fonte importante de fatores que funcionam na remodelagem do tecido tal como ativadores de plasminogênio, metaloproteases de matriz, fator de crescimento endotelial vascular, e transformando o fator- β de crescimento. Os números de macrófagos presentes dentro dos tecidos alvo têm sido fortemente correlacionados com a gravidade da doença na artrite reumatóide (Ann Rheum Dis 53 (1994) pp 39-44), nefrite imune (Kidney Int 54 (1998) pp 143-151), e rejeição de enxerto (Transpl Int 7 Suppl 1 (1994) pp 577-579). O número de macrófagos é também elevado na placa aterosclerótica (Arch Pathol Lab Med 109 (1985) pp 445-449), no tecido adiposo na obesidade (J Clin Invest 112 (2003) pp 1796-1898), nefropatia diabética (Kidney Int 65 (2004) pp 116-128), hipertrofia cardíaca (Hypertension 25 (1999) pp 132-138), e em muitos tumores sólidos (Trends in Immunology 23 (2002) pp 549-555), particularmente câncer de mama (J. Experimental Medicine 193 (2001) pp 727-739), em que se acha que eles contribuem para o progresso da doença. Portanto, espera-se que a modulação da função do macrófago através da inibição de c-fms seja útil para tratar doenças e condições mediadas inflamatórias.

Outro exemplo da invenção é o uso de qualquer um dos compostos descritos aqui a seguir na preparação de um medicamento para tratar: artrite reumatóide, rejeição a enxerto, aterosclerose, obesidade, nefropatia diabética, hipertrofia cardíaca e doenças de tumor sólido, especialmente câncer de mama, em um sujeito com necessidade de tal tratamento.

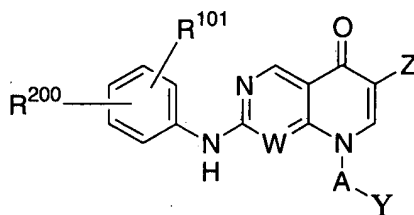
Os dados pré-clínicos sugerem que CSF-1 /FMS é um alvo terapêutico particularmente viável para artrite reumatóide. Um trabalho recente mostrou que neutralizar anticorpos para CSF-1 reduz substancialmente a gravidade da artrite induzida por colágeno em camundongos (J Leukoc Biol 68 (2000) pp 144-150). Os autores adicionalmente demonstraram que a CSF-1 recombinante exacerbou o progresso da doença nesse modelo. Dessa forma, um uso preferido para a invenção é o tratamento da artrite reuma-

tóide.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção dirige-se para a atual necessidade de inibidores de proteína tirosina cinase seletivos e potentes provendo inibidores de c-fms cinase.

A invenção está dirigida para os novos compostos de Fórmula I:



I

ou um solvato, hidrato, tautômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que W, A, Y, Z, R¹⁰¹ e R²⁰⁰ são como definido aqui a seguir.

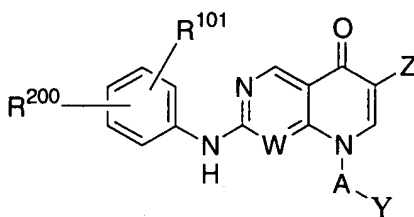
A invenção é também dirigida para um método de usar um composto de Fórmula I para inibição da atividade da proteína tirosina, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I.

A invenção é dirigida para um método de inibição da atividade de c-fms cinase em um sujeito com necessidade do mesmo que compreendendo administrar para o sujeito uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I.

A invenção é também dirigida para um método de tratar ou melhorar um distúrbio mediado por c-fms cinase em um sujeito com necessidade do mesmo compreendendo administrar para o sujeito uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção é dirigida para um composto de Fórmula I:



I

ou uma forma do mesmo, em que:

W é N ou CH;

A está ausente ou é alquila;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila, bicicloalquila, arila, alquilarila, cicloalquilarila, arilacicloalquila, ou heteroarila desde que Y não seja tiazol;

R^{101} é hidrogênio, hidroxila, metila, halogênio, $-CF_3$, ou metóxi;

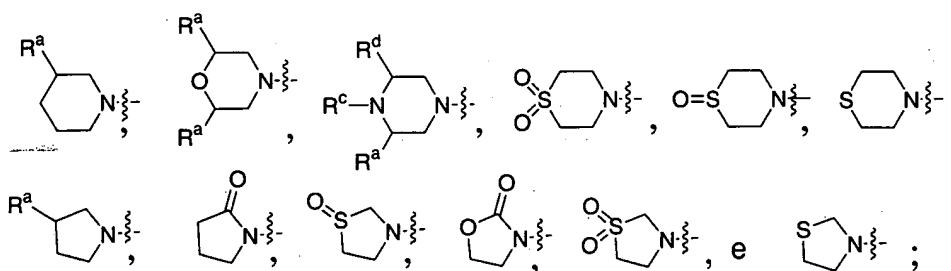
R^{200} é halogênio, alcóxi opcionalmente substituído por $-CH(OH)-CH_2-NR^{203}R^{204}$, alquila opcionalmente substituída por R^{201} , heterociclila opcionalmente substituída por uma alquila e opcionalmente substituída por um R^{202} , amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, heteroarila, ou $-R^{300}-R^{400}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^{201} é hidroxila, metila, halogênio, $-CF_3$, amino, alquilamino, dialquilamino ou metóxi;

R^{202} é alquila, $-C(O)-CH_3$, $-CH_2-C(O)-CH_3$,

$-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, ou $-CON-$ alquil- $-NR^{203}R^{204}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^{203} e R^{204} são independentemente hidrogênio, alquila, ou R^{203} e R^{204} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

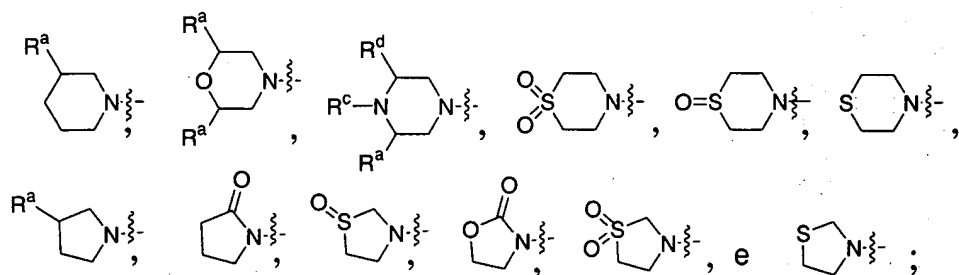
R^{300} é alquila;

R^{400} é $-NR^{403}R^{404}$, $-SO_2NR^{405}R^{406}$, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} , piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R^{202} ou pirrolidinonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

em que R^{401} é metila, $-C(O)-CH_3$, or $-CH_2-C(O)-CH_3$;

em que R^{403} e R^{404} são independentemente hidrogênio, alquila, ou R^{403} e R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecio-

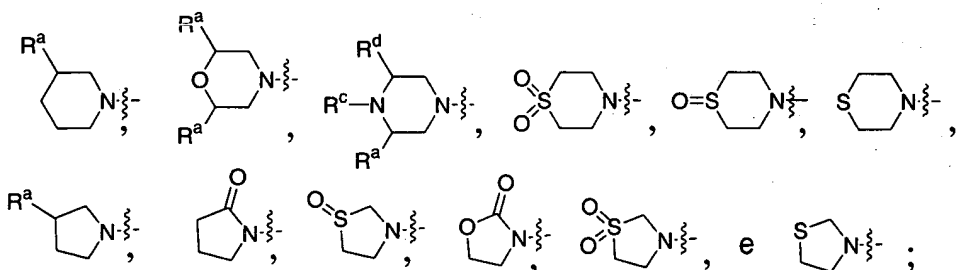
nado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

R^{405} e R^{406} são independentemente hidrogênio, alquila, ou R^{405} e

- 5 R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila; e

Z é CO_2H , CO_2 alquila, ou CONR^1R^2 ; em que R^1 é hidrogênio ou alquila; e R^2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou alcóxi.

- 10 Um exemplo da presente invenção é um composto de Fórmula I ou uma forma do mesmo, em que:

W é N ou CH;

A está ausente ou é alquila;

- 15 Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila, bicicloalquila, arila, alquilarila, cicloalquilarila, arilcicloalquila, ou heteroarila uma vez que Y não é tiazol;

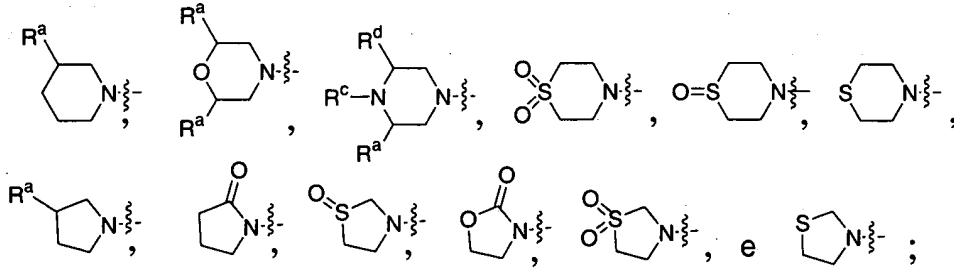
R^{101} é hidrogênio, hidroxila, metila, halogênio, $-\text{CF}_3$, ou metóxi;

- 20 R^{200} é halogênio, alcóxi opcionalmente substituído por $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{203}\text{R}^{204}$, alquila opcionalmente substituída por R^{201} , heterociclila opcionalmente substituída por uma alquila e opcionalmente substituída por um R^{202} , dialquilamino, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{203}\text{R}^{204}$, heteroarila, ou $-\text{R}^{300}-\text{R}^{400}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^{201} é hidroxila, metila, halogênio, $-\text{CF}_3$, dialquilamino ou metóxi;

R^{202} é alquila, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,

$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{203}\text{R}^{204}$, ou $-\text{CON}-\text{alquil}-\text{NR}^{203}\text{R}^{204}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;
 R^{203} e R^{204} são, independentemente, hidrogênio, alquila, ou R^{203}
 e R^{204} pode ser tomado em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



5 em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

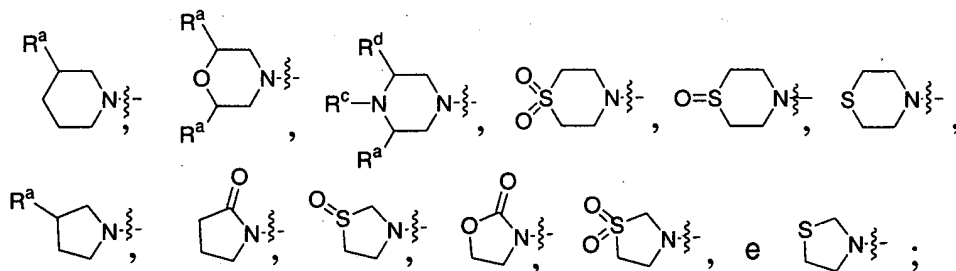
R^{300} é alquila;

R^{400} é $-\text{NR}^{403}\text{R}^{404}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{405}\text{R}^{406}$, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} , piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R^{202} ou pirrolidinonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

em que R^{401} é metila, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$;

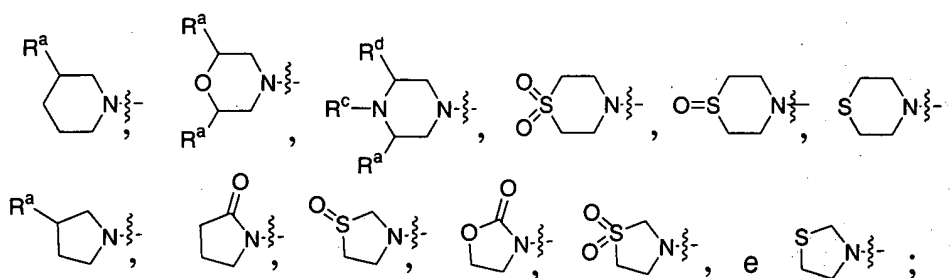
em que R^{403} e R^{404} são independentemente hidrogênio, alquila, ou R^{403} e R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:

15



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

R^{405} e R^{406} são independentemente hidrogênio, alquila, ou R^{405} e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a, R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila; e

Z é CO₂H, CO₂alquila, ou CONR¹R²; em que R¹ é hidrogênio ou alquila; e R² é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou alcóxi.

Exemplos da presente invenção incluem aqueles compostos de
 5 Fórmula I ou uma forma dos mesmos em que uma ou mais das limitações a seguir estão presentes:

W é N ou CH;

A está ausente;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila, bicicloalquila,
 10 fenila, alquilarila, cicloalquilarila, arilacicloalquila, ou heteroarila uma vez que Y não é tiazol;

R¹⁰¹ é hidrogênio, hidroxila, metila, halogênio, -CF₃, ou metóxi;

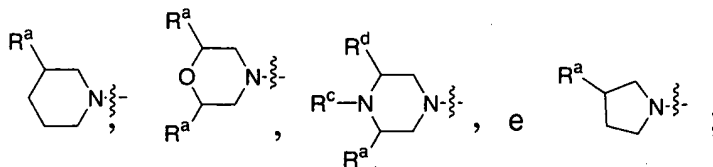
R²⁰⁰ é halogênio, C₍₁₋₄₎alcóxi opcionalmente substituído por
 -CH(OH)-CH₂-NR²⁰³R²⁰⁴,

15 C₍₁₋₄₎alquila opcionalmente substituída por R²⁰¹, heterociclila opcionalmente substituída por uma C₍₁₋₄₎alquila e opcionalmente substituída por um R²⁰², dialquilamino, -C(O)(CH₂)_nNR²⁰³R²⁰⁴, heteroarila, ou-R³⁰⁰-R⁴⁰⁰; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R²⁰¹ é hidroxila, metila, halogênio, -CF₃, dialquilamino ou metóxi;

20 R²⁰² é alquila, -C(O)-CH₃, -CH₂-C(O)-CH₃, -C(O)(CH₂)_nNR²⁰³R²⁰⁴, -C(O)N(CH₂)_nNR²⁰³R²⁰⁴; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R²⁰³ e R²⁰⁴ são independentemente hidrogênio, C₍₁₋₄₎alquila, ou R²⁰³ e R²⁰⁴ podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



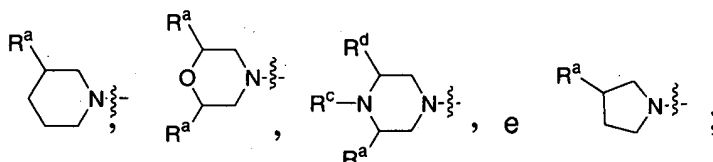
em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alcila;

R^{300} é $C_{(1-4)}$ alquila; e

- 5 R^{400} é $-NR^{403}R^{404}$, $-SO_2NR^{405}R^{406}$, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} , piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R^{202} ou pirrolidinonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

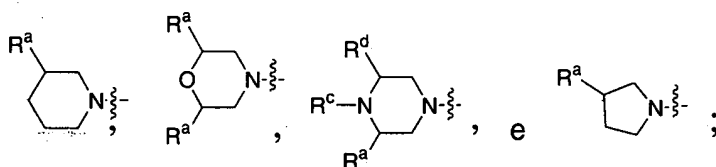
em que R^{401} é metila, $-C(O)-CH_3$, $Or-CH_2-C(O)-CH_3$;

- 10 em que R^{403} e R^{404} são independentemente hidrogênio, ou R^{403} and R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alcila;

- 15 R^{405} e R^{406} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{405} e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alcila; e

Z é CO_2 alquila, ou $CONR^1R^2$; em que R^1 é hidrogênio ou $C_{(1-4)}$ alquila; e R^2 é hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, cicloalquila, ou $C_{(1-4)}$ alcóxi.

- 20 Em outra modalidade da invenção uma ou mais das seguintes limitações estão presentes:

W é N;

A está ausente;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila ou arilcicloalquila;

- 25 R^{101} é hidrogênio;
 R^{200} é $-R^{300}-R^{400}$; e

Z é CO₂alquila, ou CONR¹R²; em que R¹ e R² são independentemente hidrogênio, ou C₍₁₋₄₎alquila.

Exemplos da presente invenção incluem aqueles compostos de Fórmula I ou uma forma dos mesmos que um ou mais das limitações a seguir estão presentes:

5

W é N;

A está ausente;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila ou arilcicloalquila;

10

R¹⁰¹ é hidroxila, metila, halogênio, -CF₃, ou metóxi;

R²⁰⁰ é piperazina opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de metila, piperidina opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de metila, morfolina ou -R³⁰⁰-R⁴⁰⁰ é metila ou etila e R⁴⁰⁰ é piperazina opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de metila; e

15

Z é CO₂alquila, ou CONR¹R²; em que R¹ é hidrogênio ou C₍₁₋₄₎alquila; e R² é hidrogênio, C₍₁₋₄₎alquila, ou cicloalquila.

Exemplos da presente invenção incluem aqueles compostos de Fórmula I ou uma forma dos mesmos em que uma ou mais das seguintes limitações estão presentes:

20

W é N;

A está ausente;

Y é um anel selecionado a partir de cicloexila, ciclopentila, biciclo[2.2.1]heptila, indanila, fenila ou 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila;

R¹⁰¹ é hidrogênio, hidroxila, metila, halogênio, -CF₃, ou metóxi;

25

R²⁰⁰ é heterocicliça (preferivelmente tetrahidrofurânica, pirrolidinila, piperidinila, 4-metil piperazin-1-ila, piperazinila, morfolinila, ou tiomorfolino), dialquilamino, -R³⁰⁰-R⁴⁰⁰, ou C₍₁₋₄₎alquila em que a dita C₍₁₋₄₎alquila é opcionalmente substituída por um ou ambos os substituintes selecionados a partir de hidroxila e dialquilamino;

30

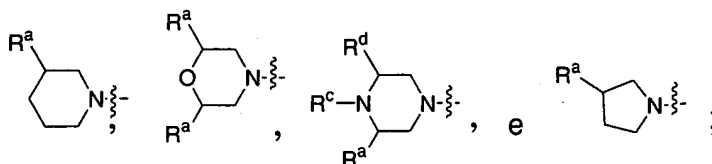
R³⁰⁰ é C₍₁₋₄₎alquila;

R⁴⁰⁰ é -NR⁴⁰³R⁴⁰⁴, -SO₂NR⁴⁰⁵R⁴⁰⁶, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R⁴⁰¹, piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R²⁰² ou pirrolidi-

nonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

em que R^{401} é metila, $-C(O)-CH_3$, ou $-CH_2-C(O)-CH_3$;

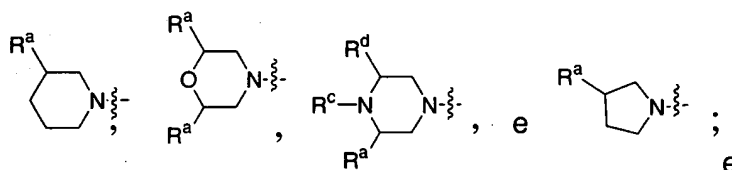
em que R^{403} e R^{404} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{403} e R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

R^{405} e R^{406} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{405} e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:

10



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

Z é CO_2 alquila, ou $CONR^1R^2$; em que R^1 é hidrogênio ou $C_{(1-4)}$ alquila; e R^2 é hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, cicloalquila, ou $C_{(1-4)}$ alcóxi.

Exemplos da presente invenção incluem aqueles compostos de Fórmula I ou uma forma dos mesmos em que uma ou mais das seguintes limitações estão presentes:

15 W é N ou CH;

A está ausente ou é alquila;

Y é um anel selecionado a partir de indan-5-ila, fenila, cicloexila, ciclopentila, biciclo[2.2.1]heptila ou adamantan-2-ila;

20 R^{101} é hidrogênio ou hidroxila;

R^{200} é flúor, alcóxi substituído por $-CH(OH)-CH_2-N(CH_3)_2$, alquila opcionalmente substituída por R^{201} , morfolinila, piperazinila opcionalmente substituído por R^{202} , 3, 5-dimetil piperazinila, piperidinila, piperidinila substituído por $-C(O)-$ alquil- $N(CH_3)_2$, $-C(O)-$ alquil-piperazinila (opcionalmente substituída em piperazinila por alquila), dimetilamino, $-C(O)N(CH_3)_2$, heteroarila, ou-

25

$R^{300}-R^{400}$,

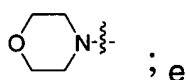
R^{201} é hidroxila ou dimetilamino;

R^{202} é- CH_3 ;

R^{300} é alquila; e

5 R^{400} é- $N(CH_3)_2$, morfolinila, $-SO_2NR^{405}R^{406}$, piperazinila opcionalmente substituída por R^{202} ou oxazolidinonila;

R^{405} e R^{406} é independentemente hidrogênio, alquila, ou R^{405} and R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar o anel a seguir:



10 Z é CO_2 alquila, ou $CONR^1R^2$; em que R^1 é hidrogênio ou alquila; e R^2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou alcóxi.

Um exemplo da presente invenção inclui compostos de Fórmula I ou uma forma dos mesmos em que:

W é N ou CH;

15 A está ausente;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila, bicicloalquila, fenila, alquilarila, cicloalquilarila, arilcicloalquila, ou heteroarila uma vez que Y não é tiazol;

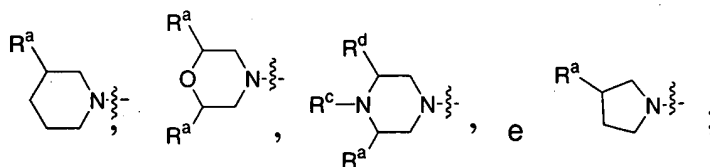
R^{101} é hidrogênio, hidroxila, metila, halogênio, $-CF_3$, ou metóxi;

20 R^{200} é halogênio, $C_{(1-4)}$ alcóxi opcionalmente substituído por $-CH(OH)-CH_2-NR^{203}R^{204}$, $C_{(1-4)}$ alquil opcionalmente substituído por R^{201} , heterociclila opcionalmente substituída por uma $C_{(1-4)}$ alquila e opcionalmente substituída por um R^{202} , dialquilamino, $-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, heteroarila, ou- $R^{300}-R^{400}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

25 R^{201} é hidroxila, metila, halogênio, $-CF_3$, dialquilamino ou metóxi;

R^{202} é alquila, $-C(O)-CH_3$, $-CH_2-C(O)-CH_3$, $-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, $-C(O)N(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

30 R^{203} e R^{204} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{203} e R^{204} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



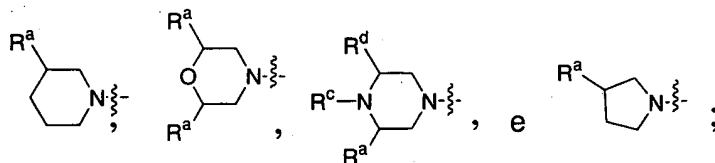
em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

R^{300} é $C_{(1-4)}$ alquila; e

- 5 R^{400} é $-NR^{403}R^{404}$, $-SO_2NR^{405}R^{406}$, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} , piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R^{202} ou pirrolidinonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

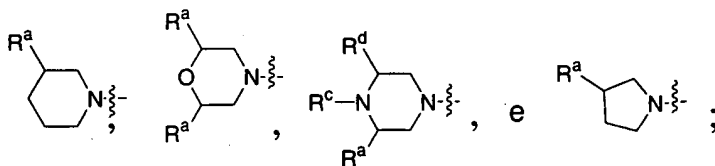
em que R^{401} é metila, $-C(O)-CH_3$, ou $-CH_2-C(O)-CH_3$;

- 10 em que R^{403} e R^{404} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{403} e R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

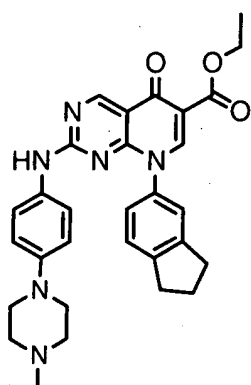
- 15 R^{405} e R^{406} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{405} e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



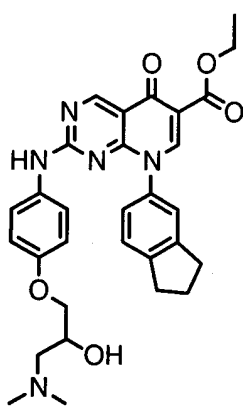
em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila; e

Z é CO_2H .

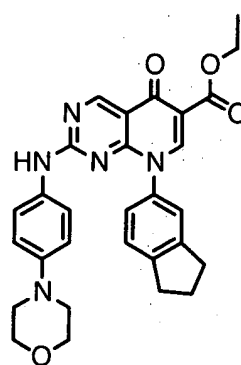
Um exemplo da presente invenção é um composto de Fórmula I selecionado a partir do grupo que consiste em:



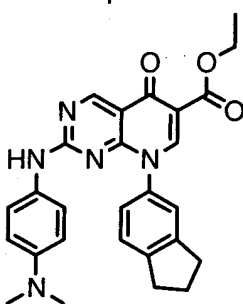
Cpd 1



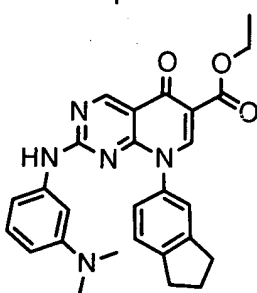
Cpd 2



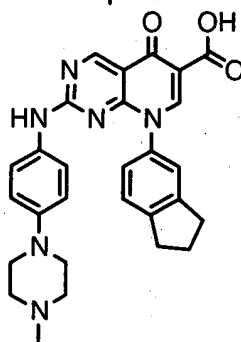
Cpd 3



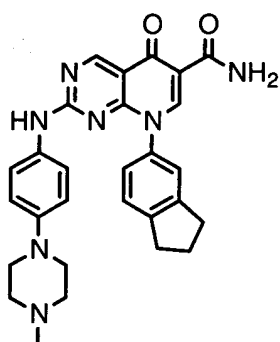
Cpd 4



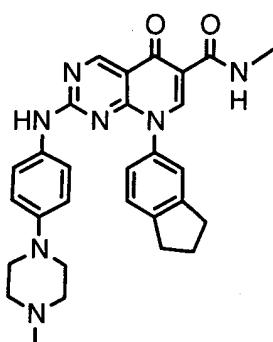
Cpd 5



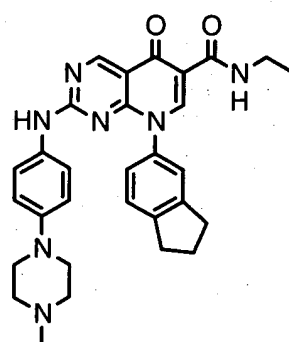
Cpd 6



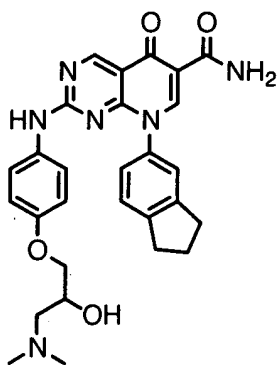
Cpd 7



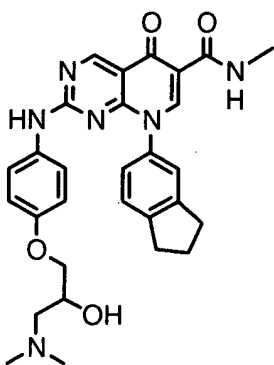
Cpd 8



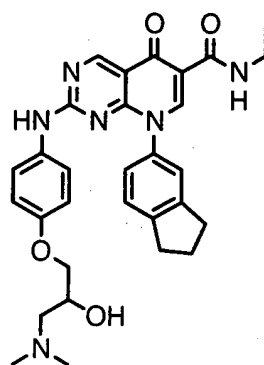
Cpd 9



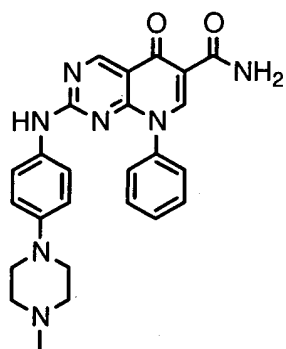
Cpd 10



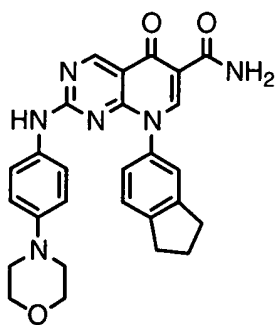
Cpd 11



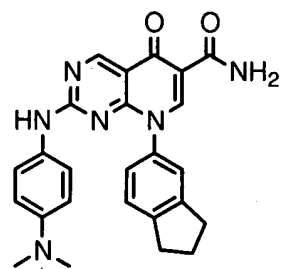
Cpd 12



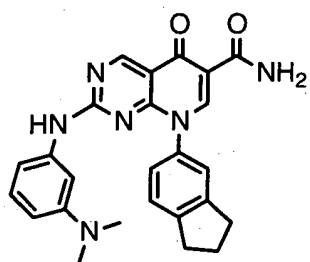
Cpd 13



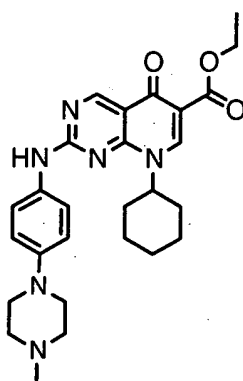
Cpd 14



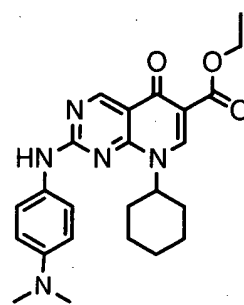
Cpd 15



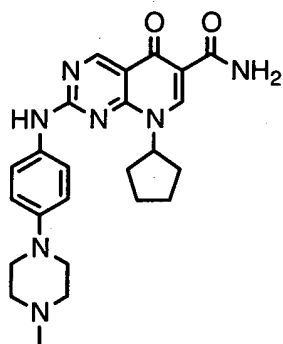
Cpd 16



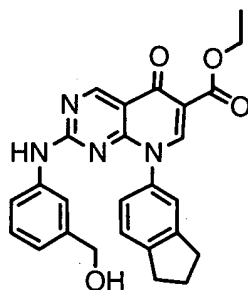
Cpd 17



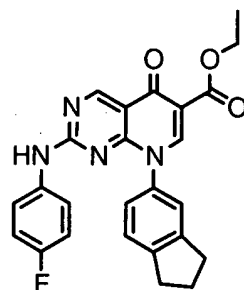
Cpd 18



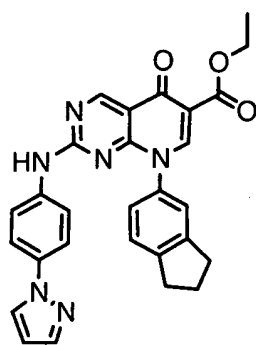
Cpd 19



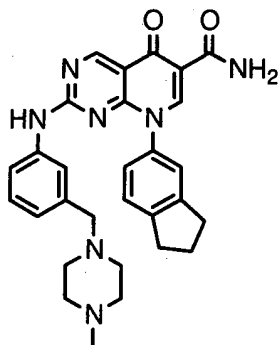
Cpd 20



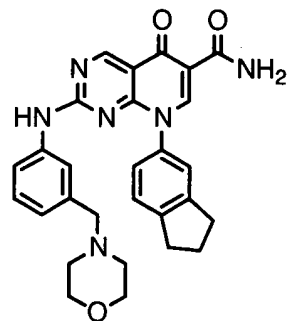
Cpd 21



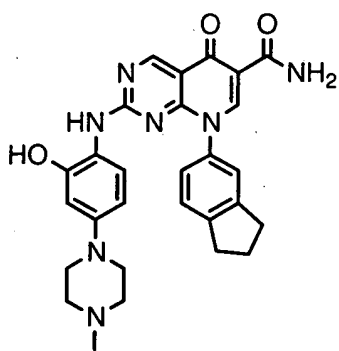
Cpd 22



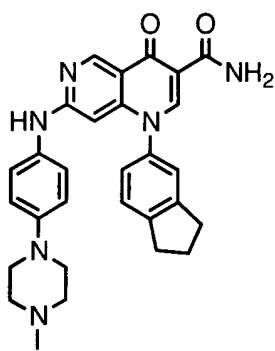
Cpd 23



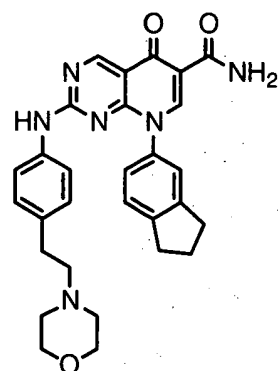
Cpd 24



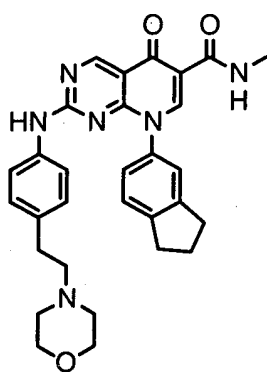
Cpd 25



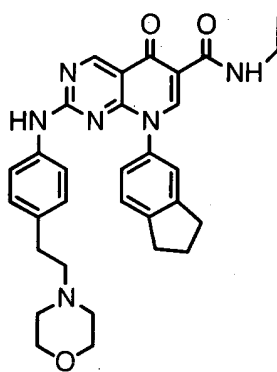
Cpd 26



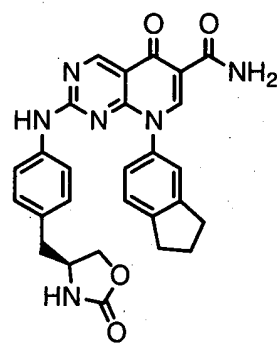
Cpd 27



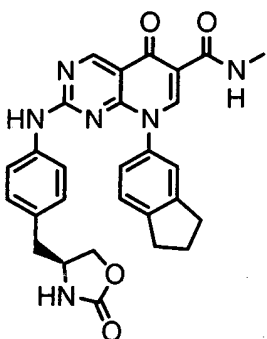
Cpd 28



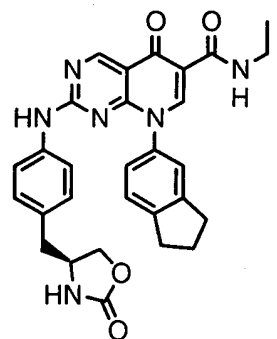
Cpd 29



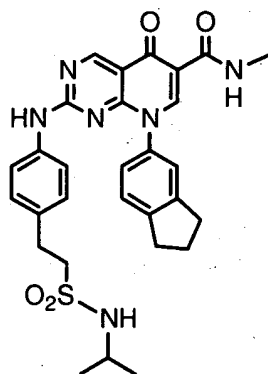
Cpd 30



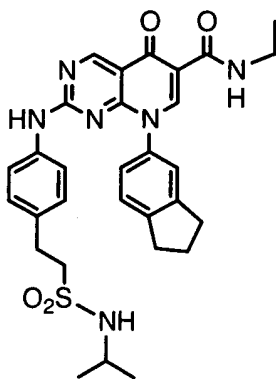
Cpd 31



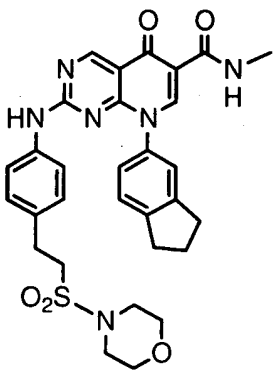
Cpd 32



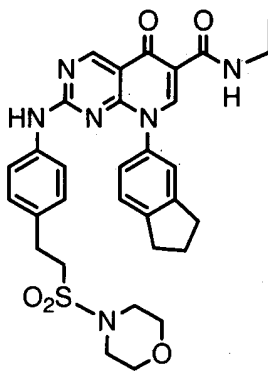
Cpd 33



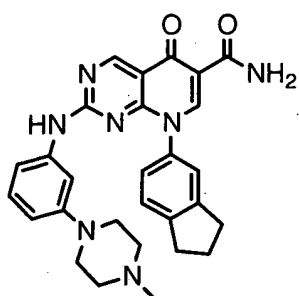
Cpd 34



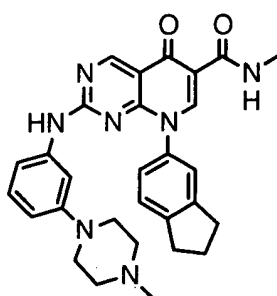
Cpd 35



Cpd 36



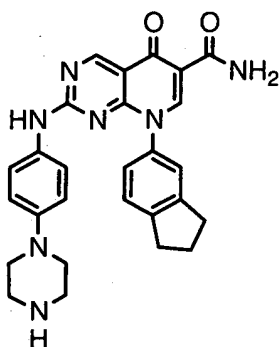
Cpd 37



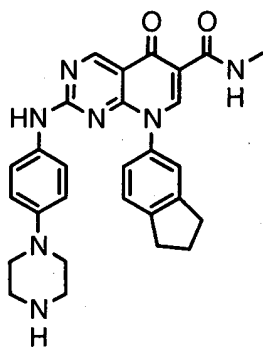
Cpd 38



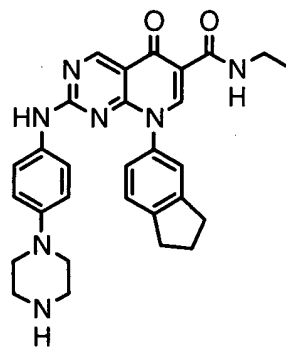
Cpd 39



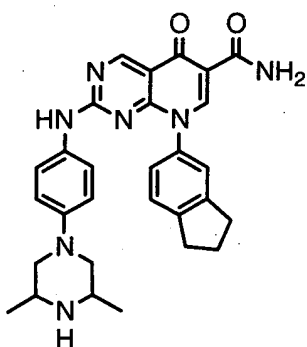
Cpd 40



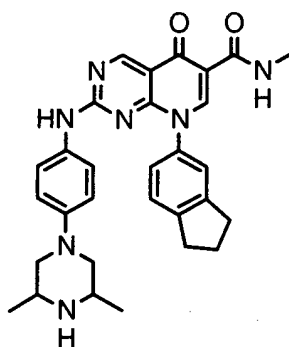
Cpd 41



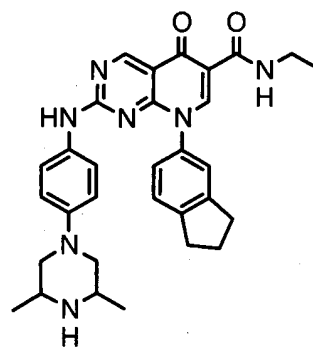
Cpd 42



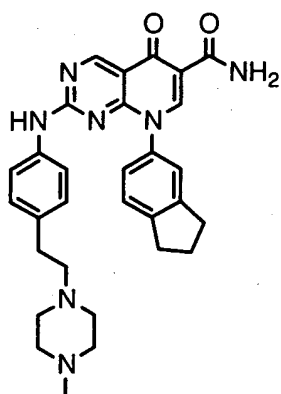
Cpd 43



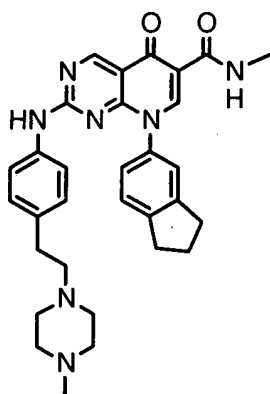
Cpd 44



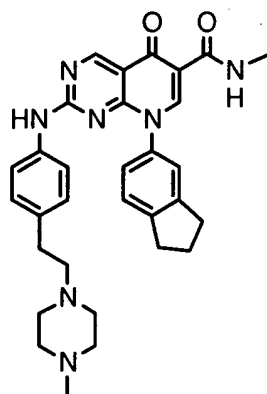
Cpd 45



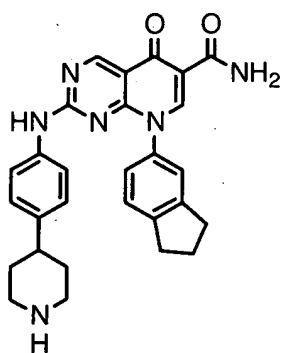
Cpd 46



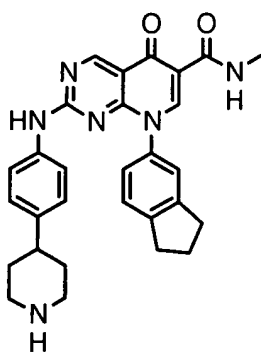
Cpd 47



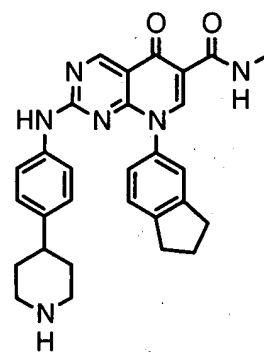
Cpd 48



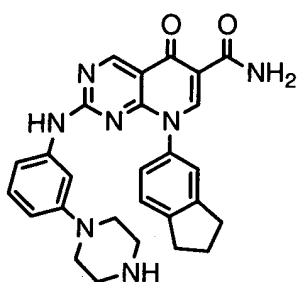
Cpd 49



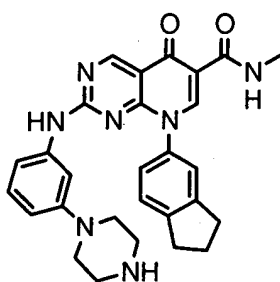
Cpd 50



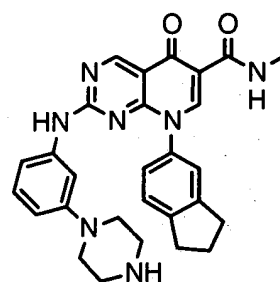
Cpd 51



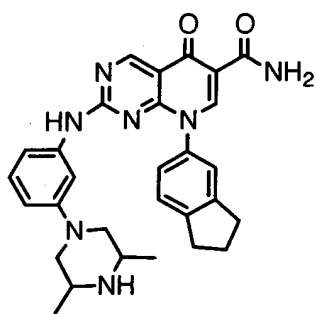
Cpd 52



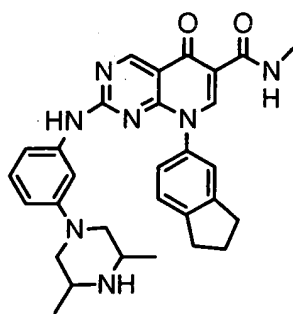
Cpd 534



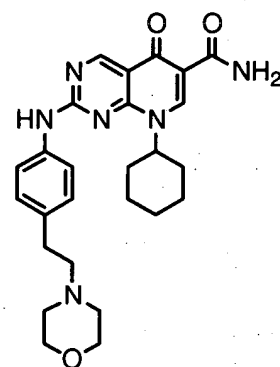
Cpd 54



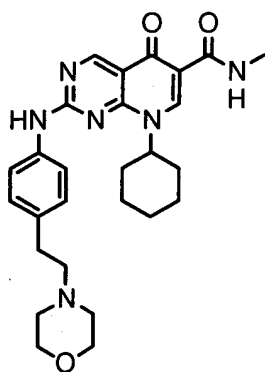
Cpd 55



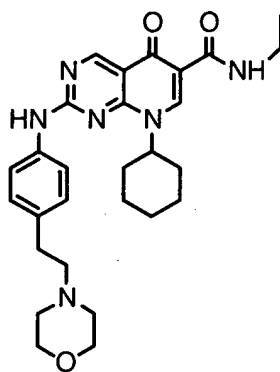
Cpd 56



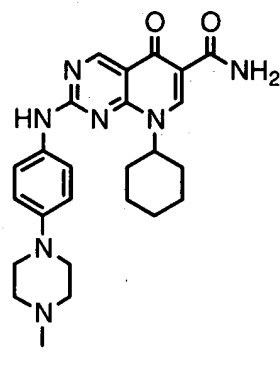
Cpd 57



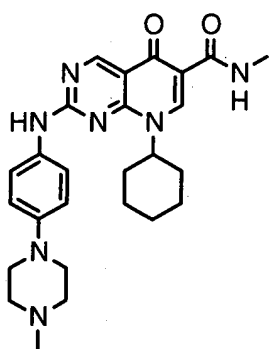
Cpd 58



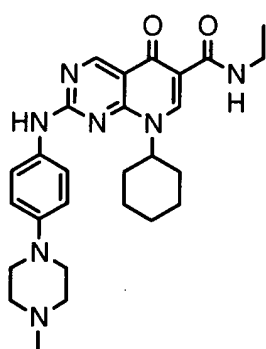
Cpd 59



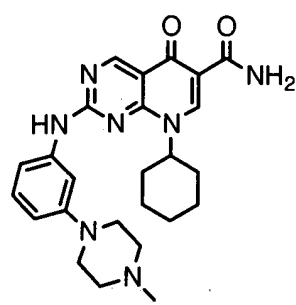
Cpd 60



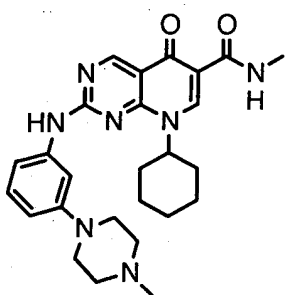
Cpd 61



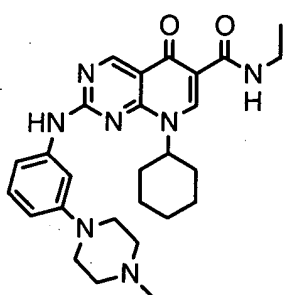
Cpd 62



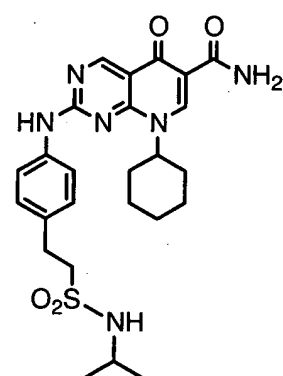
Cpd 63



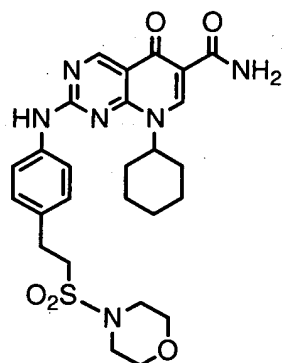
Cpd 64



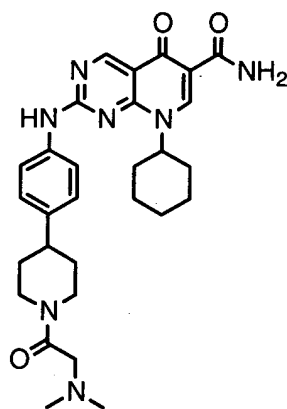
Cpd 65



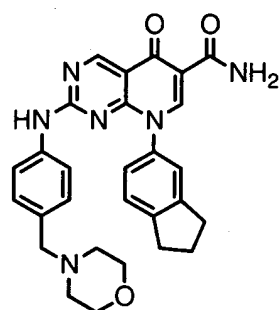
Cpd 66



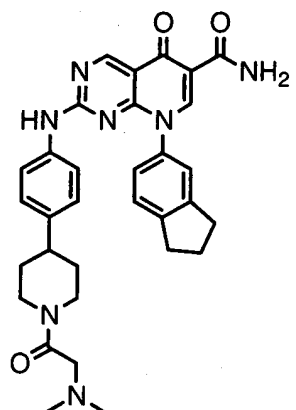
Cpd 67



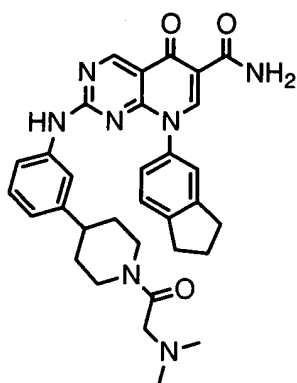
Cpd 68



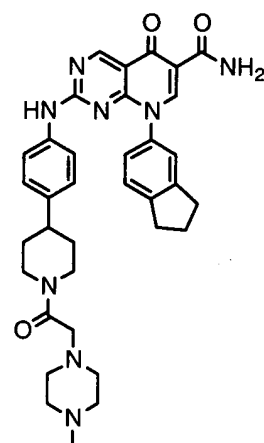
Cpd 69



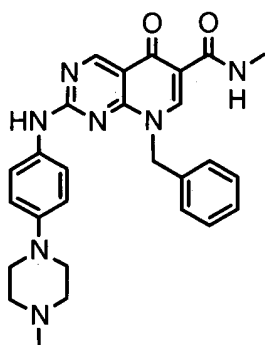
Cpd 70



Cpd 71



Cpd 72



Cpd 85

Exemplos da presente invenção incluem aqueles compostos de Fórmula I, ou uma forma dos mesmos, selecionados de, mas não limitados ao seguinte:

- 1 etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 2 etil éster de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 3 etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 4 etil éster de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 etil éster de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 6 ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 7 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 8 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 9 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 11 metil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

- 12 etil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 13 amida de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 14 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 amida de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 16 amida de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 17 etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 18 etil éster de ácido 8-cicloexil-2-(4-dimetilamino-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 19 amida de ácido 8-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 amida de ácido 2-(3-hidroximetil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 21 etil éster de ácido 2-(4-flúor-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 22 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 23 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 24 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 amida de ácido 2-[2-hidróxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 26 amida de ácido 1-indan-5-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico,
- 30 27 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 28 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-

- fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 29 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 31 metil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 32 etil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 33 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 34 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 35 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-(morfolina-4-sulfonil)-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 36 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-(morfolina-4-sulfonil)-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 37 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 38 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 39 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 40 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 41 metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 42 etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 43 amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 44 metil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

- 45 etil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 46 amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 47 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 48 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 49 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 50 metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 51 etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 52 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 53 metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 54 etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 55 amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 56 metil amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 57 amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 58 metil amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 59 etil amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 60 amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 61 metil amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-

- fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 62 etil amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-
 fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 63 amida de ácido 8-cicloexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fe-
 5 nilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 64 metil amida de ácido 8-cicloexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
 fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 65 etil amida de ácido 8-cicloexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
 fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 10 66 amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-
 fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 67 amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-[2-(morfolina-4-sulfonil)-etil]-
 fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 68 amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-
 15 piperidin-4-il]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbo-
 xílico,
 69 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilami-
 no)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 70 amida de ácido 2-[4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-
 20 fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxí-
 lico,
 71 amida de ácido 2-[3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-
 fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxí-
 lico,
 25 72 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-
 acetil]-piperidin-4-il]-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-
 carboxílico,
 73 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-
 acetil]-piperidin-4-il]-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-
 30 carboxílico,
 74 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-
 fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 75 amida de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-

il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

76 amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-

il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

77 metil amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-

5 indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

78 etil amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-

indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

79 amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-

il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

10 80 metil amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-

indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

81 etil amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-

5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

82 amida de ácido 8-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-pipera-

15 zin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

83 etil amida de ácido 8-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-

piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbo-
xílico,

84 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il-me-

20 til)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, e

85 metil amida de ácido 8-benzil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fe-
nilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.

Os compostos mais preferidos são aqueles que têm um c-fms
IC₅₀ < 25 nm.

25 A invenção também refere-se aos métodos de inibir a atividade
da proteína tirosina cinase em um mamífero através da administração de
uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de
Fórmula I. Uma tirosina cinase preferida é c-fms.

30 Os compostos da presente invenção são adicionalmente úteis
como marcadores para o receptor de c-fms. Compostos de fórmula (I) quan-
do usados como marcadores são por exemplo rádio-rotulados, por exemplo,
pela substituição de pelo menos um átomo de hidrogênio por um átomo de
trítio. Outras técnicas de rotular conhecidas na técnica podem também ser

usadas.

Um aspecto do uso de um composto de Fórmula (I) inclui o uso de um composto instantâneo como marcador, em que o composto é rotulado com um ligante tal como um radioligante (selecionado de deutério, trítio e os similares).

5

Formas de Compostos

O termo "forma" significa, com referência aos compostos da presente invenção, que tais podem existir, sem limitação, como uma forma de sal, estereoisômero, tautômero, cristalino, polimorfo, amorfo, solvato, hidrato, éster, pró-fármaco ou metabólito. A presente invenção abrange todas essas formas de composto e misturas dos mesmos.

10

O termo "forma isolada" significa, com referência aos compostos da presente invenção, que tal pode existir em um estado essencialmente puro como, sem limitação, um enantiômero, uma mistura racêmica, um isômero geométrico (tal como um estereoisômero *cis* ou *trans*), uma mistura de isômeros geométricos e os similares. A presente invenção abrange todas essas formas de compostos e misturas dos mesmos.

15

Certos compostos de Fórmula (I) podem existir em várias formas estereoisoméricas ou tautoméricas e misturas das mesmas. A invenção abrange todos os tais compostos, incluindo os compostos ativos na forma de enantiômeros essencialmente puros, misturas racêmicas e tautômeros.

20

Os compostos da presente invenção podem estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para uso em remédios, os "sais farmaceuticamente aceitáveis" dos compostos desta invenção dizem respeito às formas de sal acídicas/aniônicas ou básicas/catiônicas não-tóxicas.

25

Sais farmaceuticamente aceitáveis apropriados dos compostos desta invenção incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados pela mixagem de uma solução do composto, de acordo com a invenção, com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico.

30

Além disso, quando os compostos da presente invenção carre-

gam uma porção acídica, os sais farmacologicamente aceitáveis apropriados dos mesmos podem incluir sais de metal de álcali, por exemplo sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo sais de cálcio ou magnésio; e os sais formados com ligantes orgânicos apropriados, por exemplo sais de amônio quaternário. Dessa forma, os sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem os seguintes: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, cálcio, cansilato (ou canfossulfonato), carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dihidroclorato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, hidrobromina, cloridrato, iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartrato, tosilato.

A invenção inclui compostos de vários isômeros e misturas dos mesmos. O termo "isômero" refere-se aos compostos que têm a mesma composição e peso molecular mas diferem em propriedades físicas e/ou químicas. Tais substâncias têm o mesmo número e tipos de átomos mas diferem em estrutura. A diferença estrutural pode ser na constituição (isômeros geométricos) ou em uma capacidade de girar o plano de luz polarizada (estereoisômeros).

O termo "isômero óptico" significa isômeros de constituição idêntica que diferem somente na disposição espacial de seus grupos. Os isômeros ópticos giram o plano de luz polarizada em diferentes direções. O termo "atividade óptica" significa o grau em que um isômero óptico gira o plano de luz polarizada.

O termo "racemato" ou "mistura racêmica" significa uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, em que cada uma das espécies isoladas gira o plano de luz polarizada na direção oposta de tal modo que a mistura é desprovida de atividade óptica.

O termo "enantiômero" significa um isômero que tem uma imagem de espelho que não é sobreposta. O termo "diastereômero" significa estereoisômeros que não são enantiômeros.

O termo "quiral" significa uma molécula que, em uma dada configuração, não pode ser sobreposta em sua imagem de espelho. Isto é um

contraste em relação às moléculas aquirais que podem ser sobrepostas em suas imagens de espelho.

A invenção é considerada para incluir as formas tautoméricas de todos os compostos de Fórmula I. Além disso, para as modalidades quirais da invenção, esta é considerada para incluir enantiômeros puros, misturas racêmicas, como também mistura de enantiômeros tendo 0,001% a 99,99% de excesso enantiomérico. Em adição, alguns dos compostos representados pela Fórmula I podem ser pró-fármacos, isto é, derivados de um fármaco que possui capacidade de distribuição e valor terapêutico superiores quando comparados ao fármaco ativo. Os pró-fármacos são transformados em drogas ativas pelos processos enzimático ou químico *in vivo*.

As duas versões distintas de imagem de espelho da molécula quiral são também conhecidas como *levo* (lado esquerdo), abreviatura L, ou *dextro* (lado direito), abreviatura D, dependendo da maneira que elas fazem girar a luz polarizada. Os símbolos "R" e "S" representam a configuração de grupos em torno de um(uns) átomo(s) de carbono estereogênico(s).

Um exemplo de uma forma enantiomericamente enriquecida isolada de uma mistura racêmica inclui um enantiômero dextrorrotatório, em que a mistura é substancialmente livre do isômero levorrotatório. Neste contexto, substancialmente livre significa que o isômero levorrotatório pode, em uma faixa, compreender menos do que 25% da mistura, ou menos do que 10 %, menos do que 5 %, menos do que 2 % ou menos do que 1 % da mistura de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ levorrotatória} = \frac{\text{massa levorrotatória}}{(\text{massa dextrorrotatória}) + (\text{massa levorrotatória})} = 100$$

Similarmente, um exemplo de uma forma enantiomericamente enriquecida isolada de uma mistura racêmica inclui um enantiômero levorrotatório, em que a mistura é substancialmente livre do isômero dextrorrotatório. Neste contexto, substancialmente livre significa que o isômero dextrorrotatório pode, em uma faixa, compreender menos do que 25% da mistura, ou menos do que 10%, menos do que 5%, menos do que 2% ou menos do que 1 % da mistura de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ dextrorrotatória} = \frac{\text{massa dextrorrotatória}}{(\text{massa dextrorrotatória}) + (\text{massa dextrorrotatória})} = 100$$

"Isômero geométrico" significa isômeros que diferem na orientação dos átomos substituintes em relação a uma ligação dupla carbono-carbono, para um anel de cicloalquila, ou para um sistema bicíclico em ponte. Átomos substituintes (em vez de hidrogênio) de cada lado de uma ligação dupla carbono-carbono podem estar em uma configuração E ou Z. Na configuração "E", os substituintes estão nos lados opostos em relação à ligação dupla carbono-carbono. Na configuração "Z", os substituintes estão orientados do mesmo lado em relação à ligação dupla carbono-carbono.

Os átomos substituintes (em vez de hidrogênio) ligados a um sistema de anel podem estar em uma configuração cis ou trans. Na configuração "cis", os substituintes estão do mesmo lado em relação ao plano do anel; na configuração "trans", os substituintes estão nos lados opostos em relação ao plano do anel. Compostos que têm uma mistura de espécies "cis" e "trans" são designados "cis/trans".

Os descritores isoméricos ("R," "S," "E," e "Z") indicam configurações de átomos relativas a uma molécula de núcleo e são direcionados para serem usadas como definido na literatura.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ter pelo menos uma forma cristalina, polimorfa ou amorfa. A pluralidade de tais formas está incluída no escopo da invenção. Adicionalmente, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns (por exemplo, ésteres orgânicos tais como etanolato e os similares). A pluralidade de tais solvatos está destinada a ser incluída dentro do escopo desta invenção.

