



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

(11) PI 0116237-3 B1

(22) Data do Depósito: 04/12/2001

(45) Data de Concessão: 09/08/2016



* B R F I D 1 1 6 2 3 7 B 1 *

(54) Título: "COMPOSTO DE SULFAMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO E SEU USO COMO MEDICAMENTO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ENDOTELINA".

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; A61K 31/506; C07D 401/14; C07D 239/47; C07D 403/12; C07D 409/14; C07D 407/14

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2000 EP PCT/EP00/12890

(73) Titular(es): ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): MARTIN BOLLI, CHRISTOPH BOSS, WALTER FISCHLI, MARTINE CLOZEL, THOMAS WELLER

**COMPOSTO DE SULFAMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO E SEU USO
COMO MEDICAMENTO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ENDOTELINA**

A presente invenção refere-se a pirimidina-sulfamidas inéditas da fórmula geral I e a seu uso como ingredientes ativos na
5 preparação de composições farmacêuticas. A invenção também se refere a aspectos relacionados incluindo processos para a preparação dos compostos, composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos da fórmula geral I e especialmente a seu uso como antagonistas de receptor de endotelina.

10 Endotelinas (ET-1, ET-2, e ET-3) são peptídeos com 21 aminoácidos produzidos e ativos em quase todos os tecidos (Yanagisawa M *et al.*: Nature (1988) 332:411). Endotelinas são vasoconstritores potentes e representam importantes mediadores de funções cardíacas, renais, endócrinas e imunológicas (McMillen MA *et al.*: J Am Coll Surg (1995)
15 180:621). Eles participam da broncoconstrição e regulam a liberação de neurotransmissores, ativação de células inflamatórias, fibrose, proliferação de células e diferenciação celular (Rubanyl GM *et al.*: Pharmacol Rev (1994) 46:328).

Dois receptores de endotelina foram clonados e caracterizados em
20 mamíferos (ET_A, ET_B) (Arai H *et al.*: Nature (1990) 348:730; Sakurai T *et al.*: Nature (1990) 348:732). O receptor ET_A é caracterizado por maior afinidade por ET-1 e ET-2 do que por ET-3. É predominante em células musculares vasculares lisas e media vasoconstrição e respostas proliferativas (Ohlstein EH *et al.*: Drug Dev Res (1993) 29:108). Em contraste, o receptor ET_B apresenta afinidade equivalente pelos
25 três isopeptídeos de endotelina e liga a forma linear da endotelina, tetra-ala-endotelina, e sarafotoxina S6C (Ogawa Y *et al.*: BBRC (1991) 178:248). Este receptor encontra-se localizado no endotélio vascular e nos músculos lisos, e também é particularmente abundante no pulmão e no cérebro. O receptor ET_B de células endoteliais media respostas vasodilatadoras transientes para ET-1 e ET-3
30 através da liberação de óxido nítrico e/ou

prostaciclina enquanto que o receptor ET_B de células de músculos lisos exerce ações vasoconstritoras (Sumner MJ *et al.*: Brit J Pharmacol (1992) 107:858). Receptores ET_A e ET_B apresentam estruturas muito semelhantes e pertencem à superfamília de receptores acoplados com proteína G.

5 Tem-se sugerido um papel patofisiológico para ET-1 em vista de seus níveis elevados no plasma e nos tecidos em diversos estados de doença, como hipertensão, hipertensão pulmonar, sepse, aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, falha congestiva do coração, falha renal, enxaqueca e asma. Como uma consequência, antagonistas de receptor de endotelina foram
10 estudados extensivamente como agentes terapêuticos potenciais. Antagonistas de receptor de endotelina demonstraram eficácia pré-clínica e/ou clínica em diversas doenças, como vasoespasma cerebral subsequente a hemorragia subaracnóide, falha cardíaca, hipertensão pulmonar e sistêmica, inflamação neurogênica, falha renal e infarto do miocárdio.

15 Hoje em dia, apenas um antagonista de receptor de endotelina (Tracleer[®]) é comercializado e vários encontram-se em ensaios clínicos. No entanto, algumas destas moléculas apresentam uma quantidade de deficiências, como síntese complexa, baixa solubilidade, alto peso molecular, farmacocinética deficiente, ou problemas de segurança (p. ex. aumentos da
20 enzima de fígado). Além disso, não se conhece a contribuição de diferentes bloqueios de receptor ET_A / ET_B para o resultado clínico. Assim, é obrigatório ajustar as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas e o perfil de seletividade de cada antagonista para uma dada indicação clínica. Até aqui não se reportou acerca de antagonistas de receptor de endotelina com uma
25 estrutura de núcleo pirimidina contendo uma unidade sulfamida, [2, 3, 5, 6, 8]. Nós verificamos a existência de uma nova classe de pirimidinas substituídas com a estrutura abaixo, e verificamos que elas permitem o ajuste específico descrito acima e, adicionalmente identificou-se compostos que apresentam perfis de ligação mistos e também seletivos para ET_A .

A atividade inibidora dos compostos de fórmula geral I sobre receptores de endotelina pode ser demonstrada utilizando-se os procedimentos de teste descritos a seguir:

Para a avaliação da potência e da eficácia dos compostos da fórmula geral I utilizou-se os seguintes testes:

1) Inibição da ligação de endotelina a membranas de células de CHO que portam receptores ET humanos:

Para estudos de ligação de competição utilizou-se membranas de células de CHO expressando receptores ET_A ou ET_B humanos recombinantes. Preparou-se membranas microsômicas a partir de células recombinantes de CHO e o ensaio de ligação preparado como descrito previamente (Breu V., *et al*, FEBS Lett 1993; 334:210).

A análise foi realizada em 200 μ l, 50 mM de tamponador de Tris/HCl, pH 7,4, incluindo 25 mM de MnCl₂, 1 mM de EDTA e 0,5 % (peso/volume) de BSA em placas de microtitulação em polipropileno. Membranas contendo 0,5 μ g de proteína foram incubadas durante 2 h a 20°C com 8 pM [¹²⁵I]ET-1 (4000 cpm) e concentrações crescentes de antagonistas não-marcados. Avaliou-se a ligação máxima e mínima em amostras sem e com 100 nM de ET-1, respectivamente. Após 2 h, as membranas foram filtradas em placas de filtração contendo filtros GF/C (Unifilterplates da Canberra Packard S.A. Zürich, Suíça). Adicionou-se em cada poço 50 μ l de coquetel de cintilação (MicroScint 20, Canberra Packard S.A. Zürich, Suíça) e as placas de filtração foram contadas numa contadora de microplacas (TopCount, Canberra Packard S.A. Zürich, Suíça).

Todos os compostos de teste foram dissolvidos, diluídos e adicionados em DMSO. A análise foi realizada na presença de 2,5 % de DMSO que, assim se verificou, não interfere significativamente com a ligação. Determinou-se a IC₅₀ como a concentração de antagonista que inibe 50 % da ligação específica de ET-1. Para compostos de referência, encontrou-

se os seguintes valores de referência de IC_{50} : células ET_A : 0,075 nM (n=8) para ET-1 e 118 nM (n=8) para ET-3; células ET_B : 0,067 nM (n=8) para ET-1 e 0,092 nM (n=3) para ET-3.

Os valores de IC_{50} obtidos com compostos de fórmula geral I

5 são dados na Tabela 1.

Tabela 1:

Composto do Exemplo	IC_{50} [nM]	
	ET_A	ET_B
Exemplo 1	721	8429
Exemplo 2	2190	8743
Exemplo 3	1384	744
Exemplo 4	96	680
Exemplo 5	28	1280
Exemplo 6	286	7240
Exemplo 7	1237	9467
Exemplo 8	1160	>10000
Exemplo 9	3629	>10000
Exemplo 10	2866	193
Exemplo 12	59	>10000
Exemplo 14	5,6	1033
Exemplo 15	18,5	2161
Exemplo 16	45	8452
Exemplo 18	8,5	3333
Exemplo 19	25	3414
Exemplo 20	4,9	1723
Exemplo 21	7	1001
Exemplo 22	12	434
Exemplo 23	3,6	1585
Exemplo 24	2,2	2496
Exemplo 26	54	>10000
Exemplo 29	13,5	4230
Exemplo 32	3,5	864
Exemplo 33	3,7	609
Exemplo 34	23	3267
Exemplo 37	16	822
Exemplo 38	14,5	290
Exemplo 39	32,7	524
Exemplo 41	3,2	41,6
Exemplo 42	3,5	146
Exemplo 43	6,8	214
Exemplo 48	1,46	46,6
Exemplo 49	0,82	25,4
Exemplo 50	0,87	7,5
Exemplo 51	13,4	306
Exemplo 55	5,2	80
Exemplo 56	6,9	164
Exemplo 57	4,9	35,8
Exemplo 59	5,6	124