25 Nomenclatura e Definições Químicas

Linhas de ligação traçadas em um sistema de anel a partir de uma variável substituinte indicam que a substituinte pode estar ligada a qualquer um dos átomos de anel substituível.

Como usados nesse particular, os termos a seguir são destinados a ter os seguintes significados (definições adicionais são providas onde for necessário em todo o relatório descritivo). As definições aqui a seguir

podem especificar que um termo químico tem uma fórmula indicada. A fórmula em particular provida não tenciona limitar o escopo da invenção, mas é provida como uma ilustração do termo. O escopo da definição do termo *per se* é destinado a incluir a pluralidade de variações prevista para ser incluída por versado na técnica.

Definições

O termo "alquila" refere-se a ambos os radicais linear e ramificado de até 8 átomos de carbono, a menos que seja de outro modo indicado, e inclui, mas não está limitado a, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, hexila, e isoexila. O termo " $C_{(x-y)}$ alquila" refere-se a uma cadeia de alquila de comprimento de não menos do que x carbonos e não mais do que y carbonos. Por exemplo, o termo $C_{(1-4)}$ alquila refere-se a ambos os radicais linear e ramificado de até 4 átomos de carbono. Radicais de alquila ou grupos de ligação podem ser ligados a uma molécula de núcleo através de um átomo de carbono terminal ou *através de* um átomo de carbono dentro da cadeia. Similarmente, variáveis substituintes podem ser ligadas a um grupo de ligação alquila quando permitido pelas valências disponíveis.

O termo "amino" significa um grupo amina da fórmula: $-NH_2$.

O termo "alquilamino ou dialquilamino" refere-se a um amino com um ou dois substituintes de alquila, respectivamente, em que o grupo amino é o ponto de ligação para o resto da molécula.

O termo "arila" refere-se aos sistemas de anel aromático monocíclico ou bicíclico contendo de 6 a 12 carbonos no anel. Substituintes de alquila podem opcionalmente estar presentes no anel. Os exemplos incluem benzeno, bifenila, naftaleno (também referido como naftalenila), azulenila, antracenila e os similares. Os radicais de arila podem estar ligados a uma molécula de núcleo e adicionalmente substituídos em qualquer átomo, quando permitido pelas valências disponíveis.

O termo "aromático" refere-se a um sistema de anel de hidrocarbeto cicloalquílico que tem um sistema de elétron π conjugado não-saturado.

O termo "aralquila" refere-se a um grupo C_{1-6} alquila que contém

um substituinte de arila, em que o ponto de ligação é o grupo alquila. Os exemplos incluem benzila, feniletila ou 2-naftilmetila. É possível que ambas, a alquila e a porção de arila, possam ser substituídas, e nesse caso, pretende-se que o grupo alquila esteja mais próximo da estrutura de anel do núcleo.

5 O termo "alquilarila" refere-se a um grupo C_{1-6} alquila que contém um substituinte de arila, em que o ponto de ligação é o grupo arila. É possível que ambas, a alquila e a porção de arila, possam ser substituídas, e nesse caso, pretende-se que o grupo alquila esteja mais próximo da estrutura de anel do núcleo.

10 O termo "alcóxi" refere-se a um radical de álcool de hidrocarbono monovalente de cadeia linear ou ramificada saturada derivado pela remoção do átomo de hidrogênio do substituinte de hidróxido de oxigênio em um alcano parente, como na fórmula: $-O-C_{1-8}$ alquila. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e butóxi. O termo " $C_{(x-y)}$ alcóxi" refere-se a uma cadeia de alcóxi de comprimento de não menos do que x carbonos e não mais do que y carbonos. Por exemplo, o termo $C_{(1-4)}$ alcóxi refere-se a ambos os radicais de cadeia linear e ramificada de até 4 átomos de carbono. Um radical de alcóxi pode estar ligado a uma molécula de núcleo e adicionalmente substituído quando permitido pelas valências disponíveis.

20 O termo "arilcicloalquila" refere-se a um sistema de anel bicíclico C_{8-10} fundido que compreende um grupo arila e um grupo cicloalquila em que o ponto de ligação é o grupo arila, como em um sistema de anel de C_{3-14} cicloalquila benzofundido definido abaixo. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a 1H-indenila, indanila, e 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila e os similares.

25 O termo "cicloalquila" refere-se a um anel saturado ou parcialmente não-saturado composto de 3 a 14 átomos de carbono. Até quatro substituintes de alquila podem opcionalmente estar presentes no anel. O termo também inclui um sistema de anel de C_{3-8} cicloalquila, C_{3-10} cicloalquila, C_{5-6} cicloalquila, C_{5-8} cicloalquila, C_{5-12} cicloalquila, C_{8-10} cicloalquila, C_{9-13} cicloalquila, C_{3-14} cicloalquila ou C_{3-14} cicloalquila benzenofundida. Os exemplos incluem 1,1-dimetila ciclobutila, 1,2,3-trimetilciclopentila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila, ciclooctila, 1H-

indenila, indanila, 9H-fluorenila, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenila, acenaftenila, biciclo[2.2.1]heptenila e os similares. Os radicais de C₃₋₁₄cicloalquila podem ser ligados a uma molécula de núcleo e adicionalmente substituído em qualquer átomo quando permitido pelas valências disponíveis.

5 O termo "cicloalquilarila" refere-se a um sistema de anel bicíclico C₈₋₁₀ fundido compreendendo um grupo arila e um grupo cicloalquila em que o ponto de ligação é o grupo cicloalquila, como em um sistema de anel C₃₋₁₄cicloalquila benzofundido definido acima, tal como 1H-indenila, indanila, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenila e os similares.

10 O termo "bicicloalquila" refere-se a um par de anéis fundidos, saturados ou parcialmente não-saturados, composto de 8 a 10 átomos de carbono. Até quatro substituintes de alquila podem opcionalmente estar presentes no anel. Os exemplos incluem adamantila, biciclo[2.2.1]heptenila, decahidronaftalenila e 1,2,3,4 tetrahidropentalenila e os similares.

15 O termo "hetero" usado como um prefixo para um sistema de anel refere-se à substituição de pelo menos um átomo de carbono de anel por um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, S, ou O. Os exemplos incluem anéis em que 1, 2, 3 ou 4 elementos de anel são um átomo de nitrogênio; ou, 0, 1, 2 ou 3 elementos de anel são átomos de nitrogênio e 1 elemento é um átomo de oxigênio ou de enxofre. Quando permitido pelas valências disponíveis, até dois elementos de anel adjacentes
20 podem ser heteroátomos; em que um heteroátomo é nitrogênio e o outro é um heteroátomo selecionado de N, S ou O.

25 O termo "heterociclila" refere-se a um anel não aromático (*isto é* saturado ou parcialmente não-saturado) composto de 3 a 7 átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O ou S. Substituintes de alquila e/ou substituintes de carbonila podem opcionalmente estar presentes no anel. Os exemplos incluem tetrahidrofurânila, dihidropirânila, piperidinila, 2,5-dimetilpiperidinila, morfolinila, piperazinila, tiomorfolinila, 2H-pirrol, pirrolidinila, pirrolinila, pirazolidinila, pirazolinila, oxazolidinila, imidazolidinila, imidazolinila (também referida como 4,5-dihidro-1H-imidazolila), 1,3-dioxolanial, tetrazolinila, tetrazolidinila, 1,4-dioxanila, 1,4-ditianila, azetidínila,
30 azepanila, hexahidro-1,4-diazepinila, hexahidro-1,4-oxazepanila, tetrahidro-

5 tienila, tetrahydro-piranila, tetrahydro-piridazinila, 1,3-benzodioxolila (também referido como benzo[1,3]dioxolila), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila (também referido como 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinila) e os similares. Radicais de heterociclila podem ser ligados a uma molécula de núcleo e adicionalmente substituído por qualquer átomo quando permitido pelas valências disponíveis.

10 O termo "heteroarila" refere-se a sistemas de anel aromático mono-ou bicíclico de 5-a 7-elementos ou de 8-a 10-elementos, em que qualquer anel pode consistir em um a quatro heteroátomos selecionados de N, O, S, S(O) ou SO₂ em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem existir em qualquer estado de oxidação permitido. Os exemplos incluem benzoimidazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, quinolinila, tiazolila, tienila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridazinila, indolizina, indolila, azaindolila, isoindolila, benzofuranila, indazolila, aza-
15 indazolila, benzoisoxazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, purinila, 4H-quinolizina, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalzinila, quinazolinila, quinoxalinila, 1,8-naftiridinila, pteridinila e os similares. Radicais de heteroarila podem ser ligados a uma molécula de núcleo e depois substituídos em qual-
20 quer átomo quando permitido pelas valências disponíveis.

O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre em que os átomos de nitrogênio e de enxofre podem existir em qualquer um dos estados de oxidação permitidos.

25 O termo "sulfonila" refere-se ao grupo $-S(O)_2R_z$, em que R_z é hidrogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila e heterociclila.

O termo "halogênio" ou "halo" significa o grupo flúor, cloro, bromo ou iodo.

30 O termo "substituído," refere-se a uma molécula de núcleo em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um ou mais porções de radical funcional. O número que é permitido pelas valências disponíveis limita a quantidade de substituintes. A substituição não está limitada

a molécula de núcleo, mas pode também ocorrer em um radical de substituinte, por meio do qual o radical de substituinte se torna um grupo de ligação.

Usos Terapêuticos

Os compostos de Fórmula I representam novos inibidores potentes de proteína tirosina cinase, tais como c-fms, e podem ser úteis na prevenção e no tratamento de distúrbios resultantes de ações dessas cinases.

A invenção também provê métodos de inibição de uma proteína tirosina cinase que compreende por a proteína tirosina cinase em contato com uma quantidade inibidora eficaz de pelo menos um dos compostos de Fórmula I. Uma tirosina cinase preferida é c-fms. Em uma modalidade de inibir uma proteína tirosina cinase, pelo menos um dos compostos de Fórmula I é combinado com um inibidor de tirosina cinase conhecido.

Em várias modalidades da invenção, as proteínas tirosinas cinases inibidas pelos compostos de Fórmula I estão localizadas em células, em um mamífero ou *in vitro*. No caso de mamíferos, que inclui os seres humanos, é administrada uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma farmacologicamente aceitável de pelo menos um dos compostos de Fórmula I.

A invenção ainda provê métodos de tratar câncer em mamíferos, incluindo seres humanos, pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacologicamente aceitável de pelo menos um composto de Fórmula I. Cânceres exemplares incluem, mas não são limitados a, câncer ovariano, câncer uterino, câncer de mama, câncer de cólon, câncer de estômago, leucemia da célula pilosa e carcinoma pulmonar não-pequeno. Em uma modalidade da invenção, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I é administrada em combinação com uma quantidade eficaz de um agente quimioterápico.

A invenção também provê métodos de tratar doenças cardiovasculares e inflamatórias em mamíferos, incluindo seres humanos, pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma farmacologicamente aceitável de pelo menos um dos compostos de Fórmula I. Exemplos de doenças que podem ser eficazmente tratadas incluem aterosclerose, hipertrofia cardíaca, glomerulonefrite, artrite reumatóide, psoríase, dia-

betes, tumor relacionado à angiogênese, restenose, esquizofrenia e demência de Alzheimer.

Quando empregados como inibidores de proteína tirosina cinase, os compostos da invenção podem ser administrados em uma quantidade eficaz dentro da faixa de dosagem de cerca de 0,5 mg a cerca de 10 g, preferivelmente entre cerca de 0,5 mg a cerca de 5 g, em dose única ou doses diariamente divididas. Uma dosagem preferida é a de 5 mg/kg, distribuída oralmente. A dosagem administrada será afetada por fatores tais como a via de administração, saúde, peso e idade do recipiente, a frequência do tratamento e a presença de tratamentos simultâneos e não relacionados.

Os compostos de Fórmula I podem ser formulados em composições farmacêuticas compreendendo quaisquer veículos farmacêuticamente aceitáveis conhecidos. Veículos exemplares incluem, mas não são limitados a quaisquer solventes apropriados, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos e agentes isotônicos. Excipientes exemplares que podem também ser componentes da formulação incluem agentes de enchimento, aglutinantes, agentes desintegradores e lubrificantes.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I incluem os sais não-tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário que são formados a partir de bases ou ácidos inorgânicos(as) ou orgânicos(as). Exemplos de tais sais de adição de ácido incluem acetato, adipato, benzoato, benzenossulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, cloridrato, bromidrato, lactato, maleato, metanossulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato e tartrato. Sais de bases incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas tais como sais de dicitloexilamina e sais com aminoácidos tais como arginina. Além disso, os grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com, for exemplo, haletos de alquila.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas por quaisquer meios que realizem seu propósito pretendido. Os exemplos incluem administração pelas vias parenteral, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal ou ocular. Alternati-

vamente ou simultaneamente, a administração pode ser por via oral. Formulações apropriadas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em forma solúvel na água, por exemplo, sais solúveis na água, soluções ácidas, soluções alcalinas, soluções de dextrose-água, 5 soluções de carbohidrato isotônico e complexos de inclusão de ciclodextrina. Um composto de Fórmula (I) representativo ou uma forma do mesmo para uso em métodos terapêuticos e composições farmacêuticas, remédios ou medicamentos descritos no presente incluem um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

- 10 7 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 8 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 9 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 10 amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 11 metil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 12 etil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 14 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 amida de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 16 amida de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 19 amida de ácido 8-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 23 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 24 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

- 25 amida de ácido 2-[2-hidróxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 26 amida de ácido 1-indan-5-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico,
- 5 27 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 28 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 29 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 30 amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 31 metil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 32 etil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 33 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 35 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(morfolina-4-sulfonil)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 37 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 38 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 39 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 40 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 41 metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 42 etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

- 43 amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 44 metil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 45 etil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 46 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 47 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 48 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 49 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 50 metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 51 etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 52 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 53 metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 54 etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 55 amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 56 metil amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 57 amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 60 amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 63 amida de ácido 8-cicloexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenila-

mino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

64 metil amida de ácido 8-cicloexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

69 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

74 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

75 amida de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

76 amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

79 amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

80 metil amida de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

82 amida de ácido 8-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, e

84 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.

20 Métodos Sintéticos Gerais

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados pelos métodos conhecidos daqueles que são versados na técnica. Os esquemas de reação a seguir são apenas com a finalidade de representar exemplos da invenção e não de maneira alguma destinados a limitar a invenção.

25 Os esquemas de reação geral a seguir exibem vários métodos de atingir os compostos of Fórmula I. É reconhecido por aqueles versados na técnica que alguns compostos de Fórmula I podem ser ainda submetidos à derivação para prover modalidades adicionais da invenção. Derivações mais representativas aparecem nos esquemas I, II, e V.

30 Uma preparação de compostos típica da presente invenção é apresentada no Esquema I, em que Ph é fenila, que pode ser opcionalmente ainda substituída por R¹⁰¹.

Uma amina foi reagida com 3-cloropropionato de etila em tempe-

ratura elevada na presença de uma base inorgânica e uma quantidade catalítica de brometo de tetrabutilamônio para produzir o aminopropionato éster 1-1.

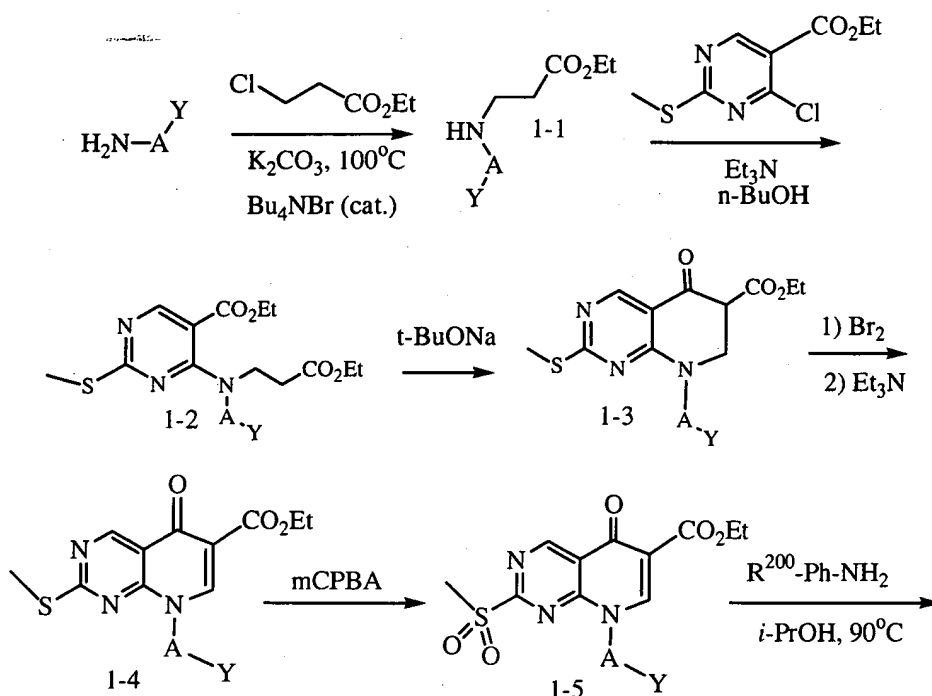
5 A amina foi reagida com 4-cloro-2-metilto-5-pirimidinacarboxilato de etila para produzir a correspondente aminopirimidina 1-2 4-substituída. A ciclização desse diéster sob condições de Dieckmann produziu o composto bicíclico 1-3.

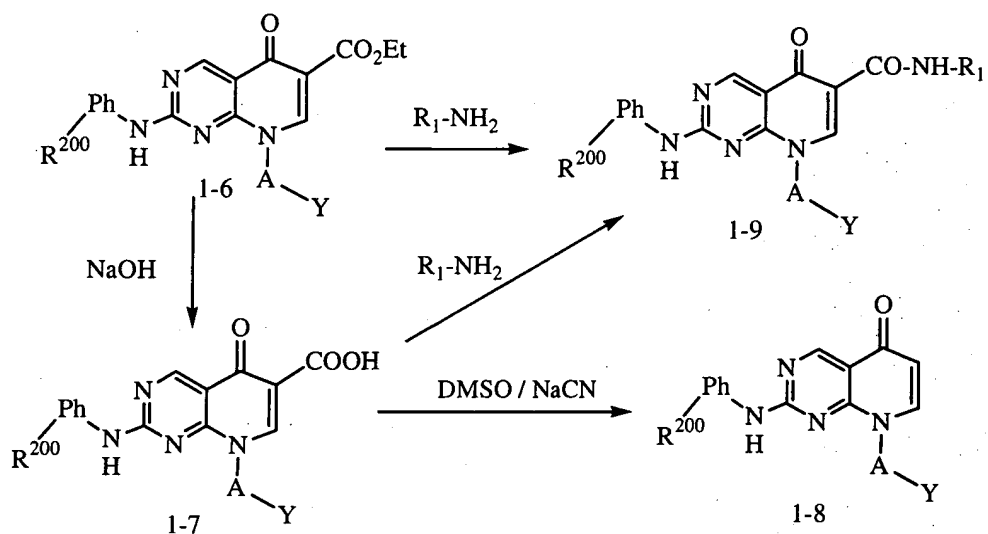
A halogenação subsequente com bromo seguida pela desidrohalogenação deu o 1-4 não-saturado (Eur J Med Chem 9 (2000) pp 585-590).
10 O grupo metiltio foi oxidado para a sulfona 1-5, que foi subsequentemente substituída com uma amina por substituição nucleofílica.

O éster 1-6 carboxílico resultante foi convertido para ácido 1-7 carboxílico através de hidrólise básica. A descarboxilação para dar 1-8 ocorreu quando o ácido carboxílico foi aquecido em DMSO na presença de cianeto de sódio (Tet Lett 35 (1994) pp 8303-8306).
15

O ácido 1-7 carboxílico foi reagido com uma amina sob condições de acoplamento normais para formar a amida 1-9 correspondente. A amida 1-9 poderia também ser preparada diretamente do éster 1-6 quando a amina R_1-NH_2 fosse amônia, ou uma alquilamina.

20 Esquema 1

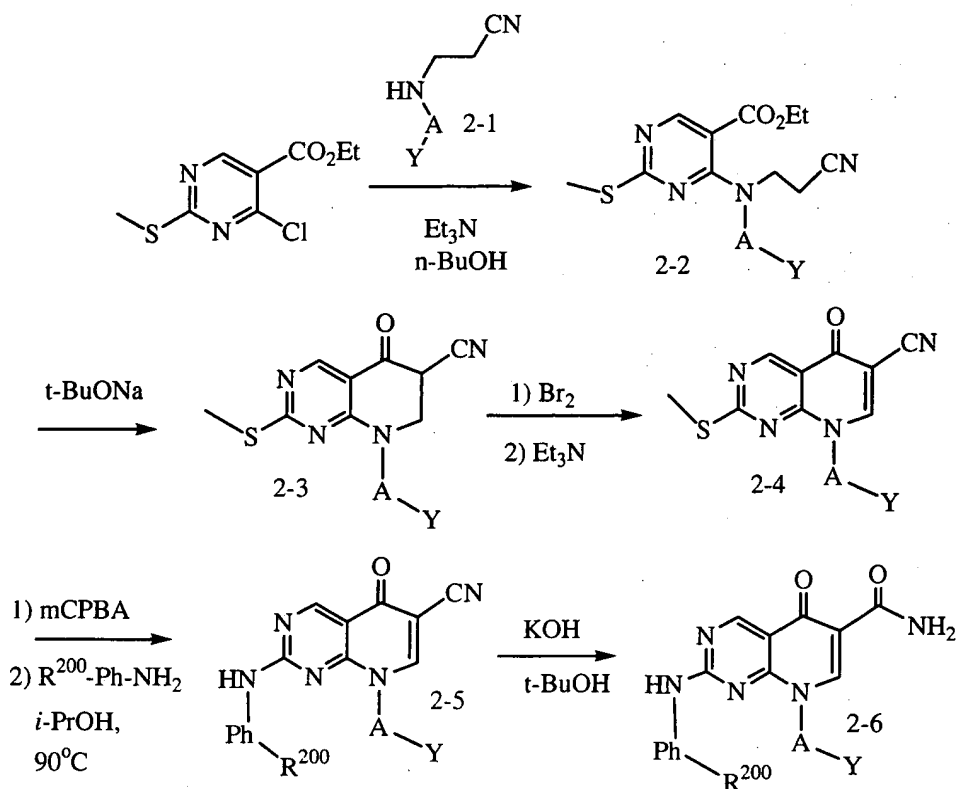




A síntese foi ainda prolongada para incluir a preparação de 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidinas com um grupo carbonitrila funcional na posição C₆. O método de preparação foi idêntico ao usado para preparação de ésteres (Esquema I) exceto pelo fato de que aminopropionitrilas 2-1 apropriadamente substituídas por 3 foram usadas na primeira etapa (Esquema II).

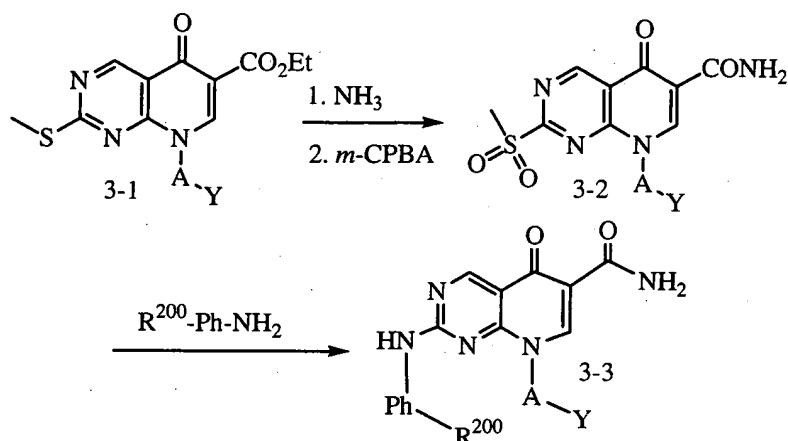
A hidrólise de 2-5 sob condições básicas proveu a amida 2-6 primária correspondente, em que Ph é fenila, que pode ser opcionalmente ainda substituída por R¹⁰¹.

Esquema II



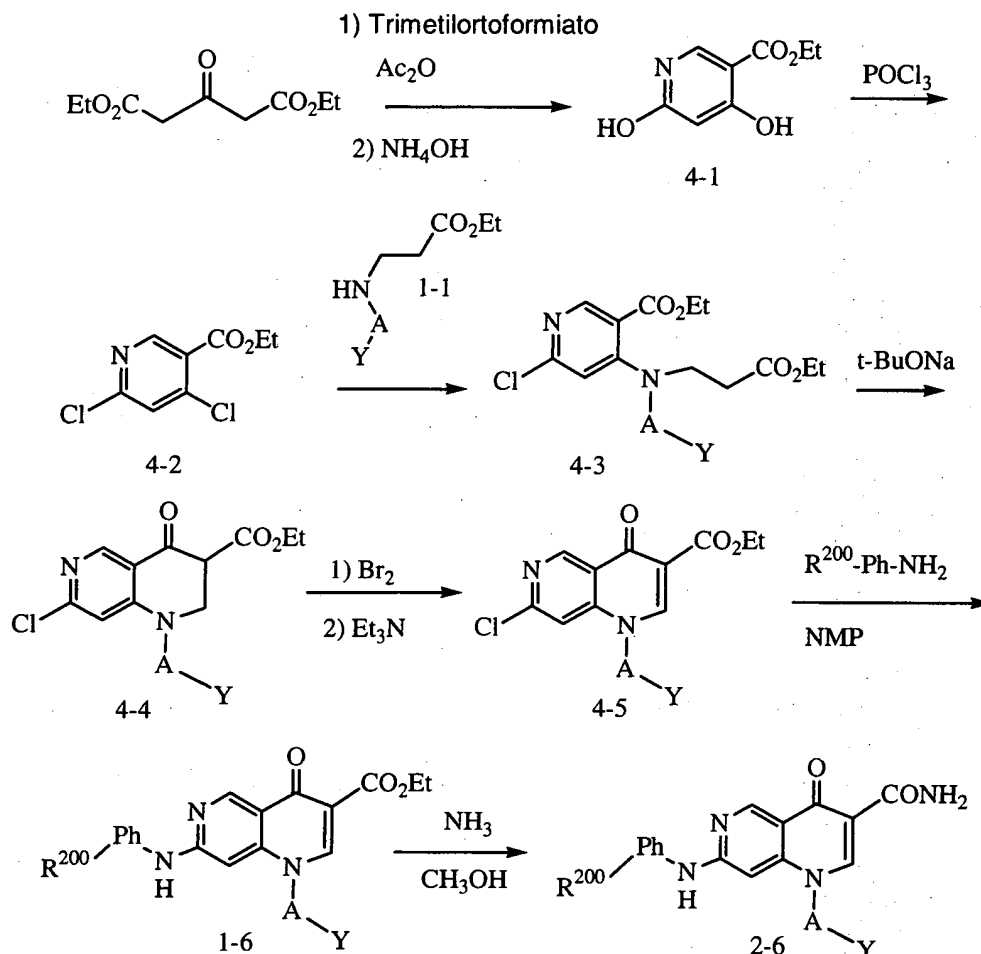
Quando a amida 6 foi o produto desejado, o intermediário 3-1 foi convertido para amida 3-2 primária usando amônia líquida em um vidro de pressão (Esquema III). A oxidação subsequente para metil sulfona e substituição nuclear por uma amina forneceu os análogos 3-3 de amida-6 desejados, em que Ph é fenila, que pode ser opcionalmente ainda substituída por R¹⁰¹.

Esquema III



Os compostos de fórmula (I) em que W é CH foram preparados pelos métodos apresentados no Esquema IV, em que Ph é fenila, que pode ser além disso opcionalmente substituída por R¹⁰¹. Etil éster 4,6-dihidroxinicotínico 4-1 foi obtido através de duas etapas a partir de 1,3-acetonedicarboxilato de dietila. O tratamento de 4-1 com POCl₃ produziu etil éster de ácido 4,6-dicloro-nicotínico 4-2. A substituição nucleofílica a seguir e as reações de ciclozação de Dieckmann foram similares aos métodos delineados no Esquema I. O intermediário 4-5 foi tratado com uma amina em *N*-metilpirrolidinona (NMP) sob condições de microondas para produzir o éster 4-6, que foi subsequente convertido para a amida 4-7.

Esquema IV



Quando R^{200} é heterociclila, alcóxi ou dialquilamino, significa que anilinas da forma R^{200} -fenil- NH_2 foram preparadas usando as reações de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ apresentadas no Esquema V (A) seguidas pela hidrogenação convertendo o grupo nitro para grupo amino. A porção de fenila dos compostos representada no Esquema V pode ser opcionalmente substituída por R^{101} .

Quando R^{300} é alquila, anilinas da forma R^{400} -alquil-fenil- NH_2 são preparadas usando as reações de $\text{S}_{\text{N}}2$ como apresentado no Esquema V (B) seguidas pela hidrogenação convertendo o grupo nitro para grupo amino.

Quando R^{200} é $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{203}\text{R}^{204}$, a preparação da anilina R^{200} -fenil- NH_2 pode ser realizada usando reações de $\text{S}_{\text{N}}2$ como apresentado no Esquema V (C) seguida pela hidrogenação convertendo o grupo nitro para grupo amino. É reconhecido por aqueles versados na técnica que quando $n=0$, o produto desejado pode ser obtido a partir de ácido nitrobenzóico, cloridrato de nitrobenzoíla e outros materiais de partida.

Alternativamente, anilinas em que R^{200} é piperidinila substituída

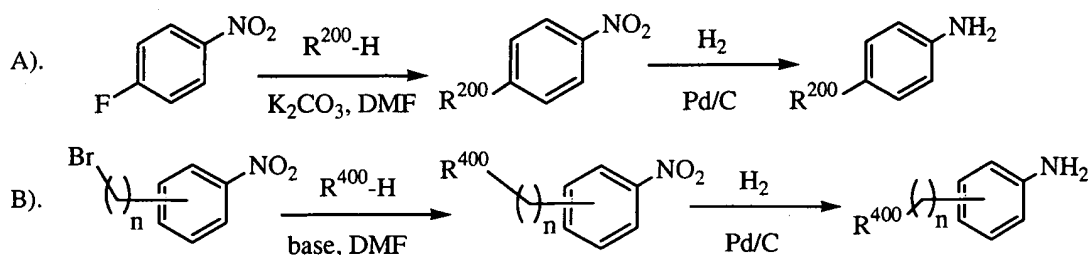
por $-C(O)\text{-alquil-NR}^{203}\text{R}^{204}$, podem ser obtidas de acordo com o Esquema V (D e E).

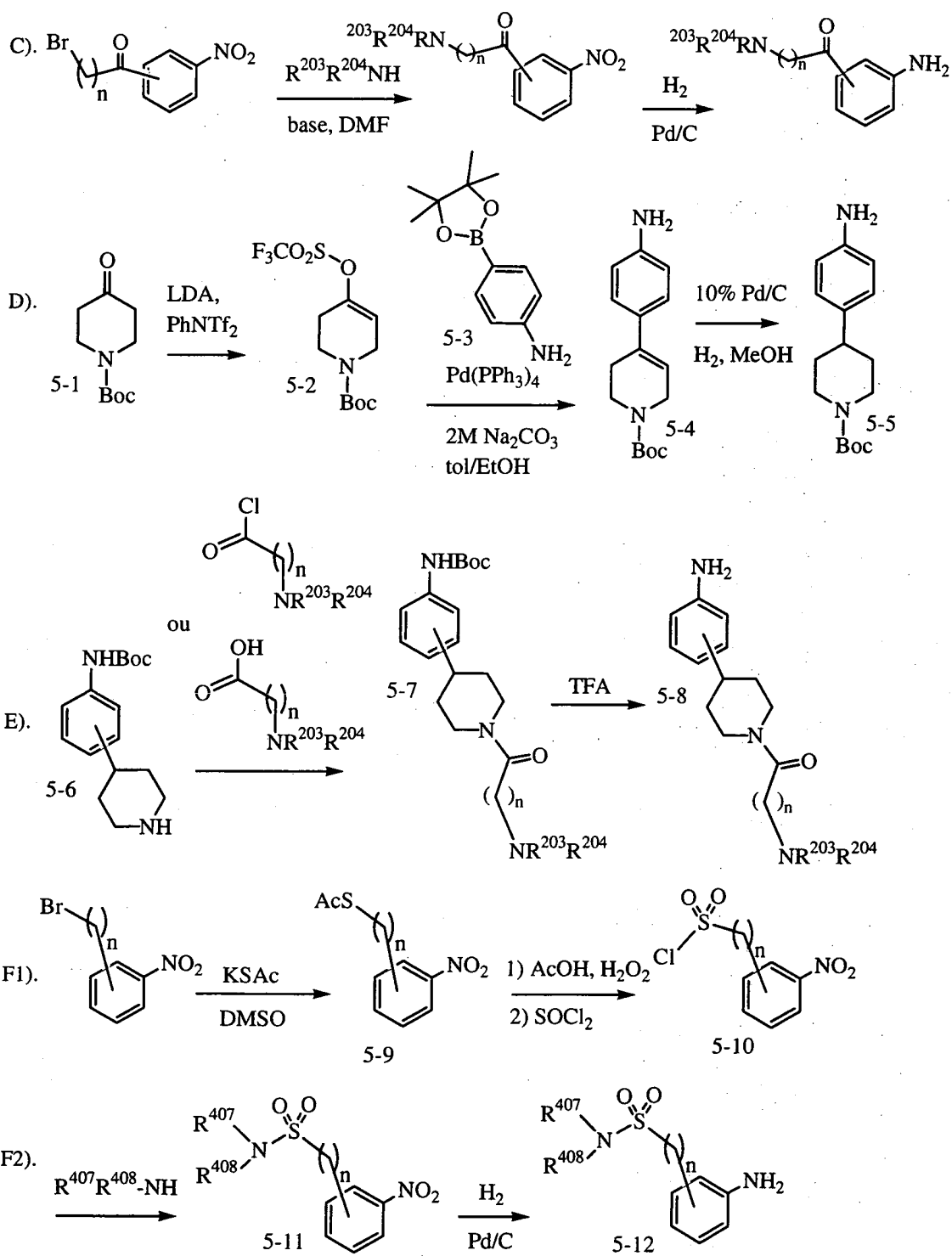
As cetonas de fórmula 5-1 podem ser convertidas para triflato de vinila de fórmula 5-2 por tratamento com uma base não-nucleofílica tal como LDA e depois retendo o enolato resultante com um reagente triflático tal como anidrido trifluorometanossulfônico ou preferivelmente N-feniltrifluorometanossulfonimida.

Acoplamento Suzuki de ácidos borônicos ou ésteres de boronato de fórmula 5-3 (preparado por borilação catalizada de paládio, veja for exemplo *J. Org. Chem.*, 60: 7508 (1995)) para triflatos de vinila de fórmula 5-2 proveu compostos de fórmula 5-4 (veja, for exemplo, *Synthesis*, 993 (1991)). A redução da olefina com hidrogênio sobre paládio em carbono produziu a anilina 5-5. Anilinas protegidas por *N*-Boc de fórmula 5-6 podem ser convertidas para amidas de fórmula 5-7 através de reações de formação de amida normais (Esquema V, E). Anilinas de fórmula 5-8 foram obtidas mediante desproteção ácida do grupo Boc. É reconhecido por aqueles versados na técnica que o mesmo procedimento descrito para o Esquema V (E) pode também ser usado para gerar uréias em que a piperidina R^{200} é substituída por $-C(O)\text{N-alquil-NR}^{203}\text{R}^{204}$.

Quando R^{300} é alquila, anilinas da forma $\text{R}^{407}\text{R}^{408}\text{NSO}_2\text{-alquil-fenil-NH}_2$ foram preparadas como descrito no Esquema V (F). Tioacetato de fórmula 5-9 foi obtido a partir da substituição nucleofílica de brometo com tioacetato de potássio. A hidrólise seguida por tratamento com cloreto de tionila produziu cloreto de sulfonila de fórmula 5-10, que foi subseqüentemente convertido para sulfonamidas de fórmula 5-11 ao ser tratado com várias aminas. A redução final de nitro forneceu as anilinas de fórmula 5-12.

Esquema V





Exemplo 1

Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 1)

minutos, uma solução de etil éster de ácido 4-[(2-etoxicarbonil-etil)-indan-5-il-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (6,6 g, 15,4 mmols) em 40 mL de tolueno foi adicionada para a solução de *t*-butóxido de sódio. A mistura foi depois aquecida a 90° C por 30 minutos. A solução foi resfriada e despejada em um gelo moído. A solução foi ajustada para pH 7 usando solução de HCl. Os precipitados foram extraídos em EtOAc duas vezes. O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto (sólido amarelo brilhante, 4 g, 62%) foi recristalizado a partir de isopropanol. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) indicou que a presença de ambos, enol e ceto se forma em uma relação 4:1.

10 D. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

A uma solução de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,32 g, 0,84 mmol) em 5 mL de cloreto de metileno (CH₂Cl₂) foi adicionado brometo (43 µL, 0,84 mmol) lentamente sob N₂. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas (ou até a conclusão). O solvente foi removido sob vácuo sem aquecimento. O resíduo foi redissolvido em 2 mL de CH₂Cl₂, e foi adicionado trietilamina (234 µL, 1,68 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. A continuação da reação foi monitorada por LC-MS. O solvente foi evaporado e o resíduo foi aplicado sobre uma coluna de sílica-gel. O produto foi depurado com EtOAc/hexanos (1:5-1:2,5, v/v) e obtido como um sólido branco (0,30 g, 94%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10(m, 2H), 1,40 (t, 3H).

25 E. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanessulfonil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

A uma solução de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,3 g, 0,79 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂, foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzóico (*m*-CPBA, 69,5%, 431 mg, 1,73 mmol) em gotas. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Uma solução aquosa de 10% de tiosulfato de sódio foi adicionada para resfriar a reação. Após 30 minutos foi adicionada uma solução de bicarbonato de sódio saturada, e a solução aquosa foi extraída

por CH₂Cl₂. A solução de CH₂Cl₂ foi lavada com salmoura e secada sobre Na₂SO₄. Remoção do solvente e cromatografia em sílica, depurando com EtOAc/hexanos (1:3-1:1.6, v/v) produziu 0,22 g (67%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (m, 4H), 2,10(m, 2H), 1,40 (t, 3H).

F. 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamina

Foi adicionado carbonato de potássio (1,9 g, 14,2 mmols) a uma mistura de 1-flúor-4-nitrobenzeno (1 g, 7,1 mmols) e 1-metil-piperazina (0,94 mL, 8,5 mmols) em sulfóxido de metila (DMSO, 5 mL). A mistura foi agitada a 80 °C por 3 horas. Após resfriar, o resíduo foi extraído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e depois secada com Na₂SO₄. a remoção do solvente *in vacuo* rendeu um sólido laranja. O sólido foi dissolvido em 25 mL de metanol e paládio sobre carbono (10% de Pd/C, 50 mg) foi adicionado lentamente. O sistema foi lacrado e preenchido com hidrogênio. A mistura foi agitada a ta por 16 horas sob hidrogênio. O catalizador foi filtrado através de um envoltório de celite e o solvente foi evaporado para deixar um sólido purpúreo escuro (1,3 g, 80%). ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6,90 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,93 (s, 3H).

G. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 1)

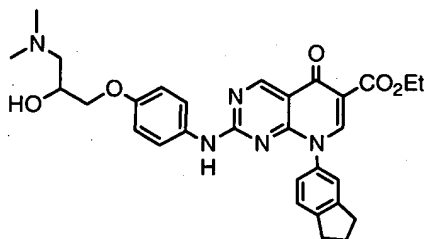
A mistura de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (11,2 mg, 0,027 mmol) e 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (5,2 mg, 0,027 mmol) em 1 mL de isopropanol foi aquecida até 90°C por 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo foi re-dissolvido em uma mistura de metanol e CH₂Cl₂ (1:1, v/v) e aplicado sobre uma placa de prep-TLC (2000 micro). A placa foi desenvolvida em NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ (1:9:90, v/v). O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 1) foi obtido como um sólido amarelo (8,6 mg, 61%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 3,00-3.18 (m, 8H), 2,60 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,40 (t, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI

pos.) Calcd. For $C_{30}H_{32}N_6O_3$: 525.25 (M + H), Encontrado: 525.4.

Exemplo 2

Etil ester de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd

5 2)



A. 2-(4-Nitro-fenoximetil)-oxirano

Carbonato de potássio (1,3 g, 9,6 mmols) foi adicionado a uma mistura de 4-nitrofenol (1,11 g, 8 mmols) e epibromoidrina (1,37 mL, 16 mmols) A mistura foi agitada a 100 °C por 18 horas. Após resfriar, o resíduo foi extra-
10 ído em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e depois secada com Na_2SO_4 . A remoção do solvente *in vacuo* produziu um resíduo laranja, que foi purificado cromatograficamente em sílica depurando com EtOAc/ hexanos (1:10, v/v). O produto foi obtido como um sólido amarelo (0,8 g, 51%). 1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,21 (m, 2H), 6,98 (m, 2H),
15 4,37 (dd, $J = 2,8Hz, 11,1Hz, 1H$), 4,00 (dd, $J = 5,9Hz, 11,1Hz, 1H$), 3,90 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 4,8Hz, 1H$), 2,77 (dd, $J = 2,8Hz, 4,8Hz, 1H$).

B. 1-(4-Amino-fenóxi)-3-dimetilamino-propan-2-ol

A uma solução de 2-(4-nitro-fenoximetil)-oxirano (0,2 g, 1 mmol) em 2 mL de etanol foi adicionada uma solução de dimetilamina (2 M em me-
20 tanol, 2,5 mL). A solução foi agitada a 80 °C por 2 horas em um frasco tampado. O solvente foi removida *in vacuo*. A hidrogenação do resíduo, usando o procedimento descrito no Exemplo 1 (f), produziu o composto do título como um sólido marrom. 1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ (ppm): 6,76 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,71 (s, 6H).

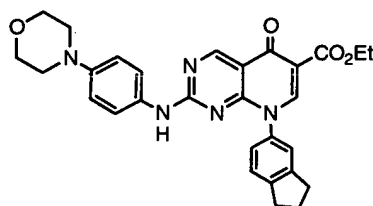
25 C. Etil éster de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir 1-(4-amino-fenóxi)-3-dimetilamino-propan-2-ol

(18 mg, 0,083 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 34 mg, 0,083 mmol). 3,1 mg de etil éster de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foi obtido como um sólido amarelo. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 6,66 (br, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,52 (dd, 1H), 2,33 (m, 7H), 2,22 (m, 2H), 1,40 (t, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. For C₃₀H₃₃N₅O₅: 544.25 (M + H), Encontrado: 544.4.

Exemplo 3

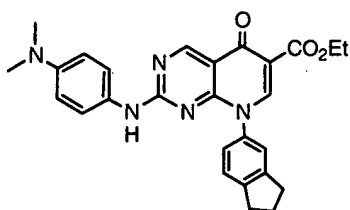
Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 3)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 1(g) o composto do título foi preparado a partir de 4-morfolin-4-il-fenilamina (6,5 mg, 0,036 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 15 mg, 0,036 mmol). 11,9 mg de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foi obtido como um sólido amarelo. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,38 (br, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,64 (br, 2H), 4,36 (q, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,04 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 1,39 (t, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₉H₂₉N₅O₄: 512.24 (M + H), Encontrado: 512.4.

Exemplo 4

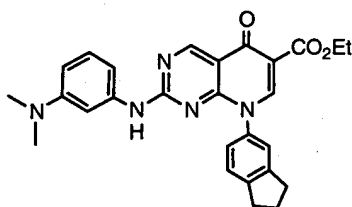
Etil éster de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 4)



Usando o procedimento descrito no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir de 4-dimetilaminoanilina (5 μ L, 0,036 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 15 mg, 0,036 mmol). 7,9 mg de etil éster de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foram obtidos como um sólido amarelo. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,31 (br, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,46 (br, 2H), 4,39 (q, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,22 (m, 2H), 1,37 (t, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 470,21 (M + H), Encontrado: 470,4.

Exemplo 5

Etil éster de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 5)

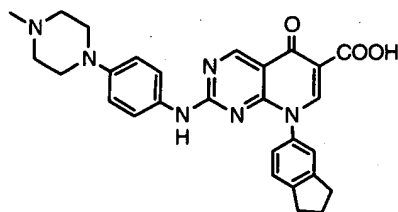


Usando o procedimento descrito no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir de dicloridrato de 3-dimetilaminoanilina (7,6 mg, 0,036 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 15 mg, 0,036 mmol) na presença de trietilamina (11 μ L, 0,072 mmol). 6,6 mg de etil éster de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foram obtidos como um sólido amarelo. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,41 (br, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 4,39 (q, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,80 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 1,37 (t, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 470,21 (M + H),

Encontrado: 470,4.

Exemplo 6

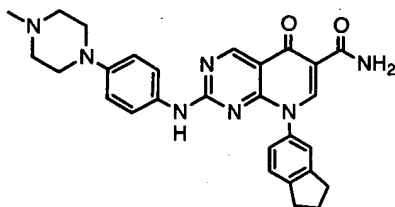
Ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 6)



5 Hidrólise de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico
 Composto 1 (Exemplo 1(g), 50 mg) em uma mistura de tetrahydrofurano (THF) e solução de hidróxido de sódio a 1 N em uma temperatura elevada produziu ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-
 10 dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico Composto 6, o qual foi purificado usando HPLC preparativa, resultando em um sal de ácido fórmico (28 mg, sólido amarelo). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,35 (br, 1H), 7,83 (br, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,65 (br, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,88(m, 4H), 2,60(m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m,
 15 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₈H₂₈N₆O₃: 497,22 (M + H), Encontrado: 497,5.

Exemplo 7

Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 7)

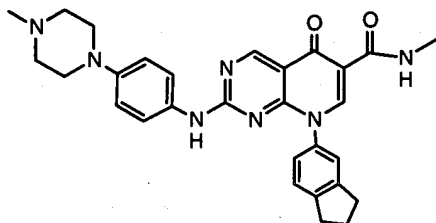


20 A uma solução de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico Composto 1 (Exemplo 1(g), 10 mg) em 1 mL de metanol foi borbulhada amônia a -78°C por 5 minutos em um frasco de pressão (10 mL). O frasco foi fechado e aquecido até a temperatura ambiente e agitado por 16 horas. O

solvente foi evaporado para deixar a amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico Composto 7 como um sólido amarelo (8,1 mg). ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,24 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$: 496,24 (M + H), Encontrado: 496,4.

Exemplo 8

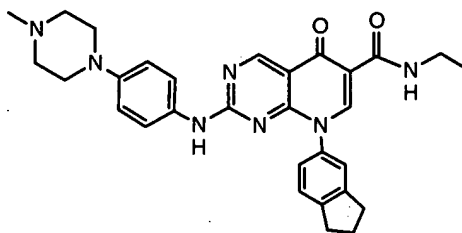
10 Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 8)



A uma solução de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico Composto 1 (Exemplo 1(g), 5 mg) em 1 mL de metanol foi adicionado 1 mL de metilamina (40% em peso em água). A solução foi agitada a 70°C por 30 minutos. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por HPLC preparativa. 1,7 mg de metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico Composto 8 foi obtido como um sólido amarelo. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,65 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,67 (br, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,02 (m, 7H), 2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$: 510,25 (M + H), Encontrado: 510,2.

Exemplo 9

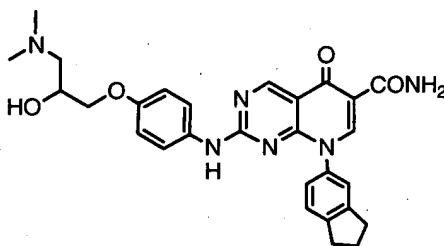
25 Etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 9)



A uma solução de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-
 piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbo-
 xílico Composto 1 (Exemplo 1(g), 5 mg) em 1 mL de metanol foi adicionado
 5 1 mL de etilamina (2 M EM metanol). A solução foi agitada a 70°C por 30
 minutos. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por HPLC pre-
 parativa como um sal de ácido fórmico (1 mg, sólido amarelo). ¹H RMN
 (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,71 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,24 (br,
 1H), 7,69 (br, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,67 (br, 2H), 3,50
 10 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,22 (m, 2H),
 1,27 (t, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para
 C₃₀H₃₃N₇O₂: 524,27 (M + H), Encontrado: 524,3.

Exemplo 10

Amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenila-
 15 mino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico
 (Composto 10)

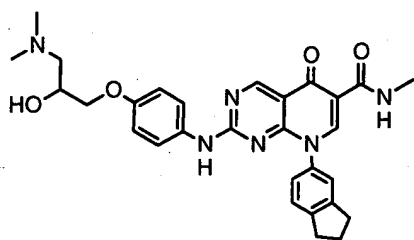


Usando o procedimento descrito no Exemplo 7, o composto do
 título foi preparado a partir de etil éster de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-
 hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-
 20 dina-6-carboxílico (do Exemplo 2(c), 5 mg). 4,3 mg de amida de ácido 2-[4-
 (3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-
 pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foram obtidos como um sólido amarelo.
¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,32 (br, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,02 (br,
 1H), 8,52 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,59 (br, 2H), 4,89

(br, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,14 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $C_{28}H_{30}N_6O_4$: 515.23 (M + H), Encontrado: 515.3,

Exemplo 11

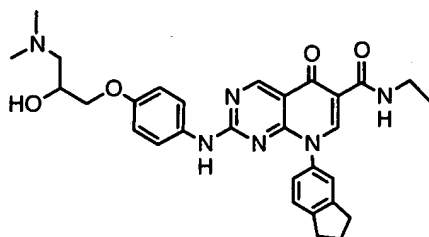
- 5 Metil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 11)



- A uma solução de etil éster de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 2(c), 8 mg) em 1 mL de metanol foi adicionado 1 mL de metilamina (40% em peso em água). A solução foi agitada a 70°C por 30 minutos. O solvente foi evaporado para render um sólido amarelo (6,6 mg). 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,64 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,66 (br, 2H), 4,06 (m, 15 1H), 3,93 (m, 2H), 3,02 (m, 5H), 2,89 (m, 4H), 2,56 (dd, 1H), 2,35 (m, 7H), 2,22 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $C_{29}H_{32}N_6O_4$: 529,25 (M + H), Encontrado: 529,2.

Exemplo 12

- 20 Etil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 12)

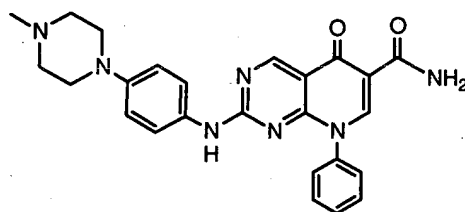


A uma solução de etil éster de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-

dina-6-carboxílico (do Exemplo 2(c), 8 mg) em 1 mL de metanol foi adicionado 1 mL de etilamina (2M em metanol). A solução foi agitada a 70°C por 30 minutos. O solvente foi evaporado e etil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foi purificada por HPLC preparativa como o sal de ácido trifluoroacético (2,7 mg, sólido marrom). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 10,07 (br, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,64 (br, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (m, 12H), 2,23 (m, 2H), 1,25 (t, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₃₀H₃₄N₆O₄: 543,26 (M + H), Encontrado: 543,2.

Exemplo 13

Amida de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 13)



A. Etil éster de ácido 4-[(2-ciano-etil)-fenil-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico.

O composto do título foi preparado a partir de 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidinacarboxilato de etila (3,7 g, 15,8 mmols) e 3-fenilamino-próprionitrila (2,3 g, 15,8 mmols) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 (B). O produto foi purificado cromatograficamente (sílica, EtOAc/ hexanos 1:20-1:2, v/v). Um sólido branco foi obtido (3,5 g, 65%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,32 (s, 1H), 7,34(m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 4,32 (t, J = 7,1Hz, 2H), 3,56 (q, J = 7,1Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,1Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,2Hz, 3H).

B. 2-Metilsulfanil-5-oxo-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrila.

O composto do título foi preparado a partir de etil éster de ácido 4-[(2-ciano-etil)-fenil-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (0,78 g, 2,27 mmols) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 (C). O produto foi purificado cromatograficamente (sílica, EtOAc/ hexanos 1:1-1:0,

v/v). Um sólido amarelo foi obtido (0,39 g, 58%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) indicou que a presença tanto de enol quanto de ceto forma em uma razão 1:1.

5 C. 2-Metilsulfanil-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrila

O composto do título foi preparado a partir de 2-metilsulfanil-5-oxo-8-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila (0,83 g, 2,8 mmols) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 (D). O produto foi purificado cromatograficamente (sílica, EtOAc/ hexanos (1:5-1:2,5, v/v) e
10 obtido como um sólido branco (0,73 g, 89%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

D. 2-Metanossulfonil-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila

15 O composto do título foi preparado a partir de 2-metilsulfanil-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila (0,73 g, 2,5 mmols) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 (E). O produto foi obtido como um sólido esbranquiçado (0,77 g, 95%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H),
20 3,20 (s, 3H).

E. 2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila

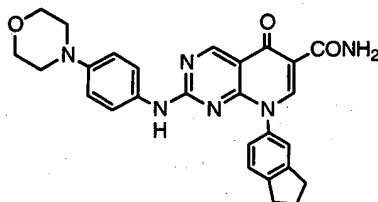
Usando o procedimento descrito no Exemplo 1(G), o composto do título foi preparado a partir de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (32 mg, 0,16 mmol) e 2-metanossulfonil-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrila (Exemplo 13 (D) acima, 50 mg, 0,15 mmol). O produto foi
25 obtido como um sólido amarelo (17,1 mg). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,34 (s, 1H), 8,55 (br, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,55 (d, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$: 438,20 (M + H), Encontrado: 438,5.

F. Amida de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

A uma solução de 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrila (Exemplo 13 F, 9 mg) em 1 mL de *t*-butanol foi adicionado hidróxido de potássio (triturado, 5 mg). A mistura foi agitada a 85 °C por 1 hora. Após resfriamento à temperatura ambiente, água foi adicionada, e os precipitados foram extraídos em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre Na₂SO₄. O solvente foi evaporado sob vácuo para deixar a amida de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico como um sólido amarelo (7,2 mg, 79%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,64 (br, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,53 (br, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,94 (br, 2H), 6,35 (br, 2H), 5,06 (br, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₅H₂₅N₇O₂: 456,51 (M + H), Encontrado: 456,6.

Exemplo 14

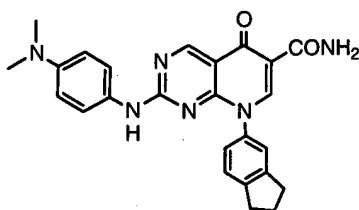
Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 14)



Usando o procedimento descrito no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 3 acima, 9 mg, 0,017 mmol). Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foi obtida como um sólido amarelo (8,6 mg, 100%). ¹H RMN (400MHz, CD₂Cl₂/CD₃OD (20:1 v/v)) δ (ppm): 9,22 (br, 1H), 8,68 (br, 1H), 7,35 (br, 1H), 7,10-7,26 (m, 4H), 6,57 (br, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,96 (m, 8H), 2,11 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₇H₂₆N₆O₃: 483,21 (M + H), Encontrado: 483,2.

Exemplo 15

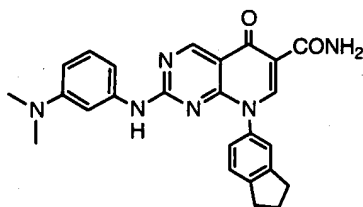
Amida de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 15)



Usando o procedimento descrito no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir de etil éster de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 4 acima, 4,9 mg, 0,010 mmol). Amida de ácido 2-(4-dime-
 5 tilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foi obtida como um sólido amarelo (3,8 mg, 83%). ¹H RMN (400MHz, CD₂Cl₂/CD₃OD (20:1 v/v)) δ (ppm): 9,19 (br, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,38 (br, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,79 (s, 6H), 1,96
 10 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₅H₂₄N₆O₂: 4441,20 (M + H), Encontrado: 441,2.

Exemplo 16

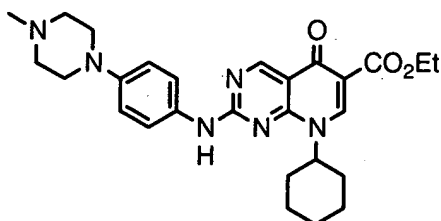
Amida de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 16)



15 Usando o procedimento descrito no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir de etil éster de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 5 acima, 3,3 mg, 0,007 mmol). Amida de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico
 20 foi obtida como um sólido amarelo (2,7 mg, 88%). ¹H RMN (400MHz, CD₂Cl₂/CD₃OD (20:1 v/v)) δ (ppm): 9,26 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (br, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (br, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,71 (s, 6H), 2,10 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para
 25 C₂₅H₂₄N₆O₂: 441,20 (M + H), Encontrado: 441,2.

Exemplo 17

Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 17)



A. Etil éster de ácido 3-ciclohexilamino-propiónico

5 Ciclohexilamina (0,86 g, 8,7 mmols) e etil éster de ácido 3-cloro-propiónico (1,18 g, 8,67 mmols) foram combinados de forma limpa, e K_2CO_3 (1,2 g, 8,7 mmols) e uma quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio (cerca de 5 mg) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 80°C durante a noite. A mistura resultante foi então dividida entre água e DCM. A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$) e concentrada para proporcionar 1,25 g (72%)

10 do composto do título. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,14 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,90 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,50 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,25 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz).

B. Etil éster de ácido 4-[ciclohexil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-2-

15 metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico

Etil éster de ácido 3-ciclohexilamino-propiónico (1,0 g, 5,0 mmols) e etil éster de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (1,17 g, 5,02 mmols) foram combinados em DCM (15 mL), e diisopropiletilamina (0,81 g, 6,3 mmols) foi adicionada. Após 16 h, a solução foi dividida

20 entre água e DCM, e a camada orgânica foi secada ($MgSO_4$) e concentrada. Cromatografia (0 a 20 % de EtOAc/ gradiente de hexanos) proveu 1,63 g (84%) do composto do título. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,39 (s, 1H) 5,30 (s, 1H), 4,30 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 4,14 (q, 1H, $J=7,1$ Hz), 3,76-3,80 (m, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 7H), 1,12-

25 1,27 (m, 7H).

C. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Sódio (25% em peso de dispersão em cera de parafina, 0,10 g,

3,8 mmols) foi adicionado a *t*-butanol (1,8 mL) à temperatura ambiente. Após 10 minutos, uma solução de etil éster de ácido 4-[ciclohexil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (1,0 g, 2,5 mmols) em 10 mL de tolueno foi adicionada à solução de *t*-butóxido de sódio, e a mistura resultante foi aquecida a 90 °C por 30 minutos. A mistura de reação foi então esfriada, e a solução foi ajustada a pH 7 usando uma solução de HCl a 1N. a solução foi então extraída com EtOAc (2 X 20 mL), e a camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada para prover 0,55 g, (42%) do composto do título. ¹H RMN indicou a presença tanto da forma enol quanto da ceto em uma razão 1:1,75. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,76-4,82 (m), 4,58-4,68 (m), 4,16-4,36 (m), 3,91-3,96 (m), 3,60-3,64 (m), 3,46-3,49 (m), 2,53 (s, 3H), 2,50 (s, 5.25H), 1,86-1,89 (m), 1,71-1,73 (m), 1,32-1,56 (m), 1,26 (t, J=7,2Hz), 1,10-1,21 (m).

D. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Bromo (0,15 g, 0,94 mmol) foi adicionado a uma solução de etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,28 g, 0,79 mmol) em DCM (10 mL). Após 5 min, a solução foi concentrada, e o resíduo bruto foi redissolvido em DCM (10 mL), e diisopropiletilamina (0,42 mL, 2,4 mmols) foi adicionada. Após 15 h, a mistura de reação foi dividida entre água e DCM, a camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e concentrada para prover 0,28 g (87%) do composto do título. Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₇H₂₁N₃O₃S: 347,13, encontrado: (M + H) 348,3.

E. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

m-CPBA (0,33 g, 1,5 mmol de uma mistura de 70% em p/p) foi adicionado a uma solução de etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,206 g, 0,59 mmol) em DCM (15 mL). Após 2 horas, uma solução de Na₂SO₃ a 10% (1 mL) foi adicionada, e a mistura foi dividida entre NaHCO₃ saturado e DCM. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada para prover 0,22 g do composto do título. Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₇H₂₁N₃O₅S:

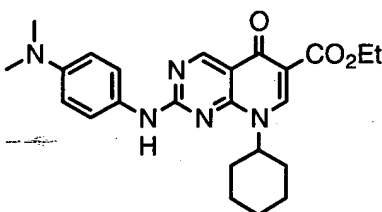
379,12, encontrado: (M + H) 380,1.

F. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,051 mmol) e 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (10 mg, 0,051 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (2 mL) e aquecidos a 80 °C. Após 14 h, a solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (30 mL/ min 0 a100% de H₂O/ MeCN gradiente por mais de 10 min) para prover 7,2 mg (29%) de etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,32 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,57 (d, 2 H, J=9,0Hz), 6,96 (d, 1H, J=8,9Hz), 4,40 (q, 2 H, J=7,1Hz), 3,25-3,46 (m, 8 H), 2,82-2,84 (m, 3 H), 1,49-2,0 (m, 8 H), 1,41 (t, 3 H, J=7,1Hz). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₇H₃₄N₆O₃: 490,27, encontrado: (M + H) 491,3.

Exemplo 18

Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-(4-dimetilamino-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 18)

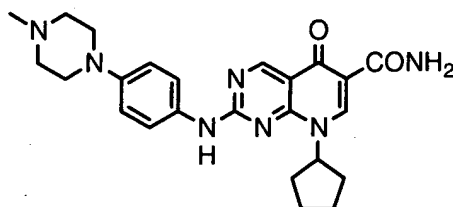


Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Exemplo 17E) (20 mg, 0,051 mmol) e 4-*N,N*-dimetilaminoanilina (7,8 mg, 0,057 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (1 mL) e aquecidos a 80 °C. Após 14 h, a solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (30 mL/ min 0 a100% de H₂O/ MeCN gradiente por mais de 10 min) para prover 3,4 mg de etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-(4-dimetilamino-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,34 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 6,79-6,84 (m, 1 H), 6,62-6,64 (m, 1 H), 5,10-5,17 (m, 1 H), 4,40 (q, 2 H, J=7,0Hz), 3,01 (s, 6 H), 2,46-2,07 (m, 10 H), 1,41 (t, 1H, J=7,0Hz). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₄H₂₉N₅O₃:

435.23, encontrado: (M + H) 436,3.

Exemplo 19

Amida de ácido 8-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 19)



5 A. Etil éster de ácido 3-ciclopentilamino-propiónico

Ciclopentilamina (1,72 g, 17,5 mmols) e etil éster de ácido 3-cloro-propiónico (2,4 g, 18 mmols) foram combinados de forma limpa, e K_2CO_3 (2,4 g, 18 mmols) e uma quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio (cerca de 5 mg) foram adicionados. A mistura foi aquecida a $80^\circ C$ durante a noite. A mistura resultante foi então dividida entre água e DCM. A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$) e concentrada para prover 2,68 g (83%) do composto do título. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,13 (p, 2H, $J=7,0$ Hz), 3,07 (p, 1H, $J=6,7$ Hz), 2,81-2,94 (m, 4 H), 2,51 (t, 1H, $J=6,5$ Hz), 2,44 (t, 1H, $J=7,4$ Hz), 1,29-1,88 (m, 6 H), 1,25 (t, 3H, $J=7,1$ Hz)

15 B. Etil éster de ácido 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Etil éster de ácido 3-ciclopentilamino-propiónico (1,0 g, 5,4 mmols) e etil éster de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (1,25 g, 5,4 mmols) foram combinados em DCM (10 mL) e diisopropiletilamina (0,83 g, 6,5 mmols) foi adicionada. Após 16 h, a solução foi dividida entre água e DCM, e a camada orgânica foi secada ($MgSO_4$) e concentrada. Cromatografia (0 a 20% de EtOAc/ hexanos gradientes) proveu o composto do título que foi diretamente levado à etapa seguinte. Sódio (25 % em peso de dispersão em cera de parafina, 0,25 g, 6,0 mmols) foi adicionado a *t*-butanol (5,0 mL) à temperatura ambiente. Após 10 minutos, uma solução de etil éster de ácido 4-[ciclopentil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (2,0 g, 5,4 mmols) em 10 mL de tolueno foi adicionada à solução de *t*-butóxido de sódio, e a mistura resultante foi aquecida a $90^\circ C$ por 30 minutos. A mistura de reação foi então esfriada, e a solução foi ajustada a pH 7 usan-

do uma solução de HCl a 1N. A solução foi então extraída com EtOAc (2 X 20 mL), e a camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada para prover 0,26 g (14%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12,0 (br s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 5.10-5.18 (m, 1 H), 4,26-4,31 (m, 3 H), 3,72 (q, 2H, J=7,0Hz), 2,50 (s, 3 H), 1,63-1,86 (m, 5 H), 1,20-1,35 (m, 5 H).

C. Etil éster de ácido 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Bromo (0,13 g, 0,82 mmol) foi adicionado a uma solução de etil éster de ácido 8-Ciclopentil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,34 g, 0,82 mmol) em DCM (5 mL). Após 15 min, a solução foi concentrada, e o resíduo bruto foi redissolvido em DCM (5 mL), e trietilamina (0,16 mL, 0,24 mmol) foi adicionada. Após 15 h, a mistura de reação foi dividida entre água e DCM, e a camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e com centrada para prover o composto do título. Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₃S: 333,11, encontrado: (M + H) 334,1.

D. Etil éster de ácido 8-ciclopentil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

m-CPBA (0,45 g, 2,05 mmoles de um pó a 77%) foi adicionado a uma solução de etil éster de ácido 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,27 g, 0,82 mmol) em DCM (5 mL). Após 2 horas, uma solução de Na₂SO₃ a 10% (2 mL) foi adicionada, e a mistura foi dividida entre NaHCO₃ saturado e DCM. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada para prover o composto do título. Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₅S: 365.10, encontrado: (M + H) 366,1.

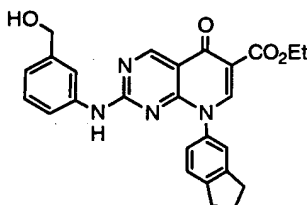
E. Amida de ácido 8-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Etil éster de ácido 8-ciclopentil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (45 mg, 0,12 mmol) e 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (23 mg, 0,12 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (1 mL) e aquecidos a 80 °C. Após 14 h, a solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (30 mL/ min 0 a 100% de H₂O/ MeCN gradiente por

mais de 10 min) para prover 19,8 mg de etil éster de ácido 8-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. O éster foi dissolvido em MeOH (2 mL) e esfriado a -78 °C em um recipiente de alta pressão. Amônia foi borbulhada dentro da solução por 1 minuto, e o recipiente foi vedado e permitido aquecer à temperatura ambiente. Após a 14 h, a solução foi esfriada a -78 °C, o recipiente foi aberto e permitiu-se que a solução fosse aquecida à temperatura ambiente. A solução foi concentrada para prover 5,4 mg de amida de ácido 8-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,30 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 H, J=8,9Hz), 6,94 (d, 2 H, J=9,0Hz), 5.23-5.52 (m, 4 H), 4,38 (q, 2 H, J=7,1Hz), 3,34-3,36 (m, 4 H), 3,00-3,01 (m, 4 H), 2,60 (s, 3 H), 2,21-2,28 (m, 2 H), 1,80-1,93 (m, 6 H), 1,40 (t, 3 H, J=7,1Hz). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₆H₃₂N₆O₃: 476,25, encontrado: (M + H) 477,3.

Exemplo 20

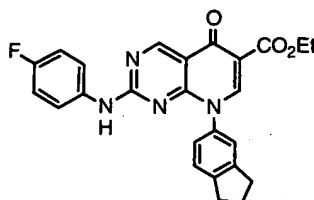
Amida de ácido 2-(3-hidroximetil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 20)



Usando o procedimento descrito no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir de (3-amino-fenil)-metanol (3,2 mg, 0,026 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 10 mg, 0,026 mmol). Amida de ácido 2-(3-hidroximetil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foi obtida como um sólido branco. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,37 (br s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,02-7,21 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4,43 (br s, 1H), 4,39 (dd, 2H, J=7,1Hz, J=14,3Hz), 3,05 (td, 4H, J=7,5Hz, J=28,2Hz), 2,20-2,27 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J=7,1Hz). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₄H₂₁N₅O₃: 427,16, encontrado: (M + H) 428,1.

Exemplo 21

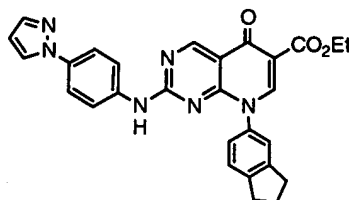
Etil éster de ácido 2-(4-flúor-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 21)



Usando o procedimento descrito no Exemplo 1(g), etil éster de
 5 ácido 2-(4-flúor-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-
 dina-6-carboxílico foi preparado a partir de 4-fluoroanilina (6 mg, 0,05 mmol)
 e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pi-
 rido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 21 mg, 0,050
 mmol). Purificação por HPLC preparativa (30 mL/ min 0 a 100% de H₂O/
 10 MeCN gradiente por mais de 10 min) proveu etil éster de ácido 2-(4-flúor-
 fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico
 (3,6 mg). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,21 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84-
 7,94 (m, 1H), 7,10-7,48 (m, 6H), 4,23 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=14,5Hz), 2,96 (td,
 1H, J=7,3Hz, J=25,1Hz), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,18-1,40 (m, 7H).). Espectro de
 15 Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₅H₂₁FN₄O₃: 444,16,14, encontra-
 do: (M + H) 445,1.

Exemplo 22

Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-
 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 22)

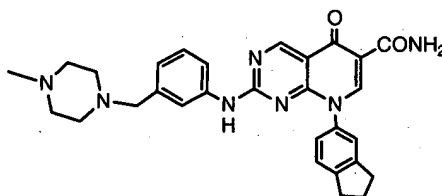


20 Usando o procedimento descrito no Exemplo 1(g), amida de áci-
 do 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pimi-
 midina-6-carboxílico foi preparada a partir de 4-pirazol-1-il-fenilamina (8,0
 mg, 0,053 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-
 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 20
 25 mg, 0,053 mmol). Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-pirazol-1-il-fenila-

mino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico foi obtida como um sólido branco. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,30(br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,13-7,23 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 4,31 (q, 1H, J=7,1Hz), 3,02 (t, 1H, J=7,3Hz), 2,94 (t, 1H, J=7,3Hz), 2,17 (p, 1H, J=7,5Hz), 1,32 (t, 1H, J=7,1Hz). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₆H₂₁N₇O₂: 463,18, encontrado: (M + H) 464,1.

Exemplo 23

Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 23)



10 A. 3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

Brometo de *m*-nitrobenzila (500 mg, 2,31 mmols) foi adicionado a uma mistura de 1-metilpiperazina (277 mg, 2,77 mmols) e carbonato de potássio (414 g, 3,0 mmols) em 5 mL de DMF. A mistura foi agitada a 90 °C por 16 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi extraída em acetato de etila (EtOAc), lavada com água, salmoura e então secada com sulfato de sódio (Na₂SO₄). Remoção do solvente e cromatografia em sílica, eluindo com EtOAc/CH₃OH/NH₄OH (10:1:0,1, v/v), deu 510 mg de 1-metil-4-(3-nitro-benzil)-piperazina, a qual foi convertida ao composto do título sob condições normais de hidrogenação. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (450 mg, 95%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,02 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,6Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,76 (br, 4H), 2,65 (br, 4H), 2,82 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).

25 B. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(d), 200 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em 2 mL de CH₃OH. Foi borbulhada amônia à solução a -78°C por 5 minutos em uma garrafa de pressão (15 mL). A garrafa foi coberta e aqueci-

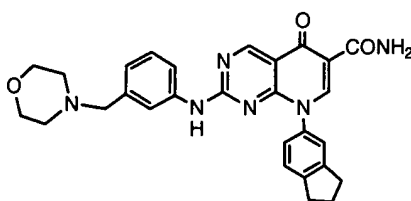
da até a temperatura ambiente e agitada por 16 horas. O solvente foi evaporado para deixar um sólido esbranquiçado. O sólido foi suspenso em 50 mL de CH₂Cl₂. A uma mistura foi adicionado *m*-CPBA (69,5%, 325 mg, 1,3 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Uma solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10% foi adicionada para extinguir a reação. Após 30 minutos, solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada, e a solução aquosa foi extraída por CH₂Cl₂. A solução combinada de CH₂Cl₂ foi lavada com salmoura e secada sobre Na₂SO₄. Remoção do solvente e cromatografia em sílica, eluindo com EtOAc/hexanos (1:1-2:1, v/v) deu 0,18 g (90%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,75 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 2,10(m, 2H).

C. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico

A uma suspensão de amida de ácido 8-indan-5-il-2-metanosulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 23 (b), 7 mg) em 1 mL de *i*-PrOH foi adicionada 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (5 mg). A mistura foi agitada a 90°C por 1 h. Após resfriar, o solvente foi evaporado, e o produto foi purificado cromatograficamente (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (10:1:0,1, v/v)). O composto do título foi obtido como um sólido branco (2,7 mg, 29%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,39 (br, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,48 (br, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (br, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (br, 2H), 5,67 (br, 1H), 3,29 (br, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,49 (br, 7H), 2,33 (br, 4H), 2,15 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₉H₃₁N₇O₂: 510,25 (M + H), Encontrado: 510,1.

Exemplo 24

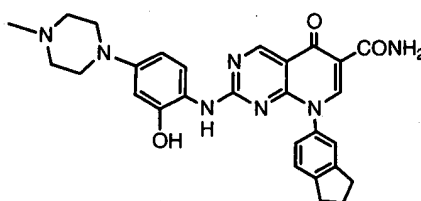
Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico (Composto 24)



Usando o procedimento descrito no Exemplo 23 (a e c), o composto do título foi preparado a partir de 3-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (5 mg) e amida de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 23 (b), 7 mg). Purificação por HPLC preparativa (32 mL/min, 5 a 100% de H₂O/ MeCN (0,01% TFA, v/v) gradiente por mais de 10 min) deu o composto do título como um sólido branco (3,9 mg, 35%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,55 (br, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (br, 2H), 6,23 (br, 1H), 4,00 (br, 4H), 3,32 (br, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,72 (br, 2H), 2,23 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para C₂₈H₂₈N₆O₃: 497,22 (M + H), Encontrado: 497,1.

Exemplo 25

Amida de ácido 2-[2-hidróxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 25)

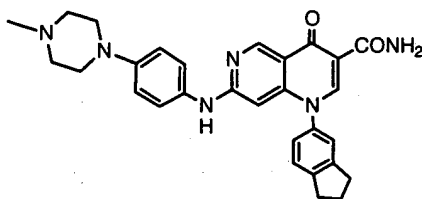


Usando o procedimento descrito no Exemplo 23 (c), o composto do título foi preparado a partir de 2-amino-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenol (5 mg, preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1 (F) a partir de 1-flúor-2-hidróxi-4-nitrobenzeno e 1-metil-piperazina) e amida de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 23 (b), 7 mg). Purificação por HPLC preparativa (32 mL/min, 5 a 100% de H₂O/ MeCN (0,01% TFA, v/v) gradiente por mais de 10 min) seguido por manipulações aquosas básicas deu o composto do título como um sólido amarelo (3,7 mg, 40%). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ (ppm):

9,25 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,02 (br, 1H), 3,20 (br, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,22 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $C_{28}H_{29}N_7O_3$: 512,23 (M + H), Encontrado: 512,1.

5 Exemplo 26

Amida de ácido 1-indan-5-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico (Composto 26)



A. Etil éster de ácido 4,6-dicloro-nicotínico

1,3-Acetonadicarboxilato de dietila (10 mL, 49,5 mmols) foi captado em 10 mL de anidrido acético. À solução foi adicionado trimetilortofor-
 10 miato (8,2 mL, 49,5 mmols). A mistura foi aquecida a 120 °C por 3 horas. A reação foi então esfriada e foram adicionados 10 mL de NH_4OH (30%). Após agitação por mais 1 hora, a solução foi triturada por 3 vezes em CH_2Cl_2 para proporcionar 7,3 g de um sólido esbranquiçado. O sólido foi suspenso em 10
 15 mL de $POCl_3$ e a mistura foi aquecida a 100°C por 6 horas. A reação foi esfriada, extinta com água e extraída 3 vezes com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. Cromatografia instantânea (EtOAc/Hexanos, 1:10 v/v) proporcionou o composto do título como um sólido branco (6g, 68%). 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,79 (s, 1H),
 20 7,42 (s, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

B. Etil éster de ácido 6-cloro-4-[(2-etoxicarbonil-etil)-indan-5-il-amino]-nicotínico

A uma solução de etil éster de ácido 4,6-dicloro-nicotínico (2 g, 9 mmols) e etil éster de ácido 3-(indan-5-ilamino)-propiónico (do Exemplo 1
 25 (A), 2,3 g, 10 mmols) em 5 mL de DMF foi adicionada trietilamina (2 g, 20 mmols). A mistura foi agitada a 100 °C por 48 horas. A reação foi esfriada, extinta com água e extraída 3 vezes com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. Cromatografia instantânea (EtOAc/Hexanos, 2:10 v/v) proporcionou o composto do título como um sólido

do branco (1,6 g, 44%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,22 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 4H), 3,74 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5 C. Etil éster de ácido 7-cloro-1-indan-5-il-4-oxo-1,4-dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico

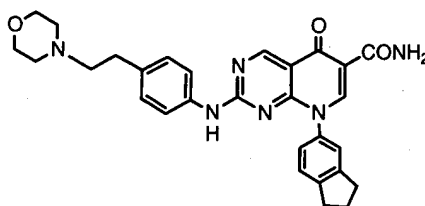
Usando o procedimento descrito no Exemplo 1 (C e D), o composto do título foi preparado a partir de etil éster de ácido 6-cloro-4-[(2-etoxicarbonil-etil)-indan-5-il-amino]-nicotínico (1,6 g, 4 mmols). Um sólido
10 branco foi obtido (500 mg, 34%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

15 D. Amida de ácido 1-indan-5-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico

A uma solução de etil éster de ácido 7-cloro-1-indan-5-il-4-oxo-1,4-dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol) e 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (45 mg, 0,23 mmol) em 1 mL de NMP foi adicionada trietilamina (24 mg, 0,24 mmol). A reação foi aquecida em um reator de
20 microondas a 200 °C por 2 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo, e o produto foi purificado por HPLC preparativa (32 mL/ min, 5 a100% de $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0,01% TFA, v/v) gradiente por mais de 15 min). O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (6,9 mg, 10%). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,25 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,40-3,80 (br, 8H), 3,01 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,17 (m, 2H). Espectro de
25 Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$: 495,24 (M + H), Encontrado: 495,1.

Exemplo 27

30 Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Composto 27)



A. 4-(2-Morfolin-4-il-etil)-fenilamina

1-(2-Bromo-etil)-4-nitro-benzeno (1 g, 4,3 mmols) foi adicionado a uma mistura de morfolina (435 μ L, 5 mmols) e carbonato de potássio (690 mg, 5,0 mmols) em 5 mL de DMSO. A mistura foi agitada a 100 $^{\circ}$ C por 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi extraída em acetato de etila (EtOAc), lavada com água, salmoura e então secada com sulfato de sódio (Na_2SO_4). Remoção do solvente e cromatografia em sílica, eluindo com EtOAc/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (10:1:0,1, v/v), deu 950 mg de 4-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-morfolina, a qual foi convertida ao composto do título sob condições normais de hidrogenação. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (880 mg, 99 %). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,57 (br, 2H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 6H).

B. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento descrito no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir de 4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamina (49 mg, 0,24 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo 1(e) acima, 100 mg, 0,24 mmol). O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (60 mg, 46%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,87 (br, 2H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,69 (br, 4H), 2,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,67 (br, 2H), 2,46 (br, 6 H), 2,17 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

C. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

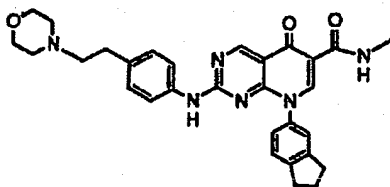
Usando o procedimento descrito no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-

4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,037 mmol). Um sólido amarelo foi obtido (15.8 mg, 84%). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,37 (br, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,87 (br, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,37 (m, 6H), 2,14 (m, 2H). Espectro de Massa (LCMS, ESI pos.) Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 511,24 (M + H), Encontrado 511,0.

Exemplo 28

Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-

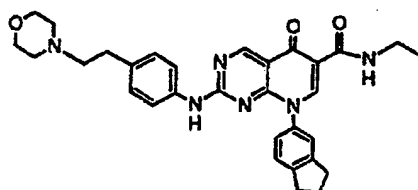
5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 28)



A uma solução de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico {Exemplo 27 (b), 20 mg, 0,037 mmol) em 1 mL de metanol, foi adicionada uma solução de metilamina em THF (2N, 2 mL). A mistura foi agitada a 80°C durante 4 horas. O solvente foi removido por vácuo para deixar um sólido amarelo (17 mg, 87%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,60 (br, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (br, 2H), 3,69 (br, 4H), 3,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,94 (m, 5H), 2,65 (br, 2H), 2,49 (br, 6H), 2,17 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$: 525,25 (M + H), Encontrado 525,0.

Exemplo 29

Etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 29)

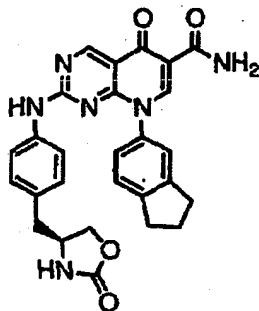


A uma solução de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-

4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Exemplo 27 (b), 20 mg, 0,037 mmol) em 1 mL de metanol, foi adicionada uma solução de etilamina em THF (2N, 2mL). A mistura foi agitada a 80°C durante 16 horas. O solvente foi removido por vácuo para deixar um sólido amarelo (12,7mg, 64%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,60 (br, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 <m, 2H), 7,2 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,87 (br, 2H), 3,69 (br, 4H), 3,42(q, /= 7,1 Hz, 2H), 3,01 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 2,65 (br, 2H), 2,49 (br, 6H), 2,7<m, 2H). 1,8 <t, 7,1 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₁H₃₄N₆O₃: 539,27 (M + H), encontrado 539,0.

Exemplo 30

Amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 30)



A. Etil éster de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir de (4S)-4-(4-amino-benzil)-1,3-oxazolidin-2-ona (46 mg, 0,24 mmol) e do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanosulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo I(e) acima, 100 mg, 0,24 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sólido branco (56 mg, 44%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ <ppm): 9,00 (br, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,33 (d, /= 7,9 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (br, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,41 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,99 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,31 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

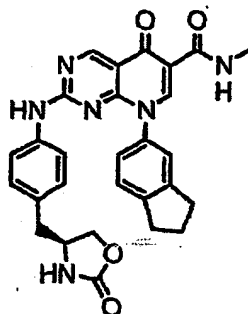
B. Amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-

ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir de etil éster de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (15 mg, 0,028 mmol). Foi obtido um sólido branco (9,9 mg, 71%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, DMSO-⁶) δ (ppm): 10,41 (br, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 6,89 (br, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,21 (t, J = 7,8Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,02 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,14 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₂₄N₆O₄: 497,10 (M + H), encontrado 497,0.

Exemplo 31

Metil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 31)

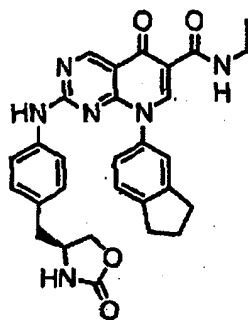


Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,038 mmol). Foi obtido um sólido branco (17,3 mg, 89%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,20 (br, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,95 (br, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (br, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,42 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,16 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para

$C_{28}H_{26}N_6O_4$: 511,20 (M + H), encontrado 511,0.

Exemplo 32

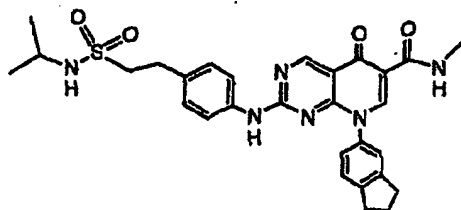
Etil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 32)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,038 mmol). Foi obtido um sólido branco (13,5 mg, 68%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,20 (br, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,95 (br, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (br, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,42 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,21 (t, J = 13 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{29}H_{28}N_6O_4$: 525,22 (M + H), encontrado 525,0.

Exemplo 33

Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 33)



A. Cloreto de 2-(4-Nitro-fenil)-etanossulfonila

O 1-(2-Bromo-etil)-4-nitro-benzeno (3 g, 13 mmols) e o tioacetato de potássio (3 g, 26 mmols) em DMSO (10 mL) foram agitados em tempera-

tura ambiente durante 3 horas. Foi utilizado EtOAc para diluir a reação. A camada orgânica foi lavada com água duas vezes (2X 100 mL), salmoura e secada sobre Na₂SO₄. O solvente foi evaporado sob vácuo para produzir um sólido de cor marrom (~3 g), que foi absorvido em 50 mL de ácido acético. À
5 solução em agitação foram adicionados 20 mL de peróxido de hidrogênio (30% em água). A solução amarela resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água (50 mL), e o solvente foi evaporado a vácuo com aquecimento mínimo. O resíduo amarelo foi secado a alto vácuo durante dois dias. Em seguida, foi suspenso em cloreto de tionila (18
10 mL), e a mistura foi aquecida para refluxo (80°C) durante 6 horas. As substâncias voláteis foram evaporadas para deixar um sólido amarelo, que foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação.

B. Isopropilamida de ácido 2-(4-Amino-fenil)-etanossulfônico

O cloreto de 2-(4-Nitro-fenil)-etanossulfonila (300 mg) foi suspenso em 5 mL de THF. À solução em agitação, foi adicionada isopropilamina (600 µL) em gotas a temperatura ambiente. Depois 5 horas, o solvente foi evaporado. O produto nitro foi purificado por cromatografia instantânea (CH₂Cl₂/ CH₃OH 10:1 v/v) e foi convertido no composto do título sob condições de hidrogenação normais. O composto do título foi obtido na forma de
20 sólido amarelo (182 mg, 54%). ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

C. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

25 Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir de isopropilamida de ácido 2-(4-amino-fenil)-etanossulfônico (58 mg, 0,24 mmol) e do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (do Exemplo I(e) acima, 100 mg, 0,24 mmol). O composto do título foi obtido na
30 forma de sólido branco (50 mg, 36%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,34 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,88 (br, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (br, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 6H), 2,23 (m, 2H), 1,38 (t, 7=

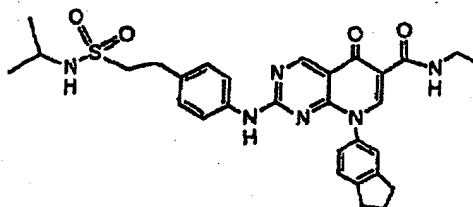
7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

D. Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,034 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (13,9 mg, 70%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,59<br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,52 (br, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,09<d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (br, 2H), 3,88 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,03-2,90 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₉H₃₂N₆O₄S: 561,22 (M + H), encontrado 561,0.