Exemplo 60	3,4	232
Exemplo 61	1,6	200
Exemplo 66	11	487
Exemplo 71	23,6	635
Exemplo 73	1,9	567
Exemplo 74	1,8	164
Exemplo 75	14	895
Exemplo 80	10	>1000
Exemplo 81	3,6	274
Exemplo 84	37	574
Exemplo 88	16	1251
Exemplo 89	19	621
Exemplo 90	7,4	433
Exemplo 91	2,5	79
Exemplo 96	6,3	585
Exemplo 97	1,55	92
Exemplo 98	2,1	159
Exemplo 100	0,76	283
Exemplo 101	1,24	335
Exemplo 102	0,46	65
Exemplo 104	0,88	601
Exemplo 105	0,69	203
Exemplo 107	0,25	96
Exemplo 108	0,28	56
Exemplo 109	1,94	>1000
Exemplo 110	2,3	>1000
Exemplo 111	12,3	3750
Exemplo 112	0,52	257
Exemplo 113	4,26	581
Exemplo 114	8,3	>1000
Exemplo 115	2,2	>1000
Exemplo 116	1,3	567
Exemplo 117	0,45	518
Exemplo 118	0,34	611
Exemplo 119	4,2	>1000
Exemplo 123	2,9	124
Exemplo 124	7,3	102
Exemplo 127	7,3	87
Exemplo 130	3,7	347
Exemplo 131	3,2	233
Exemplo 133	1,7	212
Exemplo 134	2,4	187
Exemplo 137	2,7	173
Exemplo 138	0,9	40
Exemplo 142	2,6	108
Exemplo 143	3,1	35
Exemplo 145	1,64	>1000
Exemplo 146	5	514
Exemplo 147	1,2	408
Exemplo 149	15	1315
Exemplo 151	0,77	57
Exemplo 152	1,1	79

Exemplo 155	5,8	173
Exemplo 156	18	409
Exemplo 157	42,2	954
Exemplo 158	10	80
Exemplo 160	11	3221
Exemplo 161	6,2	>1000
Exemplo 163	0,44	80
Exemplo 164	1	81
Exemplo 166	1	3
Exemplo 167	5,2	6,4
Exemplo 168	2,7	1,6
Exemplo 170	1,7	42
Exemplo 171	11	61
Exemplo 172	3	16
Exemplo 174	3,7	93
Exemplo 175	22	62
Exemplo 176	2,5	22
Exemplo 181	14,3	224
Exemplo 182	29	1867
Exemplo 184	29,5	3777
Exemplo 187	9,8	532
Exemplo 188	11	290
Exemplo 193	3,6	>1000
Exemplo 194	9,5	>1000
Exemplo 196	4,4	>1000
Exemplo 197	1,16	418
Exemplo 198	38,4	667
Exemplo 199	12	205
Exemplo 200	23	310
Exemplo 201	133	682
Exemplo 202	9,6	351
Exemplo 204	390	1047
Exemplo 205	135	623
Exemplo 206	1,03	209
Exemplo 207	17	>1000
Exemplo 208	17	342
Exemplo 209	733	>1000
Exemplo 210	23	936
Exemplo 211	290	722
Exemplo 212	3,1	>1000
Exemplo 213	1,32	347
Exemplo 214	0,76	241

2) Inibição de contrações induzidas por endotelina em anéis aórticos isolados de rato (receptores ET_A) e anéis traqueais de rato (receptores ET_B):

5 A potência inibitória funcional dos antagonistas de endotelina foi avaliada por meio de sua inibição da concentração induzida por endotelina-1 sobre anéis aórticos de rato (receptores ET_A) e da concentração induzida por

sarafotoxina S6c sobre anéis traqueais de rato (receptores ET_B). Ratos Wistar adultos foram anestesiados e sangrados. A traquéia e aorta torácica foram excisadas dissecadas e cortadas em anéis de 3-5 mm. O endotélio/epitélio foi removido por meio de esfregação delicado da superfície íntima. Cada anel foi suspenso em 10 ml de um banho de órgão isolado enchido com solução de Krebs-Henseleit (em mM; NaCl 115, KCl 4,7, MgSO₄ 1,2, KH₂PO₄ 1,5, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, glucose 10) mantida a 37°C e gaseificada com 95 % de O₂ e 5 % de CO₂. Os anéis foram conectados para forçar transdutores e a tensão isométrica foi registrada (EMKA Technologies SA, Paris, França). Os anéis foram estirados até uma tensão de descanso de 3 g (aorta) ou de 2 g (traquéia). Adicionou-se doses cumulativas de ET-1 (aorta) ou sarafotoxina S6c (traquéia) após um tempo de incubação de 10 min com o composto de teste ou seu veículo. A potência inibidora funcional do composto de teste foi avaliada calculando-se a taxa de concentração, i.e. o desvio à direita da EC₅₀ induzido por diferentes concentrações de composto de teste. EC₅₀ é a concentração de endotelina necessária para se obter uma contração semi-máxima, pA₂ é o logaritmo negativo da concentração de antagonista que induz um desvio duplo do valor de EC₅₀.

Os valores pA₂ obtidos com compostos de fórmula I são dados na Tabela 2.

20 **Tabela 2:**

Composto do Exemplo	valor pA ₂	
	ET _A	ET _B
Exemplo 5	6,65	
Exemplo 14	8,4	5,63
Exemplo 18	8,15	<5
Exemplo 20	7,21	
Exemplo 32	8,75	
Exemplo 37	7,83	
Exemplo 41	8,37	
Exemplo 51	6,55	
Exemplo 100	8,44	
Exemplo 102	8,40	6,76
Exemplo 119	7,38	
Exemplo 133	7,72	
Exemplo 161	6,29	
Exemplo 203	7,69	5,84

Devido à capacidade dos mesmos em inibir a ligação de endotelina, os compostos descritos podem ser usados para tratamento de doenças, que são associados com um aumento de vasoconstrição, proliferação ou inflamação devida à endotelina. Exemplos desses tipos de doenças são:

5 hipertensão, hipertensão pulmonar, doenças coronarianas, insuficiência cardíaca, isquemia renal e miocárdica, falha renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnóide, síndrome de Raynaud e hipertensão portal. Eles também podem ser usados no tratamento ou na

10 prevenção de aterosclerose, restenose após angioplastia com balão ou stent, inflamação, úlcera do estômago e duodenal, câncer, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda de audição, amaurose, bronquite crônica, asma, septicemia gram negativa, choque, anemia de células em forma de crescente, glomerulonefrite, cólica renal, glaucoma, terapia e profilaxia de complicações

15 diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca ou após transplante de órgãos, complicações de tratamento com ciclosporina, dor, hiperlipidemia e também outras doenças; presentemente conhecidas como relacionadas com endotelina.

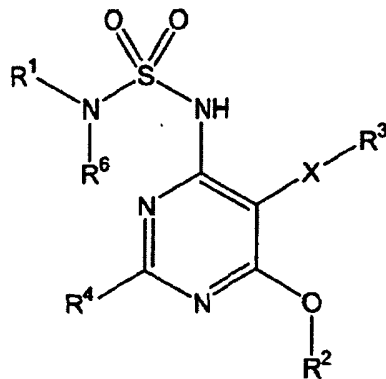
Os compostos podem ser administrados oralmente, retalmente, parenteralmente, p. ex. por meio de administração intravenosa, intramuscular,

20 subcutânea, intratecal ou transdérmica ou sublingualmente ou como preparação oftálmica, ou administrados como aerossol. Exemplos de aplicações são cápsulas, tabletes, suspensões ou soluções administradas oralmente, supositórios, injeções, gotas oftálmicas, unguentos ou aerossóis/nebulizadores.

25 Aplicações preferidas são intravenosas, intramusculares, ou administrações orais, e também como gotas oftálmicas. A dosagem utilizada depende do tipo do ingrediente ativo específico, da idade e das necessidades do paciente e do tipo de aplicação. Geralmente, considera-se dosagens de 0,1 - 50 mg/kg de peso corporal por dia. As preparações com compostos podem

conter excipientes inertes e também farmacodinamicamente ativos. Tabletes ou grânulos, for exemplo, poderiam conter uma quantidade de agentes de ligação, excipientes de carga, substâncias veículo ou diluentes.

A presente invenção refere-se a pirimidina-sulfamidas da fórmula geral I,



Fórmula Geral I

em que

R^1 representa arila; arila-alquila inferior; heteroarila; heteroarila-alquila inferior; cicloalquila; cicloalquila-alquila inferior; heterociclila; heterociclila-alquila inferior; alquila inferior; hidrogênio ou podem formar um anel heterociclila ou cicloalquila em conjunto com R^6 ;

R^2 representa $-\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-\text{R}^a$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_p-\text{Z}-\text{R}^a$; $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(\text{R}^b)=\text{CR}^c\text{R}^d$; $-\text{CH}_2$ -tetraidrofurano-2-ila;

R^3 representa arila; heteroarila;

R^4 representa hidrogênio; trifluorometila; alquila inferior; alquila inferior-amino; alquilóxi inferior; alquilóxi inferior-alquilóxi inferior; hidróxi-alcóxi inferior; alquila inferior-sulfinila; alquiltio inferior; alquiltio inferior-alquila inferior; hidróxi-alquila inferior; alquila inferior-óxi-alquila inferior; hidróxi-alquila inferior-óxi-alquila inferior; hidróxi-alquila inferior-amino; alquila inferior-amino-alquila inferior; amino; di-alquila inferior-amino; [N-(hidróxi-alquila inferior)-N-(alquila inferior)]-amino; arila; arila-amino; arila-alquila inferior-amino; arila-tio; arila-alquila inferior-tio; arilóxi; arila-alquila inferior-óxi; arila-alquila inferior; arila-sulfinila; heteroarila; heteroarila-óxi; heteroarila-alquila inferior-óxi; heteroarila-amino; heteroarila-alquila inferior-amino; heteroarila-tio;

heteroarila-alquila inferior-tio; heteroarila-alquila inferior; heteroarila-sulfinila; heterociclila; heterociclila-alquila inferior-óxi; heterociclila-óxi; heterociclila-amino; heterociclila-alquila inferior-amino; heterociclila-tio; heterociclila-alquila inferior-tio; heterociclila-alquila inferior; heterociclila-sulfinila; cicloalquila; cicloalquila-óxi; cicloalquila-alquila inferior-óxi; cicloalquila-amino; cicloalquila-alquila inferior-amino; cicloalquila-tio; cicloalquila-alquila inferior-tio; cicloalquila-alquila inferior; cicloalquila-sulfinila;