Exemplo 34

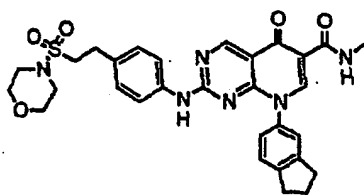
15 Etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 34)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir de 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (15 mg, 0,026 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (7,5 mg, 50%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,59 {br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,52 (br, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (br, 2H), 3,88 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,03-2,90 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 1,20 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₀H₃₄N₆O₄S: 575,24 <M + H), encontrado 575,0.

Exemplo 35

Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 35)



A. 4-[2-(Morfolina-4-sulfonil)-etil]-fenilamina

O cloreto de 2-(4-Nitro-fenil)-etanossulfonila (a partir do Exemplo 33 (A), 300 mg) foi suspenso em 5 mL de THF. À solução agitada foi acrescentada morfolina (1 mL) em gotas à temperatura ambiente. Depois 5 horas, o solvente foi evaporado. O produto nitro foi purificado por cromatografia instantânea (CH₂Cl₂/ CH₃OH 10:1 v/v) e foi convertido no composto do título em condições de hidrogenação normais. O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo (167 mg, 52 %). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,11 (m, 2H), 2,98 (m, 2H).

B. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da 4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamina (65 mg, 0,24 mmol) e do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo I (e) acima, 100 mg, 0,24 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido branco (42 mg, 29%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (br, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (br, 2H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,25 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,08 (m, 6H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

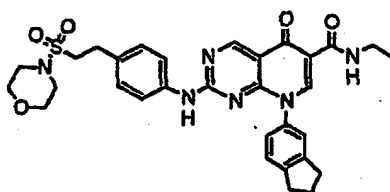
C. Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster do ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (12 mg, 0,020 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (6,4 mg, 54%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,59 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,77 (s,

1H), 8,25 (br, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,89 (br, 2H), 3,67 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,01 (m, 6H), 2,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,17 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{30}H_{32}N_6O_5S$: 589,22 (M + H), encontrado 589,0.

Exemplo 36

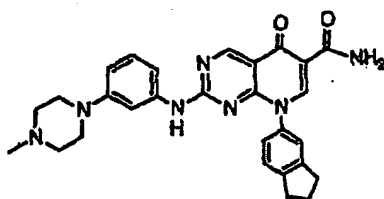
Etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 36)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Exemplo 35 (B), 12 mg, 0,020 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (7,6 mg, 63%). 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,59 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (br, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,89 (br, 2H), 3,67 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,18 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,01 (m, 6H), 2,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{31}H_{34}N_6O_5S$: 603,23 (M + H), encontrado 602,9

Exemplo 37

Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 37)



A. 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamina

A uma suspensão de 1-flúor-3-nitrobenzeno (3,77 mL, 35,4 mmols) e carbonato de potássio (10 g, 71 mmols) em DMSO (30 mL), foi adicionada 1-metil piperazina (59 mL, 53,2 mmols). A mistura foi agitada a

122°C durante 24 horas. Após resfriamento, a mistura foi diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (3x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio (Na₂SO₄), e concentradas a vácuo para produzir um óleo cor de laranja. A recristalização a partir de EtOAc/hexanos produziu 4,2 g de 1-(4-metil-piperazin-1-il)-3-nitrobenzeno, que foi reduzido através de hidrogenação, produzindo o composto do título (sólido de cor bege, 3 g). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,26 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 3,60 (br, 2H), 3,18 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H).

B. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (50 mg, 0,27 mmol) e etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo I(e) acima, 100 mg, 0,24 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo (60 mg, 46%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (br, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,02-2,90 (m, 8H), 2,45 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

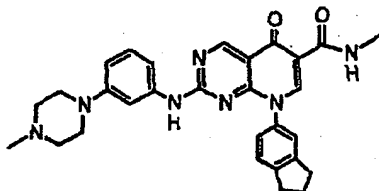
C. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir de B acima, 20 mg, 0,038 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (8,3 mg, 44%). ¹H RMN (400MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 9,35 (br, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (br, 1H), 6,65 (br, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,91 (br, 1H), 3,00-2,84 (m, 8H), 2,43 (br, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₈H₂₉N₇O₂:

496,24 (M + H), encontrado 496,1.

Exemplo 38

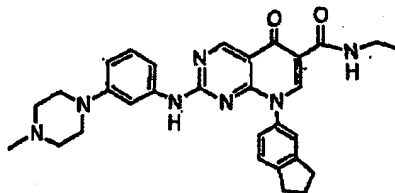
Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 38)



5 Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 37(B) acima, 15 mg, 0,028 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (8,8 mg, 62%) após purificação com HPLC preparativa (32
10 mL/min gradiente de 5-100% de MeCN/ H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz,CDCl₃) δ (ppm): 9,55 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,46 (br, 1H), 7,30 (d, 7 = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (br, 1H), 6,60 (br, 1H), 6,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,06-2,89 (m, 1 1H), 2,45 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (m, 2H). Espectrômetro de massa
15 (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₉H₃₁N₇O₂: 510,25 (M + H), encontrado 510,1.

Exemplo 39

Etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 39)

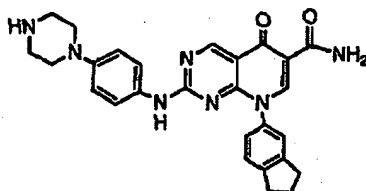


20 Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 37(B) acima, 15 mg, 0,028 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (8,6 mg, 59%) após purificação com HPLC preparativa (32
25 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400

MHz₅CDCl₃) δ (ppm): 9,62 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,46 (br, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (br, 1H), 6,64 (br, 1H), 6,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,06-2,86 (m, 8H), 2,45 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₀H₃₃N₇O₂: 524,27 (M + H), encontrado 524,1.

Exemplo 40

Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 4)



10 A. Terc-butil éster de ácido 4-(4-Amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico

A uma suspensão de 1-flúor-4-nitrobenzeno (1,4 mL, 13 mmols) e carbonato de potássio (2,5 g, 18 mmols) em DMSO (10 mL), foi adicionada 1-Boc-piperazina (2,75 g, 14,8 mmols). A mistura foi agitada a 100°C durante 15 2 horas. Após resfriamento, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (3x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio (Na₂SO₄), e concentradas a vácuo para produzir um sólido amarelo. A recristalização a partir de EtO-AC/hexanos produziu 4,0 g de 1-(4-Boc-piperazin-1-il)-4-nitrobenzeno, que 20 foi reduzido através de hidrogenação para produzir o composto do título (composto de cor púrpura, 3 g). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,96 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 1,46 (s, 9H).

B. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico 25

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir do terc-butil éster de ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico (52 mg, 0,19 mmol) e do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a

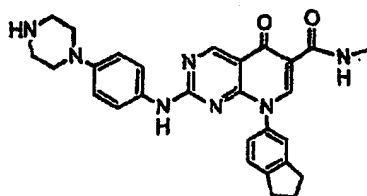
partir do Exemplo I(e) acima, 70 mg, 0,17 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (75 mg, 86%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H₂O em 10 minutos). O grupo Boc foi removido mediante tratamento com TFA em CH₂Cl₂ (1:1 v/v) para produzir o composto do título. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (br, 2H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (br, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,02-2,90 (m, 12H), 2,15 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

C. Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir de B acima, 20 mg, 0,038 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sal de TFA após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H₂O em 10 minutos) (12,8 mg, 52%). ¹H RMN (400MHz, CD₂C1₂/CD₃OD 10:1 v/v) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (br, 2H), 3,25 (m, 12H), 2,96 (m, 4H), 2,13 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₂₇N₇O₂: 482,22 (M + H), encontrado 482,0.

Exemplo 41

Metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 41)

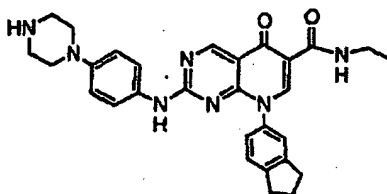


Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 40(B) acima, 20 mg, 0,039 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal de TFA, 12,2 mg, 51%) após purificação com HPLC preparativa (32

mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDC1₃/CD₃OD 10:1 v/v) δ (ppm): 9,67 (br,1H), 9,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,58 (br, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,97-2,93 (m, 7H), 2,15 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₈H₂₉N₇O₂: 496,24 (M + H), encontrado 496,0.

Exemplo 42

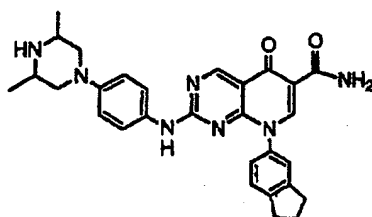
Etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 42)



10 Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 40(B) acima, 20 mg, 0,039 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal deTFA, 4,4 mg, 22%) após purificação com HPLC preparativa (32
15 mL/min gradiente de 5-100% de MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDC1₃/CD₃OD 10:1 v/v) δ (ppm): 9,67 (br,1H), 9,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,58 (br, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,25 (m, 8H), 2,91-3,00 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.)
20 Calcd. Para C₂₉H₃₁N₇O₂: 510,25 (M + H), encontrado 510,0.

Exemplo 43

Amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 43)



A. 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamina

25 A uma suspensão de 1-flúor-4-nitrobenzeno (2,12 mL, 20 mmols) e

carbonato de potássio (3,5 g, 25 mmols) em DMSO (10 mL) foi adicionada 3,5-dimetil-piperazina (2,5 g, 22 mmols). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 horas. Após resfriamento, a mistura foi diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (3x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio (Na₂SO₄), e concentra-
5 das a vácuo para produzir um sólido amarelo. A recristalização a partir de EtOAc/hexanos produziu 3,9 g de 3,5-dimetil-1-(4-nitro-fenil)-piperazina, que foi reduzida através de hidrogenação para produzir o composto do título (sólido de cor púrpura, 3 g). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,40 (br, 2H), 3,32 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,05
10 (m, 2H), 2,19 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

B. Etil éster de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamina (a partir da etapa anterior, 27 mg, 0,13 mmol) e do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo I(e) acima, 50 mg, 0,12 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (40 mg, 62%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (br, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (br, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (br, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,24 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).
20

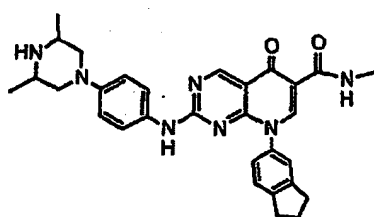
C. Amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir de B acima, 15 mg, 0,028 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sal de TFA após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (10,5 mg, 60%). ¹H RMN (400MHz, CD₂C1₂/CD₃OD 10:1 v/v) δ (ppm): 9,24 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,38
30

(d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,62 (br, 2H), 3,49 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,65 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{29}H_{31}N_7O_2$: 510,25 (M + H), encontrado 510,0.

Exemplo 44

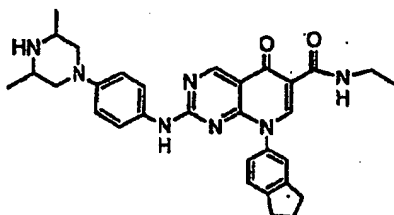
Metil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 44)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 43(B) acima, 15 mg, 0,028 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal de TFA, 9,6 mg, 54%) após purificação com H-PLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,14 (br, 1H), 9,62 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,98 (br, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,60 (br, 2H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,00-2,82 (m, 9H), 2,14 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{30}H_{33}N_7O_2$: 524,27 (M + H), encontrado 524,0.

Exemplo 45

Etil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 45)

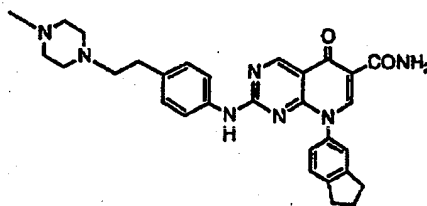


Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-

6-carboxílico (a partir do Exemplo 43(B) acima, 10 mg, 0,018 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal de TFA, 5,2mg, 44%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,14 (br, 1H), 9,62 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,98 (br, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (br, 2H), 3,46-3,8 (m, 4H), 3,00-2,82 (m, 6H), 2,66 (br, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₁H₃₅N₇O₂: 538,27 (M + H), encontrado 538,1.

10 Exemplo 46

Amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 46)



A. 4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamina

O 1-(2-Bromo-etil)-4-nitro-benzeno (0,9 g, 3,9 mmols) foi adicionado a uma mistura de 1-metil-piperazina (520 µL, 4,7 mmols) e carbonato de potássio (1 g, 4,7 mmols) em 5 mL de DMSO. A mistura foi agitada a 100°C durante 2 horas. Após resfriamento a temperatura ambiente, a mistura foi extraída em acetato de etila (EtOAc), lavada com água, salmoura e, em seguida, seca com sulfato de sódio (Na₂SO₄). A remoção do solvente e a cromatografia em sílica, com eluição com EtOAc/CH₃OH/NH₄OH (10:1:0.1, v/v), produziram 850 mg de 1-metil-4-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperazina, que foi convertida no composto do título em condições de hidrogenação normais. O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo (780 mg, 91 %). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,57 (br, 2H), 2,71 (br, 12H), 2,43 (br, 3H).

B. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamina

(53 mg, 0,24 mmol) e do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do exemplo Exemplo I(e) acima, 100 mg, 0,24 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo (70 mg, 53%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm):

5 9,28 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,86 (br, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,47 (m, 10H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

C. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5, 8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

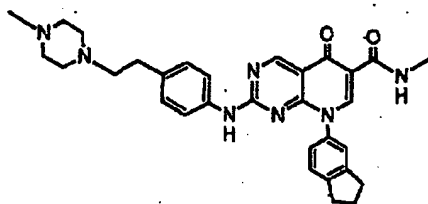
10

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,036 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (5,8 mg, 30%). ^1H RMN (400MHz, OMSO-d_6) δ (ppm): 10,48 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 6,97 (br, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 1\text{A}$ Hz, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,57 (m, 13H), 2,22 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$: 524,27 (M + H), encontrado 524,1.

15

20 Exemplo 47

Metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 47)



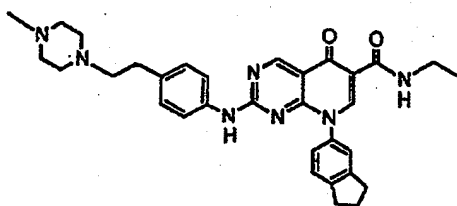
Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 46(B) acima, 20 mg, 0,036 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (5,1 mg, 26%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H_2O em 10 minutos). ^1H RMN (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 20:1 v/v) δ (ppm): 9,61 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,75

25

(s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,84 (br, 2H), 3,00-2,90 (m, 7H), 2,64 (m, 2H), 2,47 (m, 10H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{31}H_{35}N_7O_2$: 538,29 (M + H), encontrado 538,1.

5 Exemplo 48

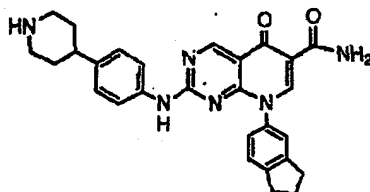
Etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 48)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 46(B) acima, 20 mg, 0,036 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (7,1 mg, 36%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDC₁₃/CD₃OD 20:1 v/v) δ (ppm): 9,61 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,84 (br, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,53 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{32}H_{37}N_7O_2$: 552,30 (M + H), encontrado 552,1.

20 Exemplo 49

Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 49)



A. *Terc*-butil éster de ácido 4-(4-Amino-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico

25

O composto do título foi preparado mediante acoplamento Suzu-

ki de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina com *terc*-butil éster de ácido 4-trifluorometanossulfonilóxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (*Síntese*, 993, (1991). Espectômetro de massa (ESI, m/z): Calcd. Para $C_{16}H_{22}N_2O_2$, 275,2 (M+H), encontrado 275,1.

- 5 B. *Terc*-butil éster de ácido 4-(4-Amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,35 g, 1,2 mmol) (conforme preparada na etapa anterior) em metanol foi hidrogenada em 10% de Pd/C em 137,9 kPa (20 psi) durante 1 hora. A solução foi filtrada e concentrada para produzir 0,35 g (100%) do composto do título, na forma de sólido amarelo. 1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,012 (m, 2H), 3,85 (br, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,42 (m, HH).

- 15 C. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidina-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir do *terc*-butil éster de ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico (a partir da etapa anterior, 66 mg, 0,24 mmol) e do etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo I(e), 100 mg, 0,24 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (75 mg, 51 %) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H_2O em 10 minutos). O grupo Boc foi removido mediante tratamento com TFA em CH_2Cl_2 (1:1 v/v) para produzir o composto do título. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,791 (br, 2H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,16 (br, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

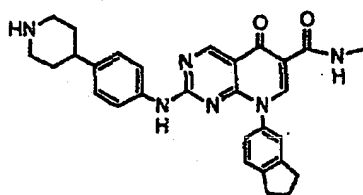
- 30 D. Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-

piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (27 mg, 0,053 mmol). Foi obtido um sólido amarelo na forma de sal de TFA após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (24 mg, 76%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-J₆) δ (ppm): 10,48 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 6,97 (br, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,09 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₈H₂₈N₆O₂: 481,23 (M + H), encontrado 481,1.

10 Exemplo 50

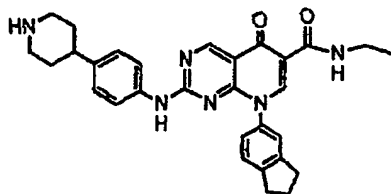
Metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 50)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 48(C) acima, 20 mg, 0,039 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal de TFA, 8,9 mg, 37%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDC₁₃/CD₃OD 20:1 v/v) δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (br, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,97 (m, HH), 2,62 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₉H₃₀N₆O₂: 495,24 (M + H), encontrado 495,1.

Exemplo 51

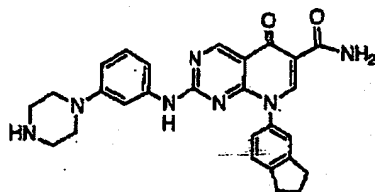
25 Etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 51)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 48(C) acima, 20 mg, 0,039 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal de TFA, 7,3 mg, 30%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDC₁₃/CD₃OD 20:1 v/v) δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 {d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (br, 2H), 3,48 (m, 4H), 2,97 (m, 8H), 2,64 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₀H₃₂N₆O₂: 509,26 (M + H), encontrado 509,1.

Exemplo 52

Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 52)



15 A. *Terc*-butil éster de ácido 4-(3-Amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 37 (A), o composto do título foi preparado a partir do 1-flúor-3-nitrobenzeno (lg, 7 mmols) e 1-Boc-piperazina (1,9 g, 10 mmols) ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,23 (m, 2H), 3,62 (br, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

B. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir do *terc*-butil éster de ácido 4-(3-amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico (a partir da etapa anterior 54 mg, 0,19 mmol) e do

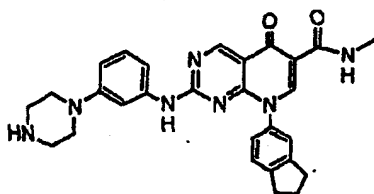
etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo I(e) acima, 80 mg, 0,19 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (60 mg, 62 %) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H₂O em 10 minutos). O grupo Boc foi removido mediante tratamento com TFA em CH₂Cl₂ (1:1 v/v) para produzir o composto do título. ¹H RMN (400MHz, CDC1₃/CD₃OD 10:1 v/v) δ (ppm): 9,26 (br, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,78 (br, 2H), 6,54 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

10 C. Amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 20 mg, 0,038 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sal de TFA após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H₂O em 10 minutos) (6,9 mg, 30%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-40 δ (ppm): 10,21 (br, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (br, 1H), 6,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,05 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₂₇N₇O₂: 482,22 (M + H), encontrado 482,1

Exemplo 53

25 Metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 53)

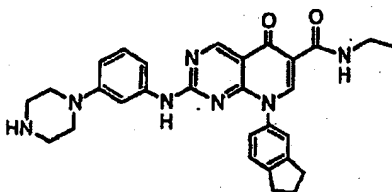


Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 52(B) acima, 20 mg, 0,039 mmol). Foi obtido um sólido ama-

relo (sal de TFA, 13,2 mg, 56%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDC₁₃/CD₃OD 10:1 v/v) δ (ppm): 9,67 (br, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (br, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (br, 1H), 6,67 (br, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,97 (m, 7H), 2,44 (br, 4H), 2,16 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₈H₂₉N₇O₂: 496,24 (M + H), encontrado 496,0.

Exemplo 54

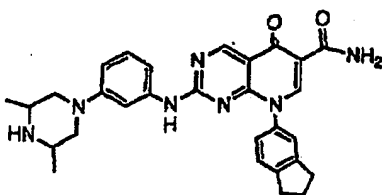
Etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 54)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 52(B) acima, 20 mg, 0,039 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal de TFA, 8,5 mg, 35%) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃/CD₃OD 10:1 v/v) δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (br, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (br, 1H), 6,61 (br, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,77 (br, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₉H₃₁N₇O₂: 510,25 (M + H), encontrado 510,1.

Exemplo 55

Amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 55)



A. 3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamina

Usando o procedimento delineado no Exemplo 37 (A), o composto do título foi preparado a partir do 1-flúor-3-nitrobenzeno (1g, 7 mmols) e 3,5-dimetil-piperazina (1,14 g, 10 mmols). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,00 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,21 (m, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,60 (br, 2H), 3,45 (d, *J* = 9,8Hz, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,22 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

B. Etil éster de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da 3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamina (a partir da etapa anterior, 52 mg, 0,25 mmol) e do etil éster de 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo I(e) acima, 100 mg, 0,24 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (67 mg, 52 %) após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (br, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H)

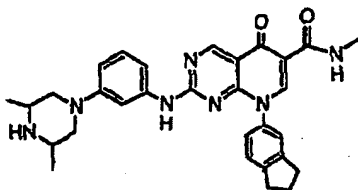
C. Amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 15 mg, 0,028 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sal de TFA após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (10,8 mg, 62%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃/CD₃OD 5:1 v/v) δ (ppm): 9,67 (br, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (br, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (br, 1H), 6,67 (br, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,65 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.)

Calcd. Para $C_{29}H_{31}N_7O_2$: 510,25 (M + H), encontrado 510,1.

Exemplo 56

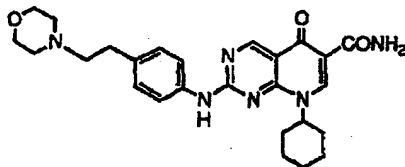
Metil amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 56)



- 5 Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 55(B), 15 mg, 0,028 mmol). Foi obtido um sólido amarelo (sal de TFA, 5,3 mg, 30%) após purificação com HPLC pre-
- 10 parativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,67 (br, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (br, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (br, 1H), 6,67 (br, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,97 (m, 7H), 2,74 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). Espec-
- 15 trômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{30}H_{33}N_7O_2$: 524,27 (M + H), encontrado 524,1.

Exemplo 57

Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 57)



- 20 A. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da 4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamina (a partir do Exemplo 27(A), 54 mg, 0,26 mmol) e do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-

25 metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir Exemplo 17(e) acima, 100 mg, 0,26 mmol). O composto do título foi obtido

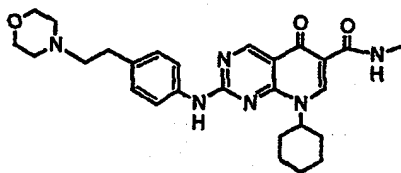
na forma de um sólido branco (77 mg, 59%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (br, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,47 (m, 4 H), 1,99 (m, 4H), 1,78 (m, 1H),
 5 1,61 (m, 2H), 1,46 <m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,23 (m, 1H).

B. Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster do ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 20 mg, 0,039 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H_2O em 10 minutos) (10,7 mg, 56%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,42 (br, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,10 (m, 1H), 3,67 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H),
 10 2,76 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,78-1,19 (m, 10H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$: 477,25 (M + H), encontrado 477,1.

Exemplo 58

20 Metil amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 58)

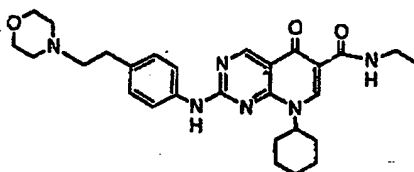


Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 57(A), 20 mg, 0,039 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H_2O em 10 minutos) (13,4 mg, 70%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,57 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,09 (m,
 25

1H), 3,67 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,94 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,71 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{27}H_{34}N_6O_3$: 491,27 (M + H), encontrado 491,0.

5 Exemplo 59

Etil amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 59)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 57(A), 20 mg, 0,039 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (11,9 mg, 60%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,64 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,07 (m, 1H), 3,67 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,42 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,71 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,18 (m, 4H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{28}H_{36}N_6O_3$: 505,28 (M + H), encontrado 505,0.

20 Exemplo 60

Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 60)



A. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

25 Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (50 mg,

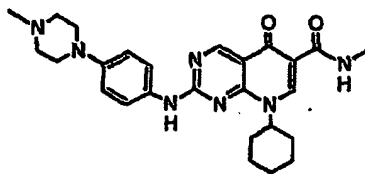
0,26 mmol) e do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 17(e), 100 mg, 0,26 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo (80 mg, 63%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,56 (br, 1H), 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,55 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,94 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,21 (m, 1H).

5 B. Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 20 mg, 0,040 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H_2O em 10 minutos) (9,9 mg, 54%). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,27 (br, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,05 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,99 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,71 (m, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,30 (m, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$: 462,25 (M + H), encontrado 462,0.

Exemplo 61

Metil amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 61)

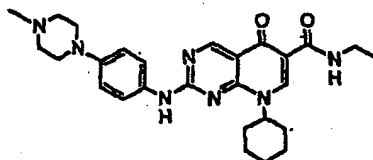


25 Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 60(A), 20 mg, 0,040 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo após purificação com HPLC preparati-

va (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (9,0 mg, 47%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,60 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,92 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,20 (m, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₆H₃₃N₇O₂: 476,27 (M + H), encontrado 476,0.

Exemplo 62

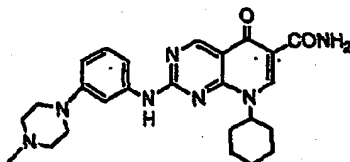
Etil amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 62)



Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 60(A), 20 mg, 0,040 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (8,3 mg, 42%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,60 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₃₅N₇O₂: 490,29 (M + H), encontrado 490,0.

Exemplo 63

Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 63)



A. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 63)

mino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

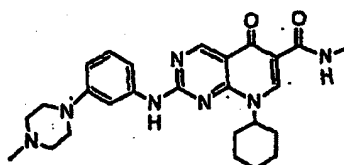
Usando o procedimento delineado no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir da 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (a partir do Exemplo 37(A), 55 mg, 0,29 mmol) e do etil éster de 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5, 8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 17(e), 100 mg, 0,26 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo (72 mg, 56%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,51 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,94 (m, 4H), 1,76-1,19 (m, 6H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

B. Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 20 mg, 0,040 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (2,3 mg, 12%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,44 (br, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,29 (br, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,86 (br, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,67 (br, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,69 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,20 (m, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₅H₃₃N₇O₂: 462,25 (M + H), encontrado 462,1.

Exemplo 64

Metil amida de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 64)



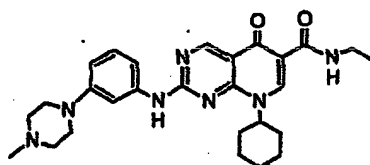
Usando o procedimento delineado no Exemplo 28, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-

piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir de Exemplo 63(A), 20 mg, 0,040 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (8,9 mg, 47%).

- 5 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,59 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,92 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,20 (m, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₆H₃₃N₇O₂: 476,27 (M + H), encontrado 476,1.

Exemplo 65

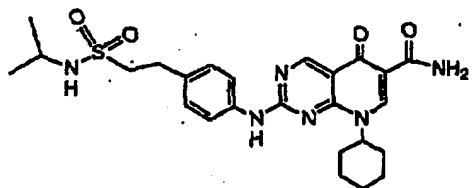
Etil amida de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 65)



- 15 Usando o procedimento delineado no Exemplo 29, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 63(A), 20 mg, 0,040 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (7,5 mg, 38%).
- 20 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,65 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₃₅N₇O₂: 490,29 (M + H), encontrado 490,1.

Exemplo 66

Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 66)



A. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da isopropilamida de ácido 2-(4-amino-fenil)-etanossulfônico (a partir do Exemplo 33(B), 68 mg, 0,28 mmol) e do etil éster do ácido 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 17(e), 100 mg, 0,26 mmol). O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo (50 mg, 35%). ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,34 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (br, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,40 (q, J = 11 Hz, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,06 (m, 4 H), 1,86 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31(m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

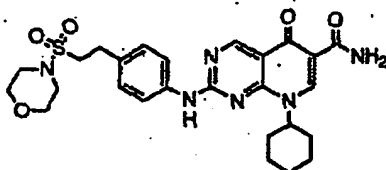
B. Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 20 mg, 0,037 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (6,6 mg, 35%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,45 (br, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,01 (br, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,43 (m, 3H), 1,0 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₅H₃₂N₆O₄S: 513,22 (M + H), encontrado 513,0.

Exemplo 67

Amida de ácido 8-ciclohexil-2-[4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-

fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 67)



A. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

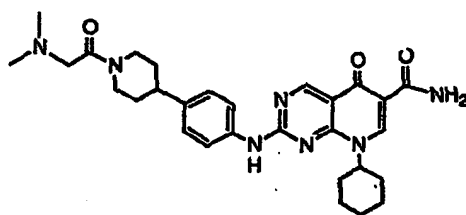
Usando o procedimento delineado no Exemplo I(g), o composto do título foi preparado a partir da 4-[2-(morfolina-4-sulfonil)-etil]-fenilamina (a partir do Exemplo 35(A), 75 mg, 0,28 mmol) e do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 17(e), 100 mg, 0,26 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo (57 mg, 38%). ¹H RMN (400MHz, CD-Cl₃) δ (ppm): 9,26 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,00 (m, 4 H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31(m, 1H).

B. Amida de ácido 8-ciclohexil-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-{4-[2-(morfolin-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 20 mg, 0,035 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (9,2 mg, 49%). ¹H RMN (400MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 9,26 (br, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,08 (br, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,18 (m, 8H), 1,97 (m, 4H), 1,71 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,27 (m, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₆H₃₂N₆O₅S: 541,22 (M + H), encontrado 541,0.

Exemplo 68

Amida de ácido 8-ciclohexil-2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 68)



A. Etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

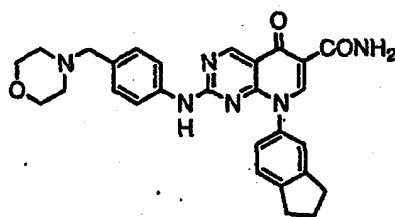
Usando o procedimento delineado no Exemplo 1(g), o composto do título foi preparado a partir da 4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamina (a partir do Exemplo 70(B)), 73 mg, 0,28 mmol) e do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir do Exemplo 17(e), 100 mg, 0,26 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido branco (40 mg, 25%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,96 (m, 3H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,93 (m, 6 H), 1,64 (m, 5H), 1,42 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18(m, 1H).

B. Amida de ácido 8-ciclohexil-2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Usando o procedimento delineado no Exemplo 7, o composto do título foi preparado a partir do etil éster de ácido 8-ciclohexil-2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (a partir da etapa anterior, 20 mg, 0,036 mmol). O composto do título foi obtido na forma de sólido amarelo após purificação com HPLC preparativa (32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) (16 mg, 84%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,58 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,08 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 1,99 (m, 6 H), 1,72 (m, 5H), 1,41 (m, 3H), 1,18(m, 1H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₉H₃₇N₇O₃: 532,30 (M + H), encontrado 532,1.

Exemplo 69

Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 69)



A. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5, 8-diidro-pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,28 g, 0,068 mmol) e a 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (0,013 g, 0,068 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (1 mL) e aquecidos a 90 °C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 22 mg (62%) de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6 carboxílico. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,38 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, J =7,6Hz), 7,05-7,30 (m, 5H), 4,40 (q, 2H, J =7,1Hz), 3,71 (br s, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,09 (t, 2H, J =7,5Hz), 3,02 (t, 2H, J =7,2Hz), 2,42 (br s, 4H), 2,21-2,31 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, J =7,1Hz).

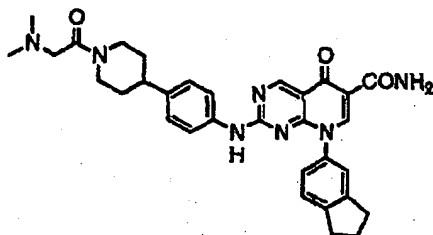
B. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (18 mg, 0,034 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado para aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78 °C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada para aquecer à temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 11,6 mg de amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido [2,3d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J =7,9Hz), 7,10 (d, 2H, J =7,3Hz), 6,91-7,01 (m, 3H), 3,62-3,64 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,01 (t, 2H, J =7,2Hz), 2,92 (t, 2H, J =7,3Hz), 2,43 (br s, 4H), 2,15-

2,19 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{31}H_{34}N_6O_3$: 538,27, encontrado: 539,2 (M + H).

Exemplo 70

Amida de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 70)



A. Terc-butil éster de ácido {4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-carbâmico

O cloreto de dimetilamino-acetila (0,14 g, 0,86 mmol) e o terc-butil éster de ácido (4-piperidin-4-il-fenil)-carbâmico (0,20 g, 0,72 mmol) foram combinados em CH_2Cl_2 (5 mL), e foi adicionada trietilamina (0,21 g, 2,2 mmols). Depois de 6 horas, foi adicionada água (5 mL). A mistura da reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL), e os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e concentrados. O composto demonstrou ser instável em sílica e, portanto, prosseguiu-se sem qualquer purificação adicional. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,04 (s, 1H), 7,52 (d, 2H, J = 8,5Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,5Hz), 3,06 (s, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (br s, 2H).

B. 1-[4-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona

O terc-butil éster de {4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-carbâmico (0,72 mmol) foi diluído em CH_2Cl_2 (3 mL), e foi adicionado TFA (3 mL). Depois de 1 hora, a mistura da reação foi concentrada. Foi adicionada água (2 mL), e a solução foi congelada e liofilizada durante a noite para fornecer (0,11 g) (59%) de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona. 1H RMN (sal de TFA) (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 7,52 (d, 2H, J = 8,5Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,5Hz), 4,10 (s, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 2,97-3,12 (m, 3H), 2,85 (s, 6H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 2H).

C. Etil éster de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

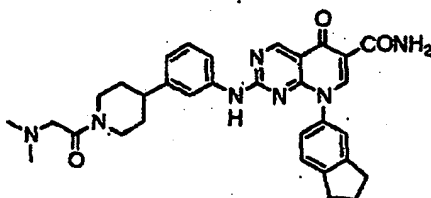
O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20,5 mg, 0,050 mmol) e o sal de di-TFA 1-[4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona (24 mg g, 0,050 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (1 mL), e foi adicionado TEA (10,6 mg, 0,11 mmol), sendo a mistura aquecida a 90°C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada com HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 24 mg (80%) de etil éster de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,51 (d, 2H, J = 8,1Hz), 7,22-7,34 (2H), 7,13-7,16 (m 3H), 4,38 (q, 2H, J=7,0Hz), 3,09 (br s, 2H), 2,95-3,02 (m, 6H), 2,71-2,80 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,11-2,22 (m, 2H), 155-1,93 (m, 4H), 1,39 (t, 3H, J = 7,2Hz).

D. Amida de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,034 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco de alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado para aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78°C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada para aquecer a temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 15 mg de amida de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,24 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, J = 8,5Hz), 3,01 (s, 2H), 2,87-2,93 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,61 (br s, 4H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₂H₃₅N₇O₃: 565,28, encontrado: 566,3 (M + H).

Exemplo 71

Amida de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 71)



A. 1-[3-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona

5 O cloreto de dimetilamino-acetila (0,14 g, 0,86 mmol) e o terc-butil éster de ácido (3-piperidin-4-il-fenil)-carbâmico (0,20 g, 0,72 mmol) foram combinados em CH₂Cl₂ (5 mL), e foi adicionada trietilamina (0,21 g, 2,2 mmol). Depois de 6 horas, foi adicionada água (5 mL). A mistura da reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados. O composto demonstrou ser instável em sílica, e, portanto, prosseguiu-se sem qualquer purificação adicional. O terc-butil éster de ácido (3-piperidin-4-il-fenil)-carbâmico (0,72 mmol) foi diluído em CH₂Cl₂ (3 mL), e foi adicionado TFA (3 mL). Depois de 1 hora, a mistura da reação foi concentrada. Foi adicionada água (2 mL), e a solução foi congelada e liofilizada durante a noite para fornecer (0,090 g) (48%) de 1-[4-(3-amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona.

10

B. Etil éster de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (32,5 mg, 0,079 mmol) e o sal de di-TFA de 1-[3-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona (38,5 mg g, 0,079 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (1 mL), e foi adicionado TEA (17 mg, 16 mmols), sendo a mistura aquecida a 90°C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada com HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 16,5 mg de etil éster de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.

20

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 4H), 7,08 (dd, 1H, J = 1,9Hz, J = 7,9Hz), 6,85 (d,

25

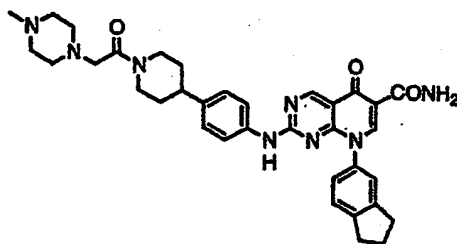
1H, J = 7,6Hz), 4,29 (q, 2H, J = 7,1Hz), 3,02 (br s, 2H), 2,88-2,93 (m, 5H), 2,66-2,73 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,55 (br s, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1Hz).

C. Amida de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (16 mg, 0,027 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco de alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado para aquecer a temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78°C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada aquecer a temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 13,6 mg de amida de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,49 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15-7,27 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, J = 7,8Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7,5Hz), 5,80 (br s, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,87-2,92 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,57 (br s, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₂H₃₅N₇O₃: 565,28, encontrado: 566,3 (M + H).

Exemplo 72

Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 72)



A. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O terc-butil éster de ácido (4-piperidin-4-il-fenil)-carbâmico (0,20 g, 0,72 mmol), o ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético (0,11 g, 0,72 mmol), o HOBt (0,10 g, 0,72 mmol), o DCI (0,14 g, 0,72 mmol), e o DIEA (0,10 g, 0,72 mmol) foram todos combinados em DMF (5 mL). Depois de 16 horas, foram adicionados água (10 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 10 mL), secada (MgSO₄) e concentrada. A cromatografia (gradiente de 0-15% EtOAc/ hexanos) forneceu 0,24 g (83%) de terc-butil éster de ácido (4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-carbâmico. O terc-butil éster de ácido (4-{1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-carbâmico (0,72 mmol) foi diluído em CH₂Cl₂ (3 mL), e foi adicionado TFA (3 mL). Depois de 1 hora, a mistura da reação foi concentrada. Foi adicionada água (2 mL), e a solução foi congelada e liofilizada durante a noite para fornecer (0,16 g) (72%) de 1-[4-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona. O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (32,5 mg, 0,079 mmol) e o sal tri-TFA de 1-[4-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (52 mg g, 0,079 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (1 mL), e foi adicionado TEA (25 mg, 0,25 mmol), sendo a mistura aquecida a 90°C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada com HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 8,6 mg de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 2H), 4,30 (q, 2H, J = 7,1Hz), 3,07 (br s, 1H), 2,87-2,93 (m, 6H), 2,48-2,67 (m, 7H), 2,28 (br s, 3H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,49 (br s, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1Hz).

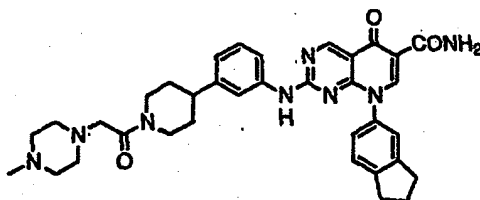
B. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado-

78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbuhlada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado para aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78 °C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada aquecer a temperatura ambiente. A solução
 5 foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 11,6 mg de amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,46 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,40 (d, 2H,
 10 J = 8,3Hz), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, J = 8,3Hz), 5,70 (br s, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,86-2,92 (m, 6H), 2,68 (br s, 12H), 2,41 (br s, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,74-1,86 (m, 2HO), 1,50 (br s, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₅H₄₀N₈O₃: 620,32, encontrado: 621,3 (M + H).

Exemplo 73

15 Amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 73)



A. Etil éster de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico
 20 O terc-butil éster de ácido (3-Piperidin-4-il-fenil)-carbâmico (0,20 g, 0,72 mmol), o ácido (4-metil-piperazin-1-il)-acético (0,11 g, 0,72 mmol), o HOBt (0,10 g, 0,72 mmol), o DCI (0,14 g, 0,72 mmol), e o DEEA (0,10 g, 0,72 mmol) foram todos combinados em DMF (5 mL). Depois de 16 horas, foram adicionados água (10 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL). A camada orgânica foi
 25 lavada com água (3 x 10 mL), seca (MgSO₄) e concentrada. A cromatografia (gradiente de 0-15% EtOAc/hexanos) forneceu 0,22 g (73%) de 1-[4-(3-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona. O terc-butil éster de ácido (3-{1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-carbâmico (0,72 mmol) foi diluído em CH₂Cl₂ (3 mL), e foi adicionado TFA (3 mL). De-

pois de 1 hora, a mistura da reação foi concentrada. Foi adicionada água (2 mL), e a solução foi congelada e liofilizada durante a noite para fornecer (0,18 g) (81%) de 1-[4-(3-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona. O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (32,5 mg, 0,079 mmol) e o sal de 1-[3-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona di-TFA (38,5 mg g, 0,079 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (1 mL), e foi adicionado TEA (17 mg, 0,16 mmol), sendo a mistura aquecida a 90°C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada com HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 16,5 mg de etil éster de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 4H), 7,08 (dd, 1H, J = 1,9Hz, J = 7,9Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7,6Hz), 4,29 (q, 2H, J = 7,1Hz), 3,02 (br s, 2H), 2,88-2,93 (m, 5H), 2,66-2,73 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,55 (br s, 2H), 1,31 (t, 3H, J = 7,1Hz).

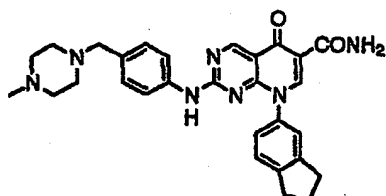
B. Amida de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (16 mg, 0,027 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78 °C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 13,6 mg de amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,49 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15-7,27 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, J = 7,8Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7,5Hz), 5,80 (br s, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,87-2,92 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,76-1,87 (m, 2H),

1,57 (br s, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{35}H_{40}N_8O_3$: 620,32, encontrado: 621,3 (M-K H).

Exemplo 74

Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 74)



A. Etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,098 g, 0,24 mmol) e a 4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenilamina (0,049 g, 0,24 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (2 mL) e aquecidos a 90°C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada com HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 20 mg de etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 7,9Hz), 7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, 2H, J = 2,0Hz, J = 7,9Hz), 7,03-7,05 (m, 1H), 4,38 (q, 2H, J = 7,1Hz), 3,44 (s, 2H), 3,08 (t, 2H, J = 7,4Hz), 3,01 (t, 2H, J = 7,5Hz), 2,52 (br s, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J = 7,1Hz).

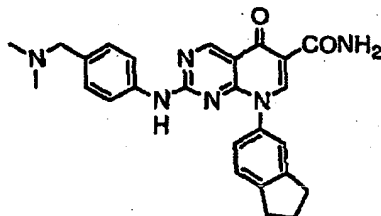
B. Amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (10 mg, 0,020 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78°C, o frasco foi aberto e a solução foi deixada aquecer a temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofi-

lizada para fornecer 6,3 mg de amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,39 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$); 7,10 (d, 2H, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,97-6,99 (m, 3H), 5,68 (br s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,00 (t, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,92 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,81 (s, 3H), 2,44 (br s, 4H), 2,28 (br s, 4H), 2,13-2,15 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3$: 518,30, encontrado: 519,2 (M + H).

Exemplo 75

10 Amida de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 75)



A. Etil éster de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (87 mg, 0,21 mmol) e a 4-dimetilaminometil-fenilamina (32 mg, 0,21 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (2 mL) e aquecidos a 90°C . Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada com HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/ H_2O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 66 mg de etil éster de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,09-7,43 (m, 7H), 4,35-4,42 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,90-3,08 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,16-2,26 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,1\text{Hz}$).

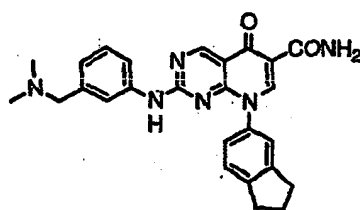
25 B. Amida de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (30 mg, 0,062 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi

vedado e deixado aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78°C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 3,5 mg de amida de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,39 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,03-7,45 (m, 7H), 3,01 (t, 2H, J = 7,3Hz), 2,93 (t, 2H, J = 7,8Hz), 2,37 (br s, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,19 (s, 6H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₆H₂₆N₆O₂: 454,21, encontrado: 455,2 (M + H).

Exemplo 76

Amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 76)



A. Etil éster de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (105 mg, 0,25 mmol) e a 3-dimetilaminometil-fenilamina (38 mg, 0,25 mmol) foram combinados em i-PrOH (2 mL) e aquecidos a 90°C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (30 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 10 minutos) e liofilizada para fornecer 56 mg de etil éster de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido [2,3-d] pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,31 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,00-7,53 (m, 7H), 4,28-4,40 (m, 2H), 3,64 (br s, 2H), 2,88-3,09 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,32-1,40 (m, 3H).

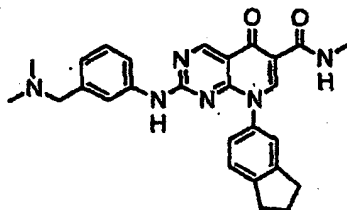
B. Amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-

5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,041 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado para aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78°C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 2,5 mg de amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,36 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 6,97-4,45 (m, 7H), 3,00 (t, 2H, J = 7,6Hz), 2,93 (t, 2H, J = 7,4Hz), 2,13-2,21 (m, 2H), 1,47 (br s, 2H), 1,19 (s, 6H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₆H₂₆N₆O₂₁ 454,21, encontrado: 455,2 (M + H).

Exemplo 77

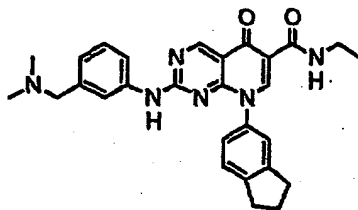
15 Metil amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 77)



O etil éster de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (15 mg, 0,032 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL), e foi adicionada metilamina (1 mL de solução 1,0 M em THF, 1,0 mmol) sendo a mistura da reação aquecida a 80°C. Depois de 16 horas, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 2,3 mg of 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,01-7,50 (m, 7H), 3,90 (br s, 2H), 2,90-3,02 (m, 7H), 2,60 (s, 6H), 2,11-2,19 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₂₈N₆O₂: 468,23, encontrado: 469,1 (M + H).

Exemplo 78

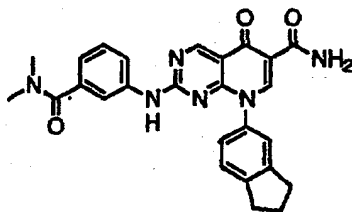
Etil amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 78)



O etil éster de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (15 mg, 0,032 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL) e foi adicionado etilamina (1 mL de solução 1,0 M em THF, 1,0 mmol), e a mistura da reação foi aquecida a 80°C. Depois de 16 horas, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 2,1 mg de metil amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 6,99-7,37 (m, 7H), 3,89 (br s, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 2,89-3,02 (m, 4H), 2,60 (s, 6H), 2,13-2,17 (m, 2H), 1,19 (t, 1H, J = 7,3Hz). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₈H₃₀N₆O₂: 482,24, encontrado: 483,2 (M + H).

Exemplo 79

Amida de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 79)



A. Etil éster de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (20 mg, 0,048 mmol) e a 3-amino-N,N-dimetil-benzamida (8 mg, 0,05 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (2 mL) e aquecidos a 90°C. Depois de 15 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradi-

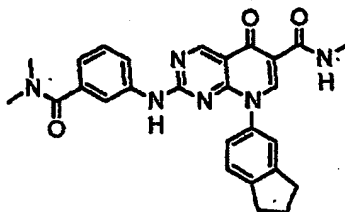
ente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 15,6 mg de etil éster de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 1,13 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 7,6Hz), 6,96 (br s, 2H), 4,29 (q, 2H, J = 7,1Hz), 2,97-3,04 (m, 5H), 2,85-2,93 (m, 5H), 2,14 (p, 2H, J = 7,4Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,1Hz)

B. Amida de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (5,2 mg, 0,010 mol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado para aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78°C, o frasco foi aberto, e a solução foi deixada para aquecer à temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 4,1 mg de amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,49 (m, 4H), 6,88-6,90 (m, 3H), 3,29 (br s, 2H), 2,44-2,93 (m), 1,94-2,15 (m), 1,19-1,76 (m). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₆H₂₄N₆O₃: 468,19, encontrado: 469,2 (M + H).

Exemplo 80

Metil amida de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 80)

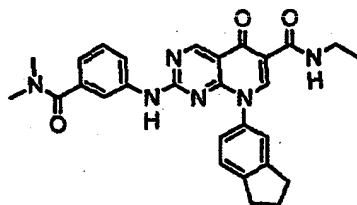


O etil éster de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (5,2 mg, 0,010 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL), e foi adicionada metilamina (1 mL de solu-

ção 1,0 M em THF, 1,0 mmol) sendo a mistura da reação aquecida a 80°C. Depois de 16 horas, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 2,1 mg de metil amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,56 (br. S, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 2,3Hz, J = 9,3Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 1,7Hz, J = 7,8Hz), 6,99 (br. S, 1H), 2,86-3,05 (m, 13H), 2,12-2,19 (m, 2H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₂₆N₆O₃: 482,21, encontrado: 483,2 (M + H).

Exemplo 81

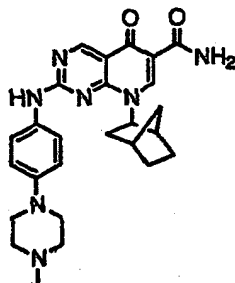
Etil amida de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 81)



O etil éster de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (5,2 mg, 0,010 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL) e foi adicionada etilamina (1 mL de solução 1,0 M em THF, 1,0 mmol) e a mistura da reação foi aquecida a 80°C. Depois de 16 horas, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada com HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 2,1 mg de etil amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,64 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 2,3Hz, J = 9,3Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,17-7,19 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H, J = 2,0Hz, J = 8,0Hz), 6,99 (br. S, 1H), 3,44 (dq, 2H, J = 5,8Hz, J = 7,3Hz), 2,86-3,05 (m, 10H), 2,11-2,19 (m, 2H), 1,21 (t, 1H, J = 7,3Hz). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₈H₂₈N₆O₃: 496,22, encontrado: 497,2 (M + H).

Exemplo 82

Amida de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 82)



A. Etil éster de ácido 3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-propiónico

A biciclo[2.2.1]hept-2-ilamina (2,0 g, 18,0 mmols) e o etil éster de
 5 ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (2,45 g, 18,0 mmols)
 foram combinados puros, e foram adicionados K_2CO_3 (3,72 g, 27,0 mmols) e
 uma quantidade catalítica de iodeto de tetrabutilamônio (ca. 2 mg). A mistura
 foi aquecida a 80°C durante a noite. A mistura resultante foi então distribuída
 entre água e DCM. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada para
 10 fornecer 1,5 g de etil éster de ácido 3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-pro-
 piônico. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5,29 (s, 1H), 4,13 (q, 2H, J =
 7,1Hz), 2,77-2,92 (m, 2H), 2,57 (dd, 1H, J = 3,1Hz, J = 7,3Hz), 2,50 (t, 2H, J =
 6,6Hz), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,57 (ddd, 1H, J = 2,2Hz, J = 7,5Hz, J = 12,3Hz),
 1,41-1,49 (m, 3H), 1,25 (t, 3H, J = 7,2Hz), 1,01-1,10 (m, 4H).

15 B. Etil éster de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-
 1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-propiónico
 (1,5 g, 7,1 mmols) e o etil éster de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-
 carboxílico (1,6 g, 7,1 mmols) foram combinados em CH_2Cl_2 (20 mL), e foi
 20 adicionada trietilamina (1,0 g, 10 mmols). Depois de 16 horas, foi adicionada
 água (10 mL), e a camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), e concen-
 trada. A cromatografia (gradiente de 10-50% EtOAc/ hexanos) forneceu 1,8
 g de etil éster de ácido 4-[biciclo[2.2.1]hept-2-il-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-
 2-metilsulfanil-pirimidina-6-carboxílico. Foi adicionado sódio (30% em peso
 25 de dispersão em cera de parafina, 0,55 g, 7,2 mmols) a *t*-butanol (5,0 mL) à
 temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, uma solução de etil éster de
 ácido 4-[biciclo[2.2.1]hept-2-il-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-2-metilsulfanil-piri-
 midina-5-carboxílico (1,8 g, 4,4 mmols) em 20 mL de tolueno foi adicionada à

solução de *t*-butóxido de sódio, e a mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 30 minutos. Em seguida, a mistura da reação foi resfriada, e a solução foi ajustada para um pH de 7 usando uma solução de HCl 1N. A seguir, a solução foi extraída com EtOAc (2 X 20 mL), e a camada orgânica foi seca (MgSO₄), e concentrada. A recristalização a partir de *i*-PrOH forneceu 0,51 g de etil éster de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. O etil éster de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico (46 mg, 0,12 mmol) e a 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (22 mg, 0,12 mmol) foram combinados em *i*-PrOH (2 mL) e aquecidos a 90°C. Depois de 3 horas, a mistura da reação foi concentrada e purificada com HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradientde de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 11,4 mg de etil éster de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-di-

15 idro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹R RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,21 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,52 (d, 2H, J = 8,9Hz), 6,87 (d, 2H, J = 9,0Hz), 4,31 (q, 2H, J = 7,1Hz), 3,52-3,62 (m, 4H), 3,28 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,14-2,53 (m, 5H), 1,58-1,75 (m, 4H), 1,22-1,42 (m, 5H).

C. Amida de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

20

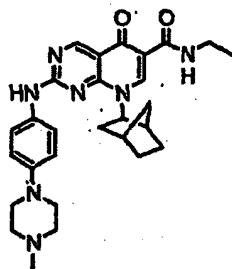
O etil éster de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (5,7 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e resfriado a -78°C em um frasco sob alta pressão. A amônia foi borbulhada na solução durante 1 minuto, e o frasco foi vedado e deixado aquecer à temperatura ambiente. Depois de 14 horas, a solução foi resfriada a -78°C, o frasco foi aberto e a solução foi deixada a aquecer à temperatura ambiente. A solução foi concentrada, e foram adicionados água (2 mL) e MeCN (1 mL), a solução foi congelada e liofilizada para fornecer 3,2 mg de amida de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,36-9,39 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 7,2Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,98 (br s, 1H), 5,69 (br s, 1H), 2,86-3,04 (m, 1 1H), 2,13-2,17 (m,

30

2H), 1,52 (br s, 6H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{26}H_{31}N_7O_2$: 473,25, encontrado: 474,3 (M + H).

Exemplo 83

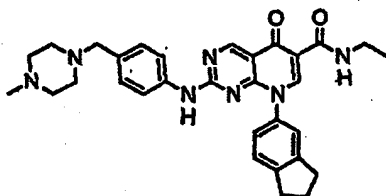
5 Etil amida de ácido 8-Biciclo [2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 83)



O etil éster de ácido 8-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (5,7 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL), e foi adicionada etilamina (1 mL de solução 1,0 M em THF, 1,0 mmol), e a mistura da reação foi aquecida a 80°C. Depois de 16 horas, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 3,7 de 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-di-
10 hidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,62 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,54 (d, 2H, J = 8,8Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,9Hz), 4,85-4,88 (m, 1H), 3,26-3,64 (m, 9H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,03 (br s, 8H), 1,59-1,61 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 2H), 1,19 (t, 1H, J = 7,3Hz). Espectrômetro de
20 massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{28}H_{35}N_7O_2$: 501,29, encontrado: 502,3 (M + H).

Exemplo 84

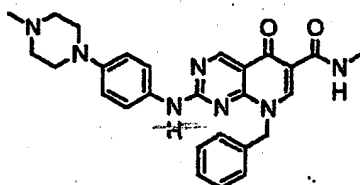
Etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 84)



O etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (9,2 mg, 0,017 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL), e foi adicionada etilamina (1 mL de solução 1,0 M em THF, 1,0 mmol), sendo a mistura da reação aquecida a 80°C. Depois de 16 horas, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 5,2 mg de etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,38 (br s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, J = 2,0Hz, J = 7,9Hz), 7,05 (br s, 2H), 3,43-3,55 (m, 4H), 3,07 (t, 2H, J = 7,3Hz), 2,99 (t, 2H, J = 7,4Hz), 2,53 (br s, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,15-1,39 (m, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₃₁H₃₅N₇O₂: 537,29, encontrado: 538,3 (M + H).

Exemplo 85

Metil amida de ácido 8-benzil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Cpd 85)



A. Etil éster de ácido 4-[benzil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico

O etil éster de ácido 3-benzilamino-propiónico (2,0 g, 9,6 mmols) e o etil éster de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (2,2 g, 9,6 mmols) foram combinados em DCM (50 mL), e foi adicionada trietilamina (1,5 g, 14,5 mmols). Depois de 14 horas, foi adicionada água (25 mL), e a camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), e concentrada. A cromatografia em sílica (gradiente de 0-30% EtOAc/hexanos) forneceu 2,91 g de etil éster de ácido 4-[benzil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,46 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 4,21 (q, 2H, J = 7,2Hz), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,77 (t, 2H, J =

7,2Hz), 2,66-2,70 (app t, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,19-1,29 (m, 6H).