R^6 representa hidrogênio; alquila inferior; ou pode formar um anel heterociclila ou cicloalquila em conjunto com R^1 ;

10 X representa oxigênio; enxofre; $-CH_2-$ ou uma ligação;

Y representa uma ligação, $-O-$; $-NH-$; $-NH-SO_2-$; $-NH-SO_2-NH-$; $O-CO-$; $-CO-O-$; $-O-CO-NH-$; $-NH-CO-O-$; $-NH-CO-NH-$

Z representa oxigênio ou uma ligação;

k representa os números inteiros 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

15 n representa os números inteiros 2, 3, 4, 5 ou 6;

m representa os números inteiros 1, 2, 3, 4 ou 5;

p representa os números inteiros 0 (zero), 1, 2 ou 3 e se p representa o número inteiro 0 (zero), Z não pode representar oxigênio;

20 R^a representa arila; heteroarila; alquila inferior; cicloalquila; hidrogênio;

R^b e R^c representam independentemente hidrogênio ou alquila inferior;

R^d representa hidrogênio; alquila inferior; arila; heteroarila;

25 e enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros, como por exemplo racemizados, diaestereômeros opticamente puros, misturas de diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Nas definições da fórmula geral I - caso não indicado de outra forma – a expressão inferior significa grupos de cadeia reta ou

ramificada com de um a sete átomos de carbono, de preferência de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila inferior e alcóxi inferior são metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, heptila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi e terc-butóxi. Grupos alquilenodióxi inferiores são, de preferência, grupos metileno-dióxi e etileno-dióxi. Exemplos de grupos alcanoíla inferior são acetila, propanoíla e butanoíla. Alquenileno inferior significa, p. ex. vinileno, propenileno e butenileno. Alquenila inferior e alquinila inferior significa grupos, como etenila, propenila, butenila, 2-metil-propenila, e etinila, propinila, butinila, pentinila, 2-metil-pentinila. Alquenilóxi inferior significa alilóxi, vinilóxi e propenilóxi. A expressão *cicloalquila* significa um anel hidrocarboneto cíclico saturado com de 3 a 7 átomos de carbono, p. ex. ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila, que pode ser substituído por grupos alquila inferior, hidróxi-alquila inferior, amino-alquila inferior, e alcóxi inferior-alquila inferior. A expressão *heterociclila* significa anéis saturados ou insaturados (porém não aromáticos), com quatro, cinco, seis ou sete membros contendo um ou dois átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre que podem ser iguais ou diferentes e sendo que estes anéis podem ser substituídos adequadamente por alquila inferior, alcóxi inferior, p. ex. piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila, tetraidrofurana, diidropirana, 1,4-dioxana, pirrolidinila, tetraidrofurana, diidropirrolila, diidroimidazolila, diidropirazolila, pirazolidinila e derivados substituídos desses anéis com substituintes conforme indicado acima. A expressão *heteroarila* significa anéis aromáticos com seis membros contendo de um a quatro átomos de nitrogênio, anéis aromáticos de seis membros fusionados em benzo contendo de um a três átomos de nitrogênio, anéis aromáticos com cinco membros contendo um átomo de oxigênio ou um átomo de nitrogênio ou um átomo de enxofre, anéis aromáticos com cinco membros fusionados em

benzo contendo um átomo de oxigênio ou um átomo de nitrogênio ou um átomo de enxofre, anéis aromáticos com cinco membros contendo um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio e seus derivados fusionados em benzo, anéis aromáticos com cinco membros contendo um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio e seus derivados fusionados em benzo, anéis aromáticos com cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio e seus derivados fusionados em benzo, anéis aromáticos com cinco membros contendo três átomos de nitrogênio e seus derivados fusionados em benzo ou o anel tetrazolila; p. ex. furanila, tienila, pirrolila, piridinila, pirimidinila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, imidazolila, triazinila, tiazinila, tiazolila, isotiazolila, piridazinila, oxazolila, isoxazolila, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolila, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolila, 5-tioxo-1,2,4-oxadiazolila, 2-oxo-1,2,3,5-oxatiadiazolila, sendo que esses anéis podem ser substituídos por alquila inferior, alquenila inferior, amino, amino-alquila inferior, halogênio, hidróxi, alcóxi inferior, trifluorometóxi, trifluorometila, carboxila, carboxamidila, tioamidila, amidinila, alcóxi inferior-carbonila, ciano, hidróxi-alquila inferior, alquila inferior-óxi-alquila inferior ou outro anel heteroarila ou heterociclila. A expressão *arila* representa anéis aromáticos insubstituídos e também mono-, di- ou tri-substituídos com de 6 a 10 átomos de carbono, como anéis fenila ou naftila, que podem ser substituídos por arila, halogênio, hidróxi, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcóxi inferior, alquenilóxi inferior, alquinila inferior-alquila inferior-óxi, alquenileno inferior, alquilenóxi inferior ou alquilenodióxi formando com o anel fenila um anel com cinco ou seis membros, hidróxi-alquila inferior, hidróxi-alquenila inferior, hidróxi-alquila inferior-alquinila inferior, alquilóxi inferior-alquila inferior, alquilóxi inferior-alquilóxi inferior, trifluorometila, trifluorometóxi, cicloalquila, hidróxi-cicloalquila, heterociclila, heteroarila.

A expressão sais farmacologicamente aceitáveis abrange sais

com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos, como ácidos hidroalogenados, p. ex. ácido clorídrico ou bromídrico; ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido metilsulfônico, ácido p-toluenossulfônico e análogos, ou, no
5 caso do composto de fórmula I é de natureza ácida com uma base inorgânica, como uma base de álcali ou alcalino-terrosa, p. ex. hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio e análogos.

Os compostos da fórmula geral I poderiam apresentar um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem ser preparados em forma de
10 enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e também na forma meso. A presente invenção abrange todas estas formas. É possível separar misturas de uma maneira conhecida *per se*, por meio de cromatografia de coluna, cromatografia de
15 camada fina, HPLC ou cristalização.

Em virtude de sua capacidade de inibir a ligação de endotelina, os compostos da fórmula geral I descritos e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados para tratamento de doenças que são associadas com um aumento de vasoconstrição, proliferação ou
20 inflamação devido à endotelina. Exemplos dessas doenças são: hipertensão, doenças coronarianas, insuficiência cardíaca, isquemia renal e miocárdica, falha renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnóide, síndrome de Raynaud, hipertensão portal e hipertensão pulmonar. Eles também podem ser usados para o tratamento ou prevenção/
25 de aterosclerose, restenose após angioplastia com balão ou stent, inflamação, úlcera do estômago e duodenal, câncer, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda de audição, amaurose, bronquite crônica, asma, septicemia gram negativa, choque, anemia de células em forma de crescente, glomerulonefrite, cólica renal, glaucoma, terapia e profilaxia de

complicações diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca ou após transplante de órgão, complicações de tratamento com ciclosporina, dor, hiperlipidemia e também outras doenças presentemente conhecidas como sendo relacionadas à endotelina.

5 Estas composições podem ser administradas em forma entérica ou oral, p. ex. como tabletes, drágeas, cápsulas de gelatina, emulsões, soluções ou suspensões, em forma nasal, como sprays, ou retalmente em forma de supositórios. Estes compostos também podem ser administrados intramuscularmente, parenteralmente ou intravenosamente, p. ex., em forma
10 de soluções injetáveis.

 Estas composições farmacêuticas podem conter os compostos de fórmula I e também seus sais farmacêuticamente aceitáveis em combinação com excipientes inorgânicos e/ou orgânicos que são usuais na indústria farmacêutica, como lactose, milho ou seus derivados, talco, ácido
15 estearínico ou sais destes materiais.

 Para cápsulas de gelatina, é possível utilizar óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis líquidos ou semi-líquidos. Para a preparação de soluções e xaropes é possível utilizar p. ex. água, polióis, sacarose, glucose. É possível preparar injetáveis através do uso, p. ex., de água, polióis, álcoois,
20 glicerina, óleos vegetais, lecitina ou liposomas. É possível preparar supositórios através do uso de óleos hidrogenados, ceras, ácidos graxos (gorduras), polióis líquidos ou semi-líquidos.

 As composições podem conter adicionalmente conservantes, substâncias melhoradoras de estabilidade, substâncias reguladoras ou
25 melhoradoras de viscosidade, substâncias melhoradoras de solubilidade, edulcorantes, corantes, compostos realçadores de sabor, sais para alterar a pressão osmótica, tamponador ou antioxidantes.

 Os compostos de fórmula geral I também podem ser usados em combinação com um ou mais outras substâncias terapêuticamente úteis, p.

ex., bloqueadores α e β , como fentolamina, fenoxibenzamina, atenolol, propranolol, timolol, metoprolol, carteolol e análogos; vasodilatadores, como hidralazina, minoxidila, diazóxido ou flosequinano; antagonistas de cálcio, como diltiazem, nicardipina, nimodipina, verapamil ou nifedipina; inibidores de ACE, como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril e análogos; ativadores de potássio, como pinacidila; antagonistas de receptor de angiotensina II, como losartan, valsartan, irbesartan e análogos; diuréticos, como cloridretotiazida, clorotiazida, acetolamida, bumetanida, furosemina, metolazona ou clorotalidona; simpatolíticos, como metildopa, clonidina, guanabeno ou reserpina e outros terapêuticos que servem para tratar pressão sangüinea elevada ou quaisquer distúrbios cardíacos.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites, mas deveria ser adaptada à situação específica. Em geral, a dosagem dada diariamente em forma oral deveria situar-se entre cerca de 3 mg e cerca de 3 g, de preferência entre cerca de 10 mg e cerca de 1 g, sendo especialmente preferido entre 5 mg e 300 mg, por adulto com um peso corporal de cerca de 70 kg. A dosagem deveria ser administrada, de preferência, em de 1 a 3 doses por dia, sendo que são de peso igual. Usualmente, crianças deveriam receber doses mais baixas que são adaptadas ao peso corporal e à idade.

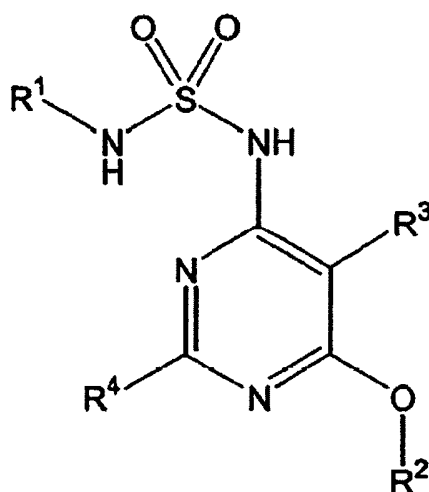
Compostos preferidos são compostos de fórmula geral I em que R^3 representa fenila ou fenila monossustituído substituído por alquilóxi inferior, especialmente metóxi e X representa oxigênio e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Um segundo grupo de compostos de fórmula geral I preferidos constitui-se daqueles em que R^3 representa fenila ou fenila monossustituído substituído por alcóxi inferior, especialmente metóxi, X representa oxigênio e

R^2 representativo $-(CH_2)_n-Y-R^a$ e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 5 Um terceiro grupo de compostos de fórmula geral I preferidos constitui-se daqueles em que R^3 representa fenila ou fenila monossustituído substituído por alcóxi inferior, especialmente metóxi, X representa oxigênio e R^2 representa $-(CH_2)_2-O-R^a$, sendo que R^a é heteroarila e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas
- 10 de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

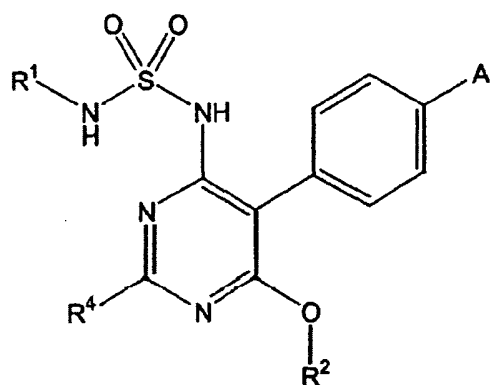
Outro grupo de compostos preferidos constitui-se de compostos de fórmula II



Fórmula II

- 15 em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos na fórmula geral I acima e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula II.

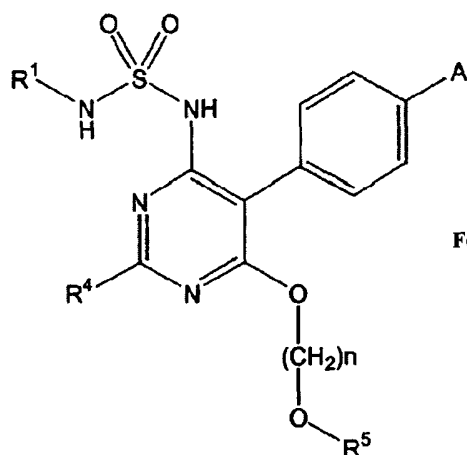
- 20 Prefere-se também compostos de fórmula III



Fórmula III

em que R^1 , R^2 e R^4 são como definidos na fórmula geral I acima e A representa hidrogênio, metila, etila, cloro, bromo, flúor, trifluorometila ou metóxi e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula III.

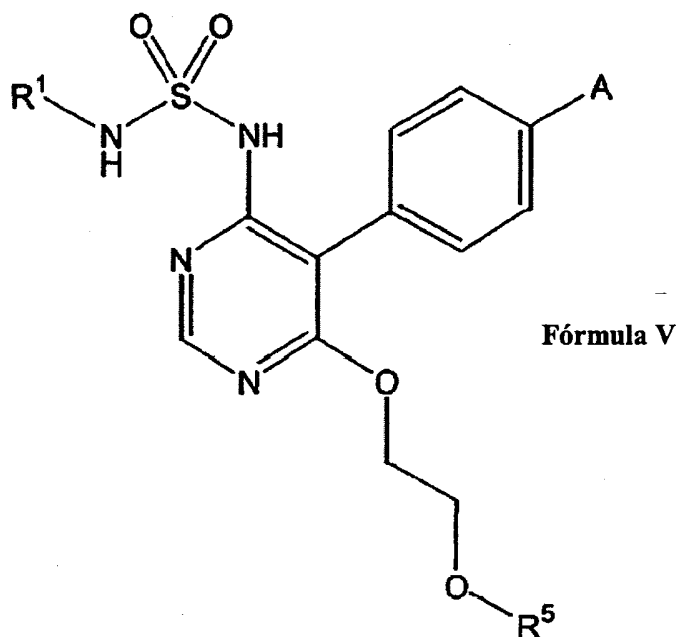
Prefere-se também compostos de fórmula IV



Formula IV

em que R^1 , R^4 e n são como definidos na fórmula geral I acima e A é como definido na fórmula III acima e R^5 representa hidrogênio, alquila inferior, arila, heteroarila e cicloalquila, e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula IV.

Outro grupo de compostos especialmente preferidos são compostos de fórmula V



em que R^1 é como definido na fórmula geral I acima, A é como definido na fórmula III acima e R^5 representa hidrogênio, alquila inferior, arila, heteroarila e cicloalquila, e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula IV.

Compostos especialmente preferidos no grupo de compostos de fórmula V são aqueles em que R^5 representa heteroarila e enantiômeros ou diaestereômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros ou diaestereômeros, racemizados diastereoméricos, misturas de racemizados diastereoméricos e as formas meso e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São compostos preferidos:

2-[5-(2-metóxi-fenóxi)-6-(amido de ácido benzilsulfâmico)-[2,2']bipirimidinila-4-ilóxi]-etil éster de ácido piridin-2-il-carbâmico;

2-[5-(2-metóxi-fenóxi)-6-(amido de ácido 4-metóxi-benzilsulfâmico)-[2,2']bipirimidinila-4-ilóxi]-etil éster de ácido piridin-2-il-carbâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-metóxi-fenóxi)-

- [2,2']bipirimidinil-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-metóxi-fenóxi)-
 [2,2']bipirimidinil-4-il]-amida de ácido ciclopropilmetilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-metóxi-fenóxi)-
 5 [2,2']bipirimidinil-4-il]-amida de ácido furan-2-il-metilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-metóxi-fenóxi)-
 [2,2']bipirimidinil-4-il]-amida de ácido ciclopropilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-metóxi-fenóxi)-
 pirimidin-4-il]-amida de
 10 ácido benzilsulfâmico;
 [5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-6-[2-(5-metilsulfanil-pirimidin-
 2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-
 pirimidin-4-il]-amida de ácido furan-2-il-metilsulfâmico;
 15 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-
 pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropilmetilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-
 pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropilmetilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-p-tolil-pirimidin-4-
 20 il]-amida de ácido ciclopropilmetilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-2-piridin-4-il-5-p-
 tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;
 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-2-
 piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;
 25 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metilsulfanil-pirimidin-2-ilóxi)-
 etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;
 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-
 pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;
 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metilsulfanil-pirimidin-2-ilóxi)-

etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;

São compostos mais preferidos:

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-
pirimidin-4-il]-amida de

5 ácido benzilsulfâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-bromo-fenil)-
pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-
pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-piridilmetilsulfâmico;

10 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-
pirimidin-4-il]-amida de ácido 2-tienilmetilsulfâmico;

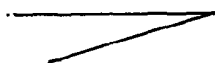
[5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-
ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;

Os compostos mais preferidos são:

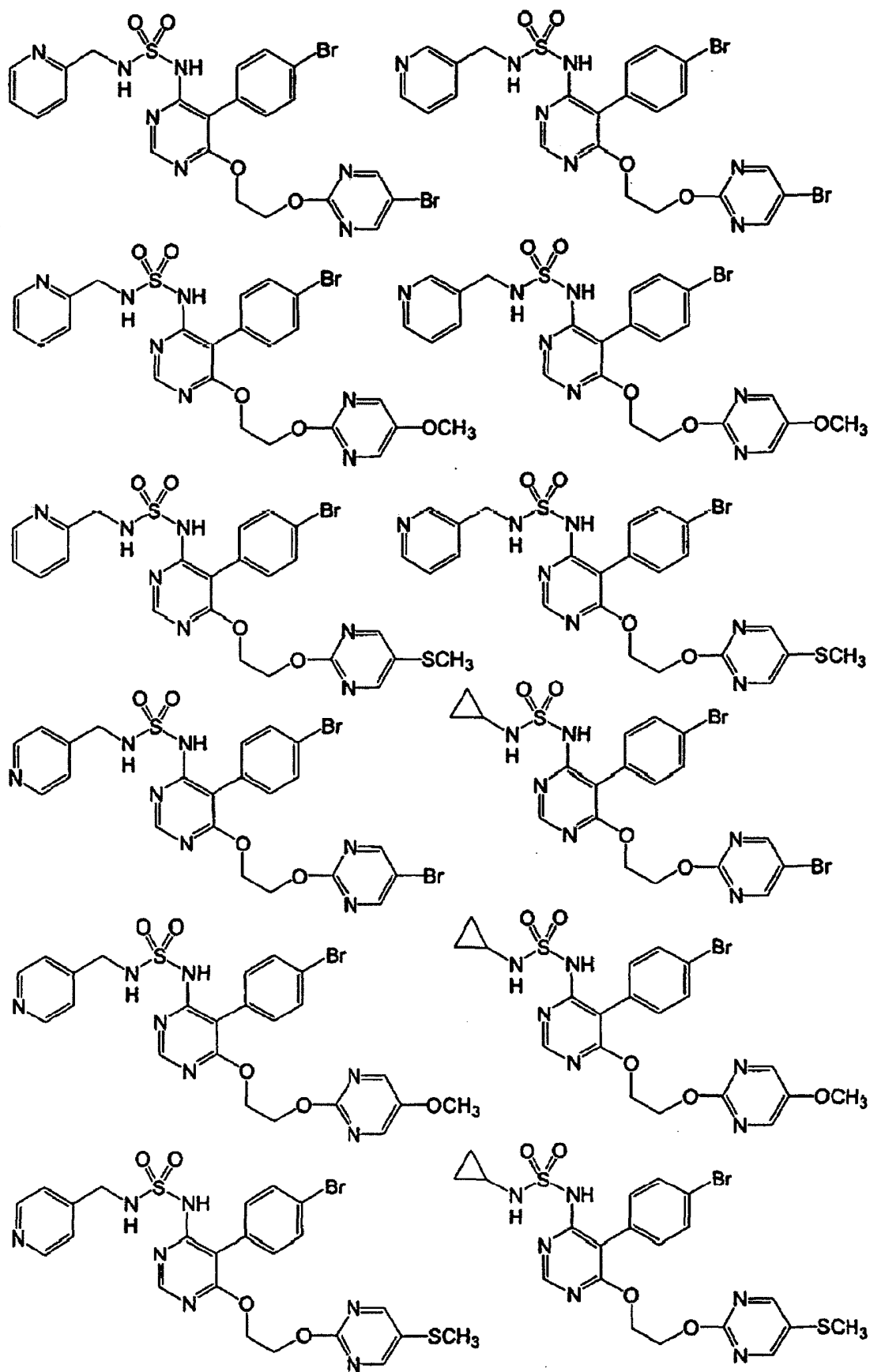
15 [6-[2-(5-metilsulfanil-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-bromo-
fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;

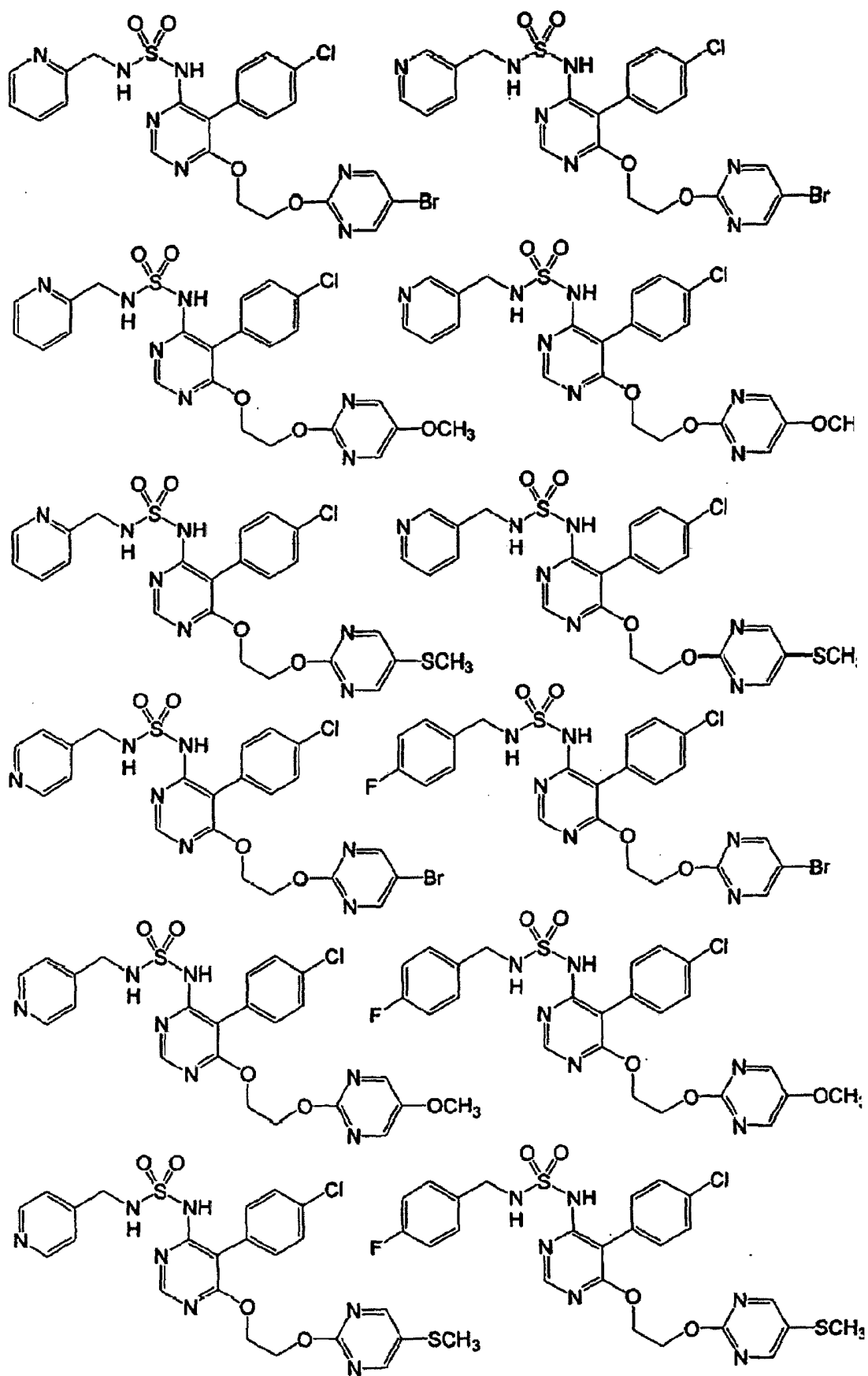
[5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)etóxi]-
pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;