B. Etil éster de ácido 8-benzil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Foi adicionado sódio (30% em peso de dispersão em cera de parafina, 0,55 g, 7,2 mmols) a *t*-butanol (5,0 mL) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, uma solução de etil éster de ácido 4-[benzil-(2-etoxi-carbonil-etil)-amino]-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (2,9 g, 7,2 mmols) em 20 mL de tolueno foi adicionada à solução de *t*-butóxido de sódio, e a mistura resultante foi aquecida a 90°C durante 30 minutos. A seguir, a mistura da reação foi resfriada, e a solução foi ajustada para um pH 7 usando uma solução de HCl 1N. A solução foi extraída em seguida com EtOAc (2 X 20 mL), e a camada orgânica foi seca (MgSO₄), e concentrada. A recristalização a partir de *i*-PrOH forneceu 1,53 g de etil éster de ácido 8-benzil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN mistura de tautômeros em uma relação de 2,3:1, (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H), 5,07 (d, 1H, J = 14,9Hz), 4,83 (d, 1H, J = 14,9Hz), 4,79 (s, 2H), 4,17-4,22 (m, 2H), 2,51 (s, 1,3H), 2,46 (s, 3H), 0,85-0,89 (m, 3H).

C. Etil éster de ácido 8-benzil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Foi adicionado bromo (0,68 g, 4,3 mmol) a uma solução de etil éster de ácido 8-benzil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico (1,53 g, 4,28 mmols) em DCM (20 mL). Depois de 30 minutos, a mistura da reação foi concentrada. O resíduo foi mais uma vez dissolvido em DCM (20 mL), e foi adicionada trietilamina (1,08 g, 10,7 mmols). Depois de 15 horas, foi adicionada água (10 mL), a camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), e concentrada. A cromatografia em sílica (gradiente de 0-50% EtOAc/hexanos) forneceu 0,39 g 8-benzil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,26 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,27 (q, 2H, J = 7,1Hz), 2,48 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,1Hz).

D. Etil éster de ácido 8-benzil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-benzil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,39 g, 1,1 mmol) e o *m*-CPBA (0,61 g (77% p/p), 2,7 mmols) foram combinados em DCM (20 mL). Depois de 2 horas, uma solução de 10% de Na₂SO₃ (5 mL) foi adicionada, e a mistura distribuída entre NaHCO₃ sat. e DCM. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada. A cromatografia em sílica (gradiente de 25-100% EtOAc/hexanos) forneceu 0,21 g de etil éster de ácido 8-benzil-2-metanossulfonil-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,38-7,41 (m, 5H), 5,57 (s, 2H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1Hz), 3,38 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J = 7,1Hz).

E. Metil amida de ácido 8-benzil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

O etil éster de ácido 8-benzil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (7,6 mg, 0,015 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL), e foi adicionada metilamina (1 mL de solução 1,0 M em THF, 1,0 mmol), e a mistura da reação foi aquecida a 80°C. Depois de 16 horas, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC preparativa (coluna C-18, 32 mL/min gradiente de 5-100% MeCN/H₂O em 15 minutos) e liofilizada para fornecer 1,3 mg de metil amida de ácido 8-benzil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-diidro-pirido[2,3-d] pirimidina-6-carboxílico. ¹H RMN (sal de TFA) (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,54 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 5H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,83 (d, 2H, J = 8,9Hz), 5,35 (s, 2H), 3,13 (br s, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,53 (br s, 4H), 2,30 (br s, 3H). Espectrômetro de massa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C₂₇H₂₉N₇O₂: 483,24, encontrado: 484,3 (M + H).

Exemplos Biológicos

Exemplo 1

Autofosforilação, Imunoensaio Competitivo com Fluorescência Polarizada

Foi utilizado um imunoensaio competitivo com fluorescência polarizada de autofosforilação para determinar a potência de inibição c-fms exibida por compostos selecionados da fórmula 1. O ensaio foi realizado em microplacas pretas de 96 cavidades (LJL BioSystems). O tampão do ensaio utilizado foi o ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina 1-etanossulfônico (HEPES)

100 mM, pH 7,5, 1,4-ditio-DL-treitol (DTT) 1 mM, 0,01% (v/v) de Tween-20. Os compostos foram diluídos no tampão do ensaio contendo 4% de dimetil-sulfóxido (DMSO) imediatamente antes do ensaio. A cada cavidade, foram adicionados 5 μ L do composto, seguidos da adição de 3 μ L de uma mistura
5 contendo c-fms 33 nM e $MgCl_2$ (Sigma) 16,7 mM em tampão do ensaio. A reação da cinase foi iniciada pela adição de 2 μ L de ATP (Sigma) 5 mM ao tampão do ensaio. As concentrações finais do ensaio foram c-fms 10 nM, ATP 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, 2% de DMSO. Foram efetuadas reações de controle em cada placa: nas cavidades de controle positivo e controle negativo, o
10 composto foi substituído pelo tampão do ensaio (feito a 4% em DMSO); além disso, as cavidades de controle positivo receberam 1,2 μ L de ácido etileno-diaminotetracético (EDTA) 50 mM.

As placas foram incubadas a temperatura ambiente durante 45 minutos. No final da incubação, a reação foi interrompida com 1,2 μ L de ED-
15 TA 50 mM (o EDTA *não foi* adicionado às cavidades de controle positivo nesta etapa; ver acima). Depois de uma incubação de 5 minutos, cada cavidade recebeu 10 μ L de uma mistura 1:1:3 de anticorpo antifosfotirosina, 10X, traçador verde PTK, 10X (em vórtex), tampão de diluição FP, respectivamente (todos de Pan Vera, cat. # P2837). A placa foi recoberta, incubada
20 durante 30 minutos à temperatura ambiente, e foi efetuada a leitura da fluorescência polarizada no Analyst. Os ajustes do instrumento foram: filtro de excitação 485 nm, filtro de emissão 530 nm; altura Z: metade da cavidade; fator G: 0,93. Nessas condições, os valores de fluorescência polarizada para controles positivos e negativos foram aproximadamente de 300 e 150, res-
25 pectivamente, e foram utilizados para definir a inibição de 100% e de 0% da reação de c-fms.

Os valores de IC_{50} apresentados na Tabela 1 são as médias de três medidas independentes.

Tabela1Valores de IC₅₀ de autofosforilação c-fms

	<u>Cpd IC₅₀ (μM)</u>	<u>Cpd IC₅₀ (μM)</u>	<u>Cpd IC₅₀ (μM)</u>
	1 0,28	30 0,012	58 0,12
5	2 0,44	31 0,02	59 0,19
	3 2,9	32 0,33	60 0,035
	4 >10	33 0,1	61 0,16
	5 0,59	34 >1	62 0,19
	6 1,1	35 0,08	63 0,021
10	7 0,013	36 1,0	64 0,05
	8 0,031	37 0,008	65 0,11
	9 0,068	38 0,009	66 0,12
	10 0,013	39 0,013	67 0,12
	11 0,046	40 0,005	68 0,13
15	12 0,077	41 0,011	69 0,018
	13 0,73	42 0,016	70 1,1
	14 0,019	43 0,007	71 7,4
	15 0,07	44 0,008	72 4,1
	16 0,012	45 0,012	73 >1
20	17 1,7	46 0,008	74 0,032
	18 10	47 0,015	75 0,021
	19 0,056	48 0,032	76 0,018
	20 1,4	49 0,008	77 0,15
	21 10	50 0,015	78 0,14
25	22 >10	51 0,025	79 0,062
	23 0,014	52 0,005	80 0,074
	24 0,018	53 0,008	81 0,11
	25 0,093	54 0,011	82 0,081
	26 0,056	55 0,006	83 0,3
30	27 0,01	56 0,01	84 0,032
	28 0,03	57 0,026	85 0,42
	29 0,033		

Exemplo 2

Ensaio peptídico (Não-Fosforilado)

Foi utilizado um imunensaio competitivo com fluorescência polarizada para medir a inibição pelo composto da fosforilação CSF-1R da tirosina sobre um peptídeo CSF-IR₅₅₅₋₅₆₈ sintético (SYEGNSYTFIDPTQ). O ensaio foi realizado em microplacas pretas de 96 cavidades (Cat # 42-000-0117, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). A cada cavidade, 5 µL do composto (em 4% de DMSO) foram misturados com 2 µL de CSF-1R 3,5 nM, MgCl₂ 25 mM em tampão do ensaio (HEPES 100 mM, pH de 7,5, DTT 1 mM, 0,01% de Tween-20), e 2 µL do peptídeo 1540 µM no tampão do ensaio. A reação da cinase foi iniciada pela adição de 1 µL de ATP 10 mM no tampão do ensaio. As concentrações finais na mistura da reação de 10 µL foram HEPES 100 mM, pH de 7,5, DTT 1 mM, 0,01% de Tween-20, 2% de DMSO, SYEGNSYTFIDPTQ 308 µM, ATP 1 mM, MgCl₂ 5 mM, e CSF-1R 0,7 nM. As cavidades de controle positivo e de controle negativo foram incubadas em cada placa, onde o composto foi substituído por 4% de DMSO no tampão do ensaio; além disso, as cavidades de controle positivo receberam 1,2 µL de EDTA 50 mM antes do início da reação.

As placas foram recobertas e incubadas a temperatura ambiente durante 80 minutos. As reações foram interrompidas pela adição de 1,2 µL de EDTA 50 mM. A seguir, cada cavidade recebeu 10 µL de uma mistura 1:1:3 de anticorpo anti-fosfotirosina 1OX, traçador verde 1OX PTK e tampão de diluição FP, respectivamente (Cat. # P2837, Invitrogen, Carlsbad, CA). As placas foram recobertas, incubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente, e foi efetuada a leitura da fluorescência polarizada em um leitor de placas Analyst (Molecular Devices). Os ajustes do instrumento foram: excitação 485 nm, emissão 530 nm, com um filtro de ponto de corte de 505 nm; altura Z: metade da cavidade; fator G: 0,93. Nessas condições, os valores de fluorescência polarizada para controles positivos e negativos foram aproximadamente de 290 e 160, respectivamente, e foram utilizados para definir a inibição de 100% e de 0% da reação de CSF-1R.

Os valores de IC₅₀ listados na Tabela 2 são a média de pelo me-

nos três determinações.

Tabela 2

Valores de IC₅₀ do Peptídio c-fms

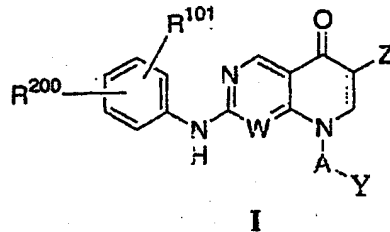
	<u>Cpd</u>	<u>IC₅₀ (μM)</u>	<u>Cpd</u>	<u>IC₅₀ (μM)</u>	<u>Cpd</u>	<u>IC₅₀ (μM)</u>
5	7	0,0039	43	0,00058	53	0,00046
	10	0,0027	44	0,00053	54	0,0011
	11	0,0056	46	0,00074	55	0,00051
	16	0,0043	47	0,0013	56	0,0011
	23	0,0015	49	0,00049		
10	28	0,0016	50	0,00097		
	40	0,00024	52	0,00042		

Enquanto o relatório descritivo precedente ensina os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para fins de ilustração, pode-se compreender que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações habituais como se apresentam dentro do objetivo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

Todas as publicações apresentadas no relatório descritivo acima estão aqui incorporadas na sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



ou uma forma do mesmo, em que:

W é N ou CH;

5 A está ausente ou alquila;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila, bicicloalquila, arila, alquilarila, cicloalquilarila, arilacicloalquila, ou heteroarila visto que Y não é tiazol;

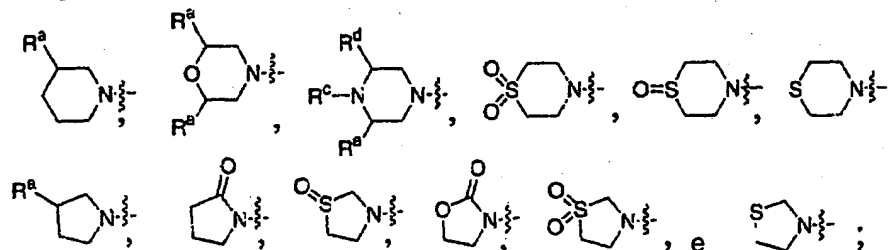
R¹⁰¹ é hidrogênio, hidroxila, metila, halogênio, -CF₃, ou metóxi;

10 R²⁰⁰ é halogênio, alcóxi opcionalmente substituído por-CH(OH)-CH₂-NR²⁰³R²⁰⁴, alquila opcionalmente substituída por R²⁰¹, heterociclila opcionalmente substituída por uma alquila e opcionalmente substituída por um R²⁰², amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)(CH₂)_nNR²⁰³R²⁰⁴, heteroarila, ou-R³⁰⁰-R⁴⁰⁰, em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

15 R²⁰¹ é hidroxila, metila, halogênio, -CF₃, amino, alquilamino, dialquilamino ou metóxi;

R²⁰² é alquila, -C(O)-CH₃, -CH₂-C(O)-CH₃, -C(O)(CH₂)_nNR²⁰³R²⁰⁴, ou-CON-alquil-NR²⁰³R²⁰⁴; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

20 R²⁰³ e R²⁰⁴ são independentemente, hidrogênio, alquila, ou R²⁰³ e R²⁰⁴ podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a, R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

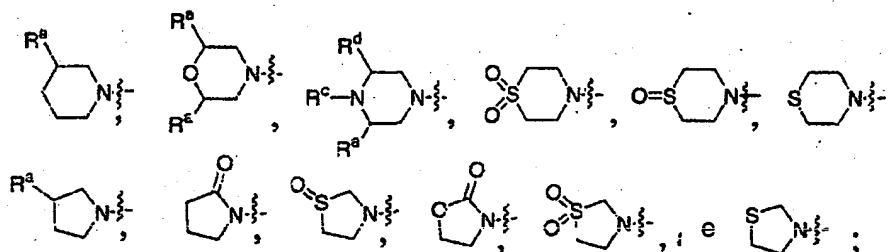
R^{300} é alquila;

R^{400} é $-NR^{403}R^{404}$, $-\text{SO}_2NR^{405}R^{406}$, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} , piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R^{202} ou pirrolidinonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

em que R^{401} é metila, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$;

em que R^{403} e R^{404} são, independentemente, hidrogênio, alquila, ou R^{403} e R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:

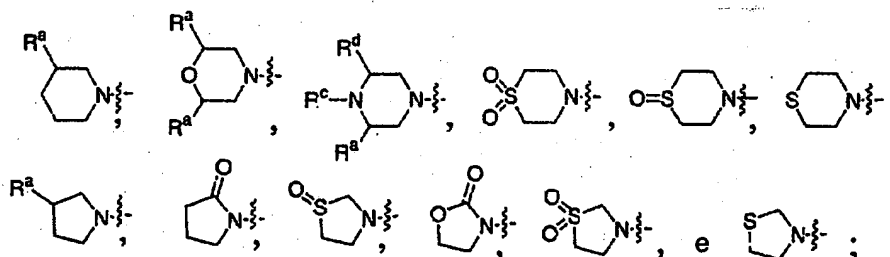
10



em que R^a , R^c e R^d são, independentemente, hidrogênio ou alquila;

R^{405} e R^{406} são independentemente, hidrogênio, alquila, ou R^{405} e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a

15 partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila; e

Z é CO_2H , CO_2 alquila, ou CONR^1R^2 ; em que R^1 é hidrogênio ou alquila; e R^2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou alcoxi.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que:

20

A é ausente;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila, bicicloalquila, fenila, alquilarila, cicloalquilarila, arilcicloalquila, ou heteroarila visto que Y

não é tiazol;

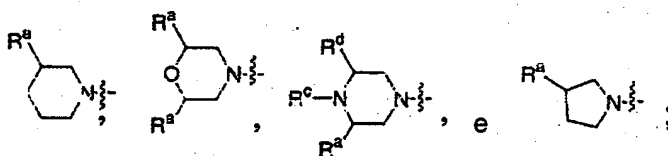
R^{200} é halogênio, $C_{(1-4)}$ alcóxi opcionalmente substituído por $-CH(OH)-CH_2-NR^{203}R^{204}$,

5 $C_{(1-4)}$ alquila opcionalmente substituída por R^{201} , heterociclila opcionalmente substituída por uma $C_{(1-4)}$ alquila e opcionalmente substituída por um R, dialquilamino, $-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, heteroarila, ou $-R^{300}-R^{400}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^{201} é hidroxila, metila, halogênio, $-CF_3$, dialquilamino ou metóxi;

10 R^{202} é alquila, $-C(O)-CH_3$, $-CH_2-C(O)-CH_3$, $-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, $-C(O)N(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^{203} e R^{204} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{203} e R^{204} e podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

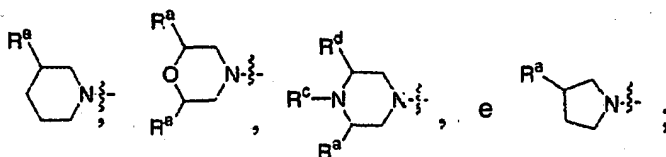
15 R^{300} é alquila; e

R^{400} é $-NR^{403}R^{404}$, $-SO_2NR^{405}R^{406}$, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} , piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R^{202} ou pirrolidinonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

20

em que R^{401} é metila, $-C(O)-CH_3$, ou $-CH_2-C(O)-CH_3$;

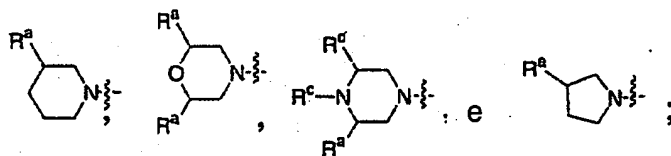
em que R^{403} e R^{404} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{403} e R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



25

em que R^a , R^c e R^d são, independentemente, hidrogênio ou alquila;

R^{405} e R^{406} são, independentemente, hidrogênio, $C_{\alpha-4}$ alquila, ou R e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são, independentemente, hidrogênio ou alquila; e

Z é CO_2 alquila, ou $CONR^1R^2$; em que R^1 é hidrogênio ou $C_{(1-4)}$ alquila; e R^2 é hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, cicloalquila, ou alcoxi.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Y é um anel selecionado a partir de indan-5-ila, fenila, cicloexila, ciclopentila, biciclo[2.2.1]heptila ou adamantan-2-ila;

R^{101} é hidrogênio ou hidroxila;

R^{200} é flúor, alcóxi substituído por $-CH(OH)-CH_2-N(CH_3)_2$, alquila opcionalmente substituída por R^{201} , morfolinila, piperazinila opcionalmente substituídas por R^{202} , 3,5-dimetil piperazinila, piperidinila, piperidinila substituídas por $-CO$ -alquil- $N(CH_3)_2$, $-C(O)$ -alquil-piperazinila (opcionalmente substituídas por piperazinila por alquila), dimetilamino, $-C(O)N(CH_3)_2$, heteroarila, ou $-R^{300}-R^{400}$;

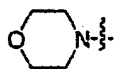
R^{201} é hidroxila ou dimetilamino;

R^{202} é $-CH_3$;

R^{300} é alquila; e

R^{400} é $-N(CH_3)_2$, morfolinila, $-SO_2NR^{405}R^{406}$, piperazinila opcionalmente substituída por R^{202} ou oxazolidinonila;

R^{405} e R^{406} são independentemente hidrogênio, alquila, ou R^{405} e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar o anel a seguir:



4. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que:

W é N ;

A é ausente;

Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila ou arilcicloalquila;

R^{200} é piperazina opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de metila, piperidina opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de metila, morfolina ou $-R^{300}-R^{400}$ em que R^{300} é metila ou etila e R^{400} é piperazina opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de metila.

Z é CO_2 alquila, ou $CONR^1R^2$; em que R^1 é hidrogênio ou $C_{(1-4)}$ alquila; e R^2 é hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou cicloalquila.

10 5. Composto de Fórmula I em que:

W é N ou CH;

A é ausente;

15 Y é um anel selecionado a partir de cicloalquila, bicicloalquila, fenila, alquilarila, cicloalquilarila, arilcicloalquila, ou heteroarila visto que Y não é tiazol;

R^{101} é hidrogênio, hidroxila, metila, halogênio, $-CF_3$, ou metóxi;

R^{200} é halogênio, $C_{(1-4)}$ alcóxi opcionalmente substituída por $-CH(OH)-CH_2-NR^{203}R^{204}$,

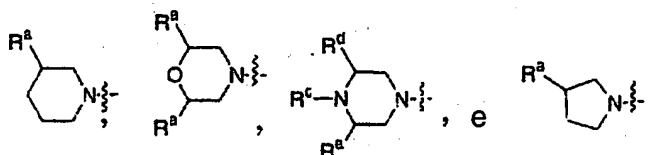
20 $C_{(1-4)}$ alquila opcionalmente substituída por R^{201} , heterocíclica opcionalmente substituída por uma $C_{(1-4)}$ alquila e opcionalmente substituída por um R^{202} , dialquilamino,

$-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, heteroarila, ou $-R^{300}-R^{400}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^{201} é hidroxila, metila, halogênio, $-CF_3$, dialquilamino ou metóxi;

25 R^{202} é alquila, $-C(O)-CH_3$, $-CH_2-C(O)-CH_3$, $-C(O)(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$, $-C(O)N(CH_2)_nNR^{203}R^{204}$; em que n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^{203} e R^{204} são, independentemente, hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{203} e R^{204} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



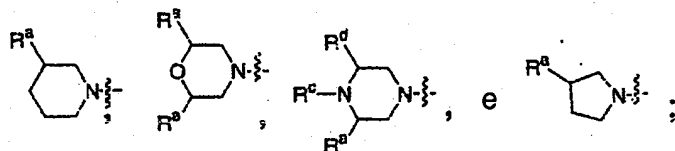
em que R^a , R^c e R^d são independentemente hidrogênio ou alquila;

R^{300} é $C_{(1-4)}$ alquila; e

R^{400} é $-NR^{403}R^{404}$, $-SO_2NR^{405}R^{406}$, oxazolidinonila em que a dita oxazolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} , piperazinila em que a dita piperazinila é opcionalmente substituída por R^{202} ou pirrolidinonila em que a dita pirrolidinonila é opcionalmente substituída por um ou dois R^{401} ;

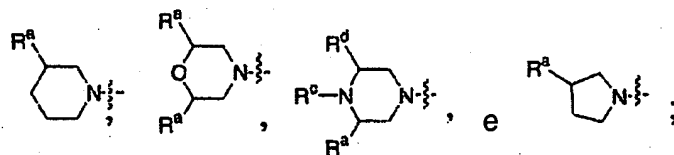
em que R^{401} é metila, $-C(O)-CH_3$, ou $-CH_2-C(O)-CH_3$;

em que R^{403} e R^{404} são independentemente hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{403} e R^{404} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são, independentemente, hidrogênio ou alquila;

R^{405} e R^{406} são, independentemente, hidrogênio, $C_{(1-4)}$ alquila, ou R^{405} e R^{406} podem ser tomados em conjunto para formar um anel selecionado a partir do seguinte:



em que R^a , R^c e R^d são, independentemente, hidrogênio ou alquila; e

Z é CO_2H .

6. Composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

etil éster de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

etil éster de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-

- pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil éster de ácido 2-(4-dimetil amino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido [2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil éster de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
5 ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
10 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
15 metil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico
etil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
20 amida de ácido 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-8-fenil-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
25 amida de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil éster de ácido 8-cicloexil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
30 etil éster de ácido 8-cicloexil-2-(4-dimetilamino-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-ciclopentil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-

- 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 2-(3-hidroximetil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-
pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil éster de ácido 2-(4-flúor-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido
5 [2,3-d] pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-piri-
do[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
10 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihi-
dro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 2-[2-hidróxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-
5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 1-indan-5-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-oxo-1,4-
15 dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-eil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
20 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-feni-
lamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-
25 fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-
fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
30 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-(morfolina-4-sulfonil)-etil)-fenilami-

- no}-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(morfolina-4-sulfonil)-etil]-fenilamino}-
5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-
5 dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
10 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-
pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihi-
15 dro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-
5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
20 etil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino}-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilami-
25 no}-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilami-
no}-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-
pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
30 metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihi-

- dro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-
pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-di-
5 hidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
10 metil amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-
5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-
15 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
20 metil amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-cicloexila-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-
25 dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
metil amida de ácido 8-cicloexila-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-
oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
etil amida de ácido 8-cicloexila-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
30 amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-
5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-[2-(morfolina-4-sulfonil)-etil]-fenilamino]-5-

- oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 8-cicloexila-2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fe-
 nilamino}-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihi-
 5 dro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 2-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-
 indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 2-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenilamino}-8-
 indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 10 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-
 4-il}-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-piperidin-
 4-il}-fenilaamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-
 15 oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amina de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-di-
 hidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amina de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-di-
 hidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 20 metilamina de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-
 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 etilamina de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-
 dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihi-
 25 dro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 metil amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-
 dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 etil amida de ácido 2-(3-dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-
 dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 30 amida de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilami-
 no]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 etilamida de ácido 8-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenila-

mino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 etilamina de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-
 oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, e
 metil amida de ácido 8-benzil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-
 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.

7. Composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-
 dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-
 10 oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-
 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-indan-5-
 il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 15 metil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-
 indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 etil amida de ácido 2-[4-(3-dimetilamino-2-hidróxi-propóxi)-fenilamino]-8-
 indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-
 20 pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 2-(4-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-
 pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 2-(3-dimetilamino-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-
 pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 25 amida de ácido 8-ciclopentila-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-
 5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-
 oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 8-indan-5-il-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihi-
 30 dro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
 amida de ácido 2-[2-hidróxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-
 5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

- amida de ácido 1-indan-5-il-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-oxo-1,4-dihidro-[1,6]naftiridina-3-carboxílico,
- amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 metil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- etil amida de ácido (4S)-8-indan-5-il-5-oxo-2-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenilamino]-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-isopropilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(2-(morfolina-4-sulfonil)-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

- metil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- etil amida de ácido 2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 5 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- metil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(4-piperidin-4-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 15 amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- metil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 20 etil amida de ácido 8-indan-5-il-5-oxo-2-(3-piperazin-1-il-fenilamino)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 25 metil amida de ácido 2-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- amida de ácido 8-cicloexil-2-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- amida de ácido 8-cicloexila-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 30 amida de ácido 8-cicloexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

metil amida de ácido 8-cicloexil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

amida de ácido 8-indan-5-il-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

5 amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

amida de ácido 2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

10 amida de ácido 2-(3-dimetilaminometil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

amida de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

metil amida de ácido 2-(3-Dimetilcarbamoil-fenilamino)-8-indan-5-il-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

15 amida de ácido 8-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, e

etil amida de ácido 8-indan-5-il-2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico.

20 8. Composição farmacêutica, compreendendo um composto como definido na reivindicação 1 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

9. Método para inibir a atividade da proteína tirosina cinase, compreendendo contatar a cinase com uma quantidade inibitória eficaz de, pelo menos, um composto como definido na reivindicação 1.

25 10. Método de acordo com a reivindicação 9, em que a proteína tirosina cinase é c-fms.

11. Método de tratar inflamação em um mamífero compreendendo administrar para o mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1.

30 12. Método de tratar câncer em um mamífero, compreendendo administrar para o mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1.

13. Método de tratar uma doença cardiovascular em um mamífero

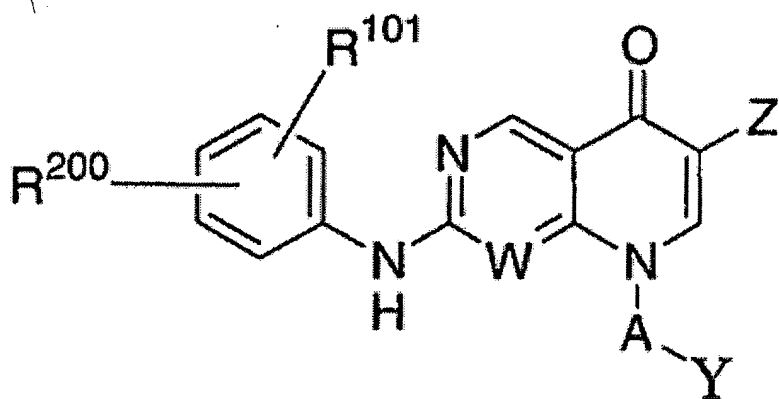
ro, compreendendo administrar para o mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1.

5 14. Método de tratar glomerulonefrite, artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória, insuficiência de prótese, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva congestiva, pancreatite, infecção por HIV, psoríase, diabetes, tumor relacionado com angiogênese, restenose, esquizofrenia ou demência de Alzheimer em um mamífero, compreendendo administrar para o mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto como
10 definido na reivindicação 1.

15 15. Forma de dosagem farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e de cerca de 0,5 mg a cerca de 10 g de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1.

16 16. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 15, adaptada para administração parenteral ou oral.

20 17. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento de: artrite reumatoide, rejeição a enxerto, aterosclerose, obesidade, nefropatia diabética, hipertrofia cardíaca e doenças de tumor sólido, especialmente câncer de mama, em um sujeito com necessidade de tal tratamento.



(I)

P10615838-2

PI 0615238-2

RESUMO

Patente de Invenção: "5-OXO-5,8-DIHIDRO-PIRIDO-PIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE OFC-FMS CINASE".

5 A presente invenção refere-se a atual necessidade de inibidores de proteína tirosina cinase seletivos e potentes, fornecendo inibidores potentes de cinase c-fms. A invenção é direcionada para os novos compostos de Fórmula (I) ou um solvato, hidrato, tautômero ou sal dos mesmos farmacologicamente aceitável, em que W, A, Y, Z, R¹⁰¹ e R²⁰⁰ são descritos no relatório descritivo.