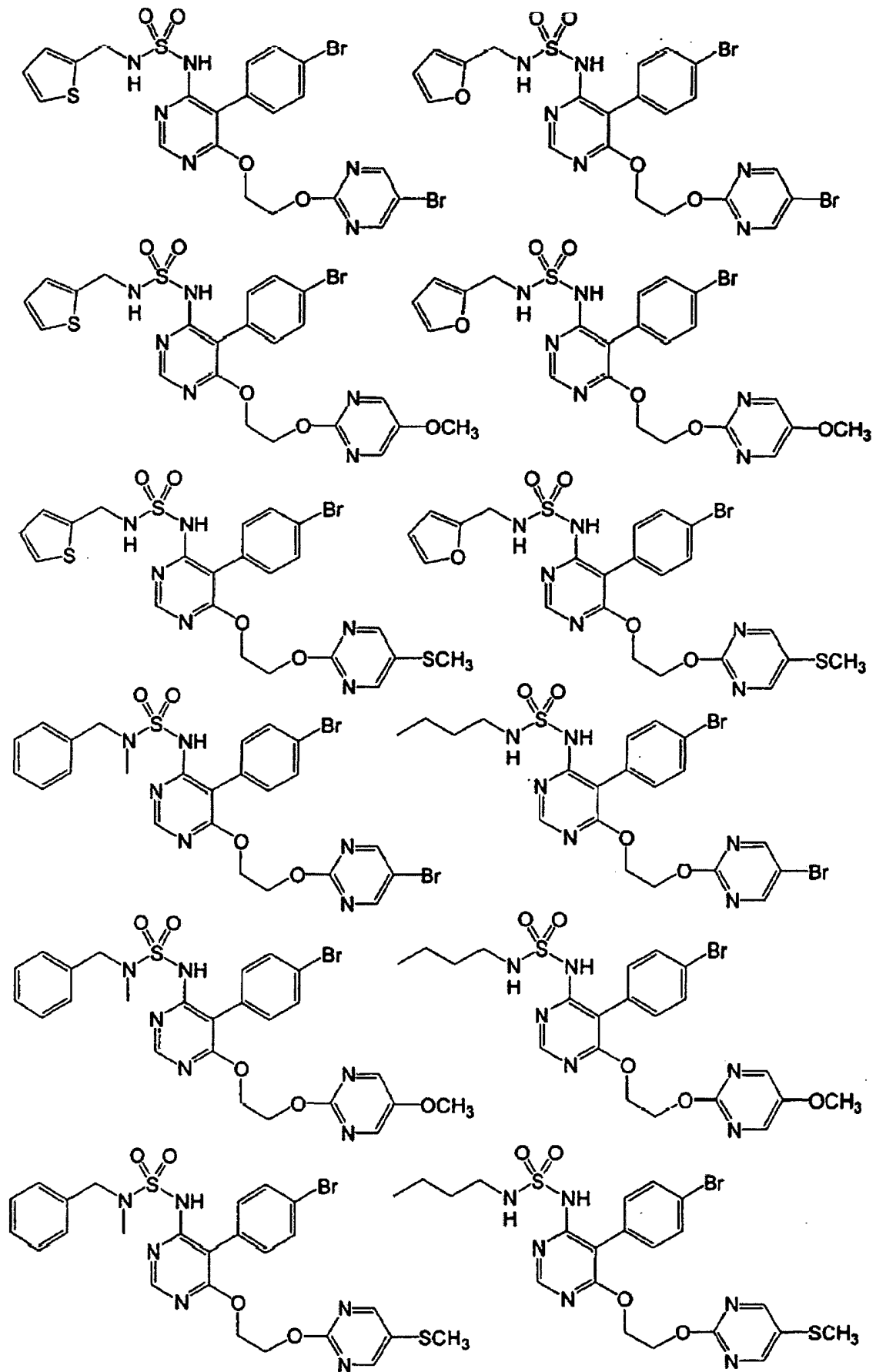
e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

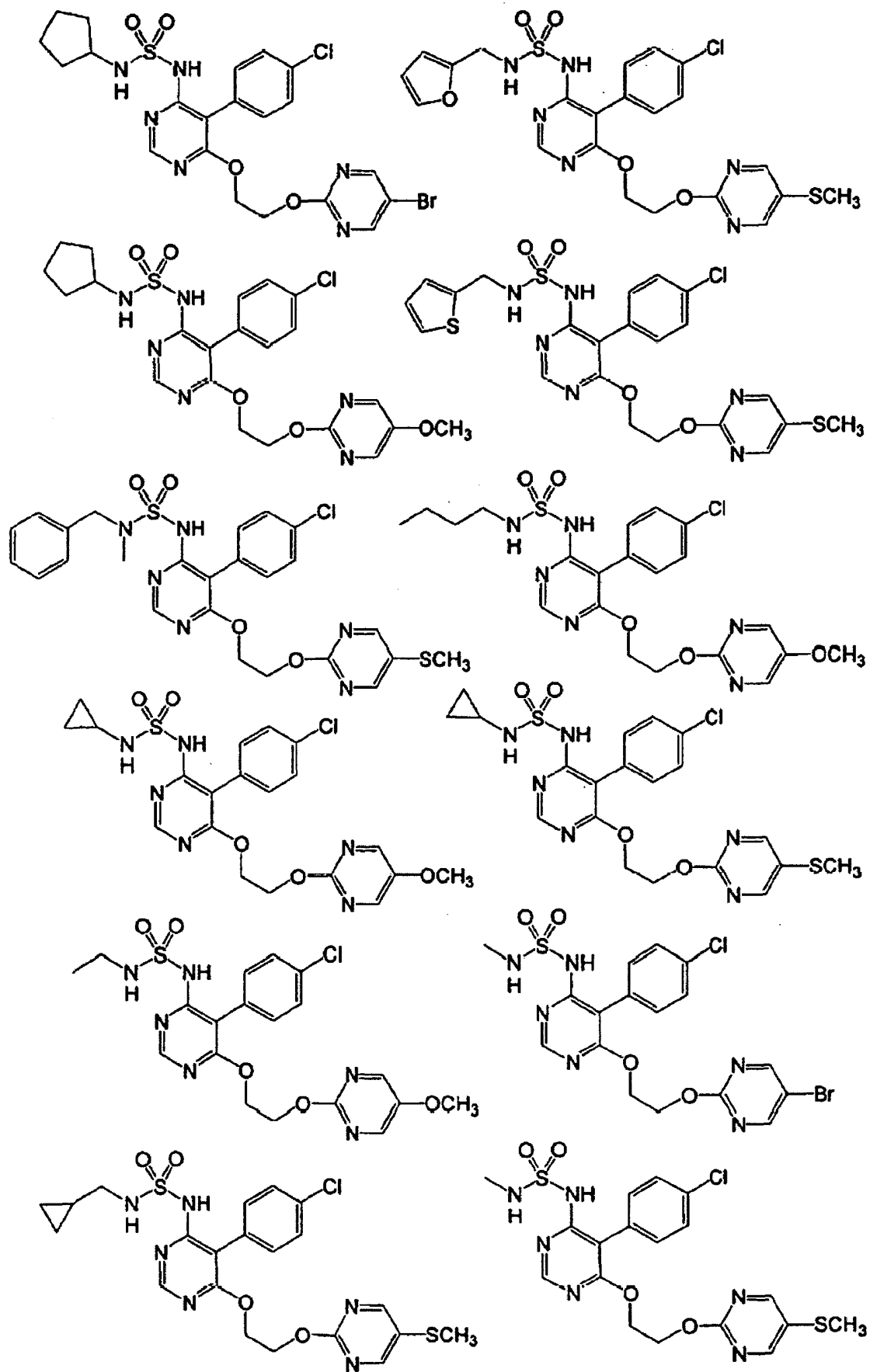


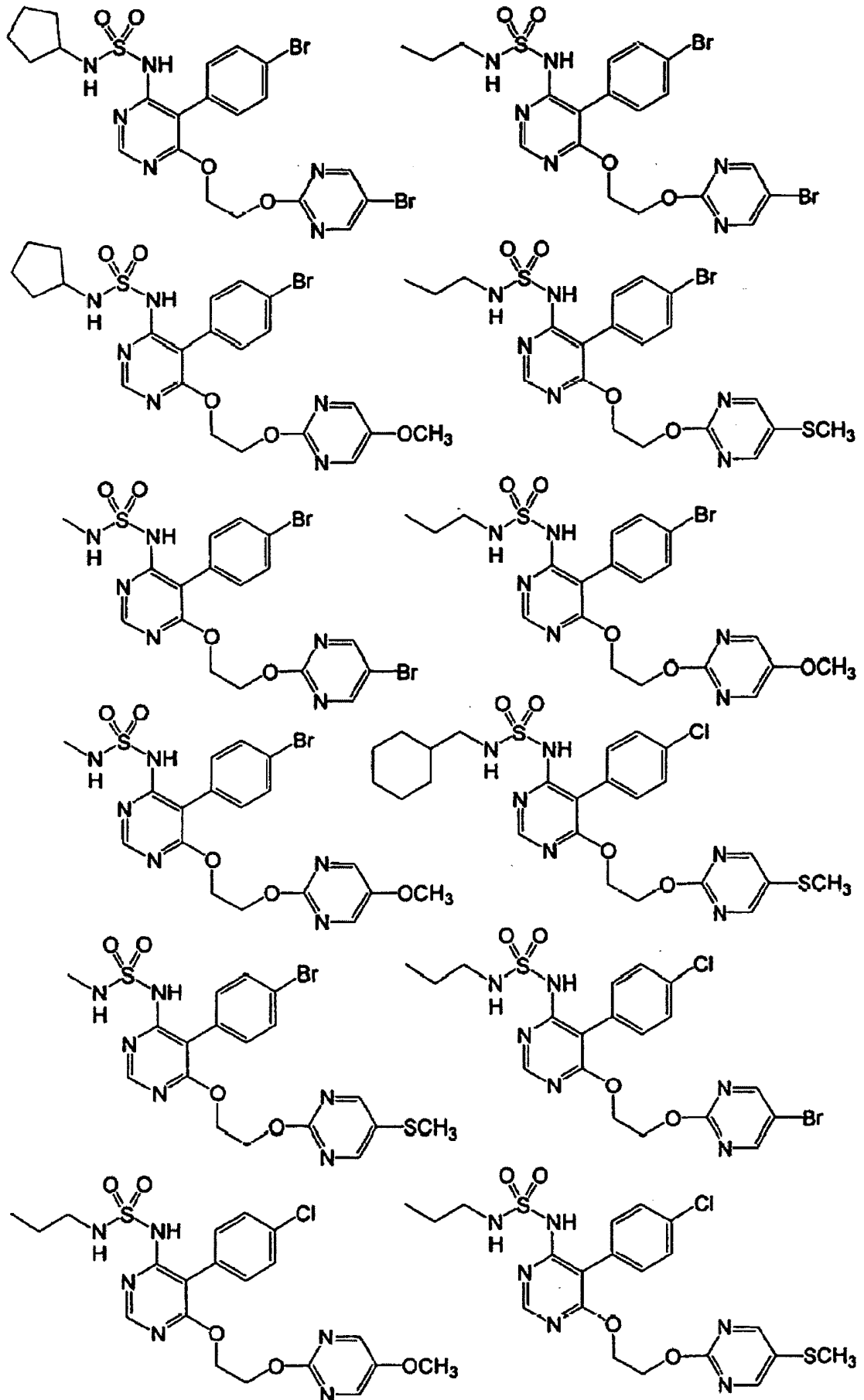
Outro grupo de compostos preferidos é ilustrado abaixo:







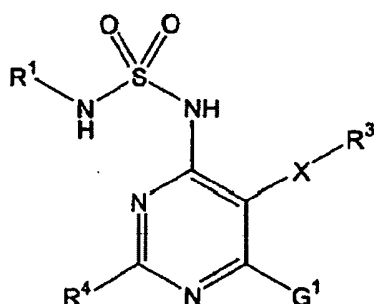




Compostos da fórmula I da presente invenção podem ser preparados de acordo com a seqüência geral de reações indicada abaixo. Por razões de simplicidade e clareza descreve-se, algumas vezes, apenas partes das possibilidades sintéticas que levam a compostos de fórmula geral I. As referências da literatura dadas em colchetes [] são apresentadas ao final deste parágrafo.

Possibilidade A:

Os compostos desejados de fórmula geral I podem ser preparados reagindo-se um composto da fórmula 1:



Fórmula 1

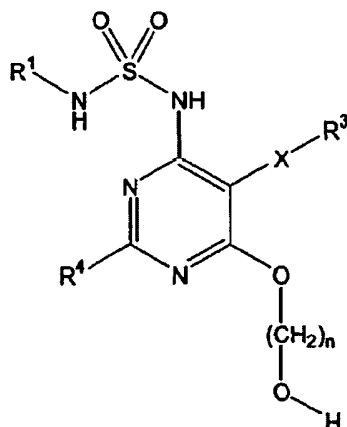
em que G^1 é um radical reativo, de preferência um átomo de cloro, e os outros símbolos são como definidos na fórmula geral I acima, com um composto da fórmula 2:



em que os símbolos são como definidos na fórmula geral I acima, ou um seu sal.

Possibilidade B:

Os compostos de fórmula geral I também podem ser preparados reagindo-se um composto de fórmula 3:



Fórmula 3

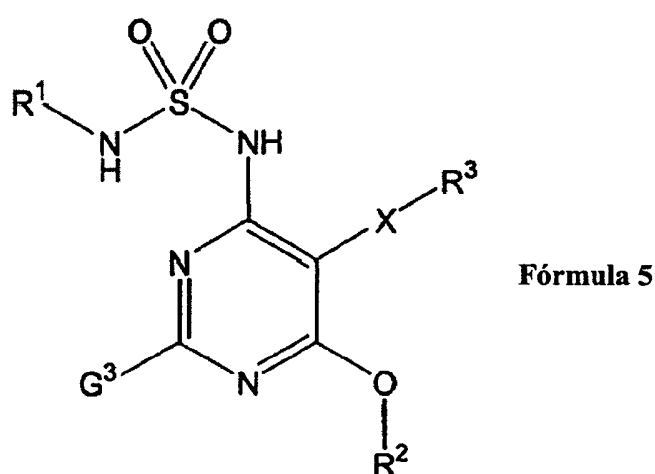
em que os símbolos são como definidos na fórmula geral I acima, ou um seu sal, com um composto da fórmula 4:



em que G^2 é um radical reativo, de preferência um átomo de halogênio, e R^5 é como definido na fórmula IV acima.

Possibilidade C:

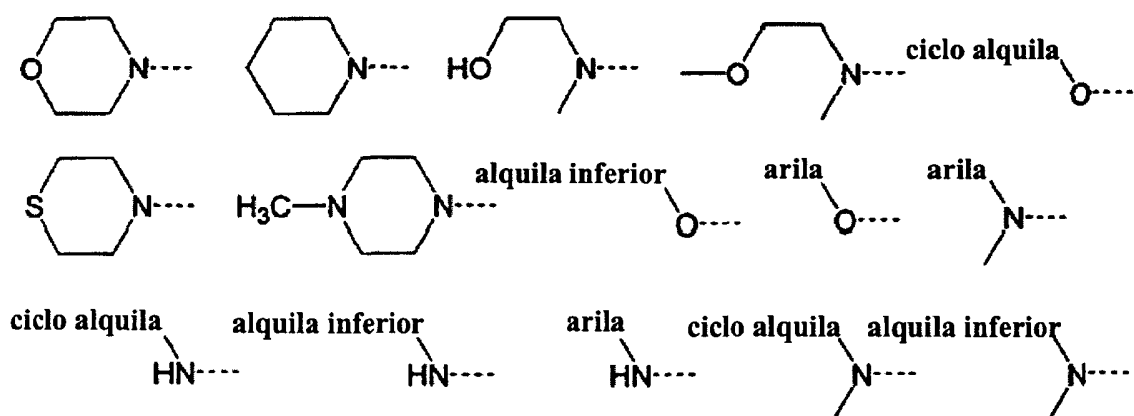
Os compostos de fórmula geral I também podem ser preparados reagindo-se um composto da fórmula 5:



em que G^3 é um grupo alquilsulfonila inferior ou um átomo de halogênio, e os outros símbolos são os mesmos conforme descrito na fórmula geral I acima, ou um seu sal, com um composto da fórmula 6:

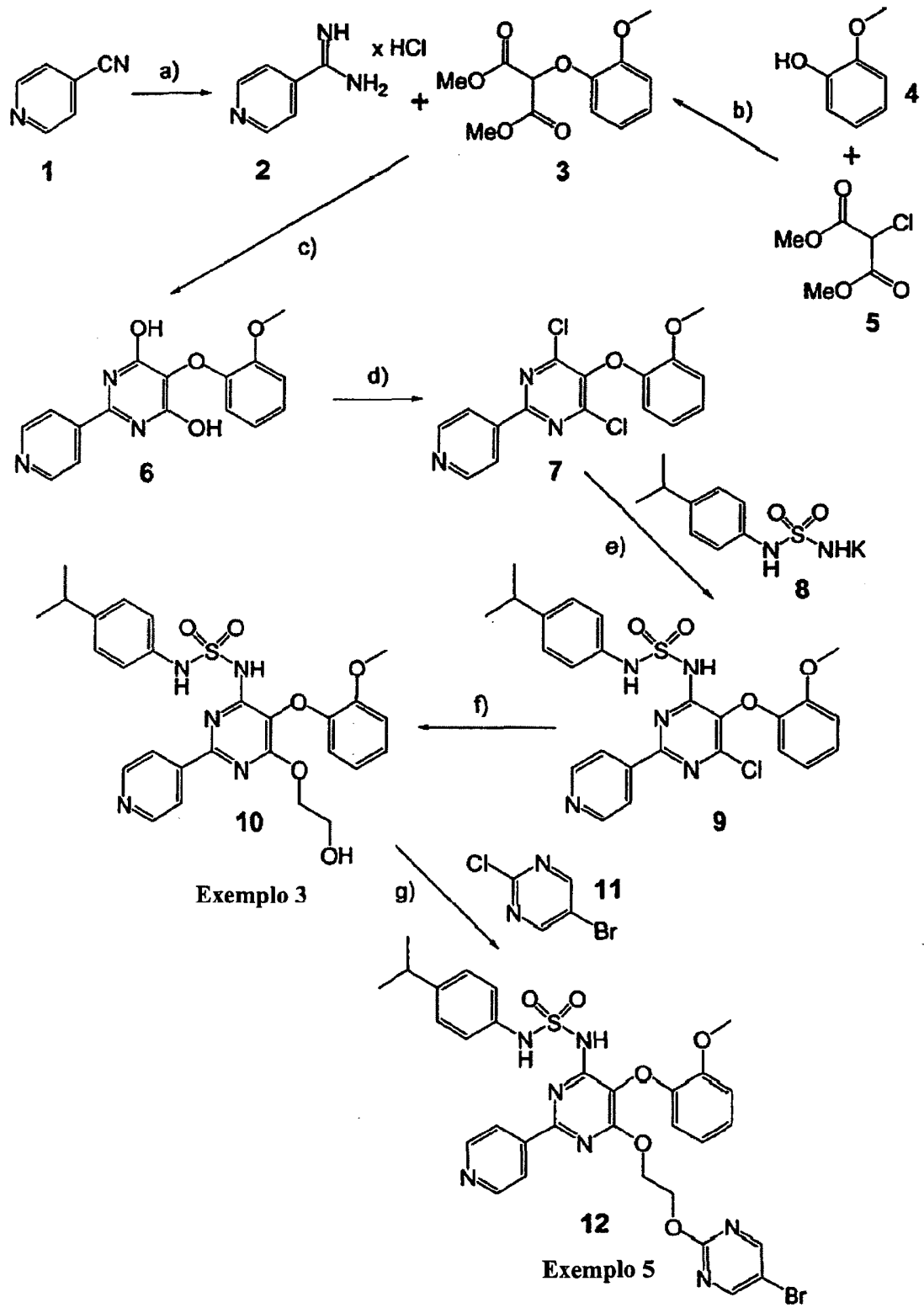


em que R^4 , representa:



Para as possibilidades de A a C ver também [27]

Esquema 1: Síntese exemplificada esquematicamente do Exemplo 3 e Exemplo 5:

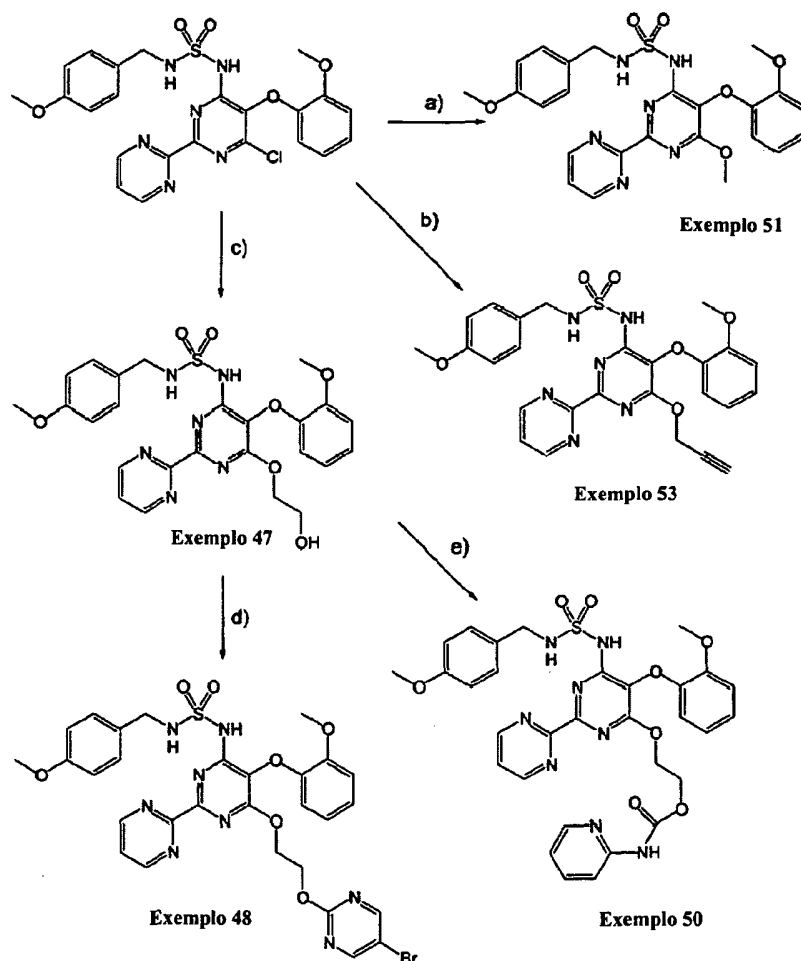


a) NaOMe, MeOH depois NH_4Cl ; b) K_2CO_3 , acetona, refluxo; c) NaOMe, MeOH; d) POCl_3 , N,N-dimetilanilina, 70-130°C; e) 8, DMSO; f) Na, etilenoglicol; 80-100°C; g) 11, THF, NaH, temperatura ambiente - 70°C.

No Esquema 1 o procedimento sintéticos para se preparar compostos da fórmula geral I é ilustrado através da descrição da síntese do Exemplo 3 e Exemplo 5. Os outros exemplos dados neste documento podem ser preparados via a mesma via sintética, adaptando-se os substituintes e condições de reação. As referências da literatura dadas em [] são apresentadas ao final deste parágrafo. As amidinas 2 foram sintetizadas aplicando-se metodologia convencional [1] mediante reação do nitrilo 1 apropriado com metilato de sódio em metanol seguido da adição de cloreto de amônio. Os ésteres malônicos substituídos em 2 3 foram preparados de acordo com procedimentos publicados [2] reagindo-se cloromalonato de dimetila (5) com o álcool apropriado 4 em acetona e carbonato de potássio como uma base. Os compostos 3 foram dissolvidos em metanol, adicionou-se metilato de sódio, e prosseguiu-se agitando durante cerca de 30 min seguido da adição de um derivado de amidina 2. Prosseguiu-se agitando à temperatura ambiente durante mais 8 h. Após tratameto ácido, foi possível isolar as 4,6-diidroxipirimidinas 6 com rendimentos de 70 a 90 % [2]. Compostos 6 ou a sua forma tautomérica foram transformados nos derivados dicloro 7 com oxiclreto de fósforo na presença de N,N-dimetilanilina a temperaturas elevadas (60-120°C) com rendimentos de 40 a 75 % [3]. Os dicloretos 7 foram reagidos com um excesso do sal de sulfamida de potássio apropriado 8 (preparado como descrito no Esquema 3) em DMSO à temperatura ambiente ou [a uma temperatura de] 40 a 60°C dando as monocloro-pirimidinas 9 com rendimentos de 70 a 90 % seja após recristalização a partir de acetato de etila/éter de dietila ou após recristalização de acetato de etila/éter de dietila ou cromatografia através de gel de sílica com acetato de etila/heptano. Os derivados de pirimidina 9 são então reagidos com etileno glicol e, depois,

reagidos com etileno glicol (ou outro 1- ω -diol, ou um mono-álcool) na presença de uma base, como terc-butilado de potássio, hidreto de sódio ou sódio a 80-110°C durante de 4 a 16 h dando compostos 10 como os compostos reivindicados primeiro com rendimentos de 50 a 70 %, que podem ser ainda mais transformados a compostos 12 por meio de reação com 2-cloro-5-bromopirimidina (11) (ou outra pirimidina ou derivado de pirimidina adequado) em THF/DMF ~5/1 à temperatura ambiente ou a 50-70°C com rendimentos de 50-80 %.

Esquema 2: Síntese exemplificada esquematicamente dos Exemplos 47, 48, 50, 51, 53:

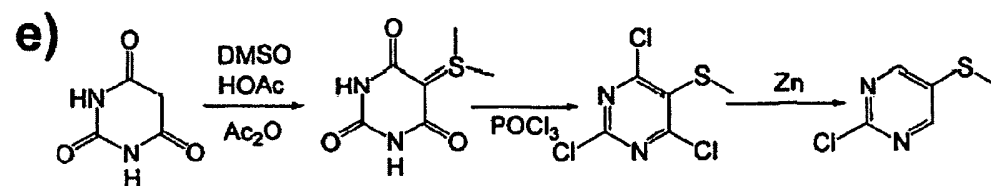
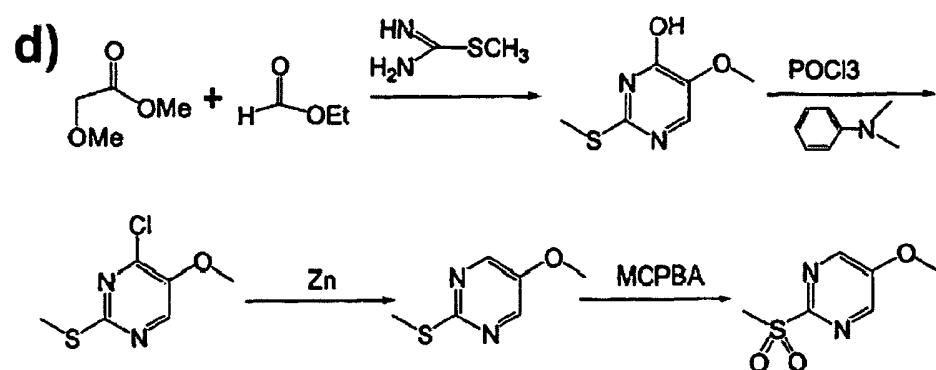
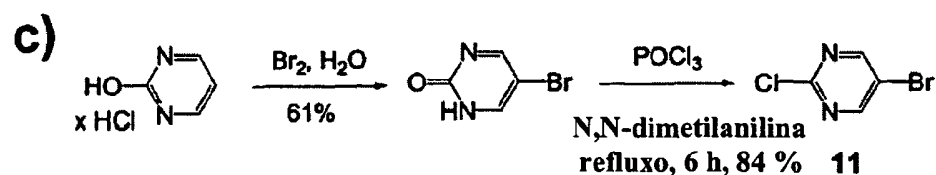
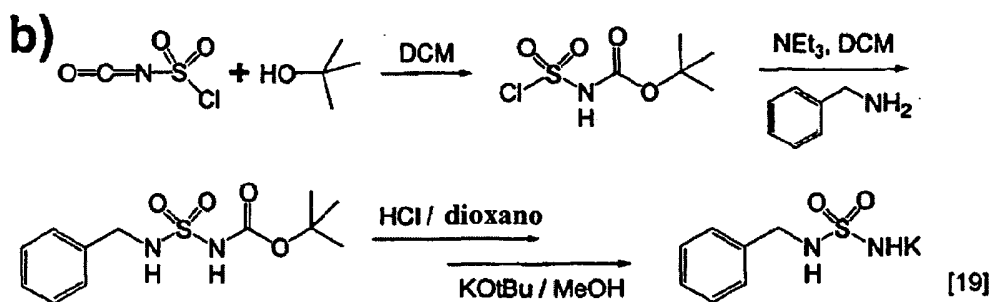
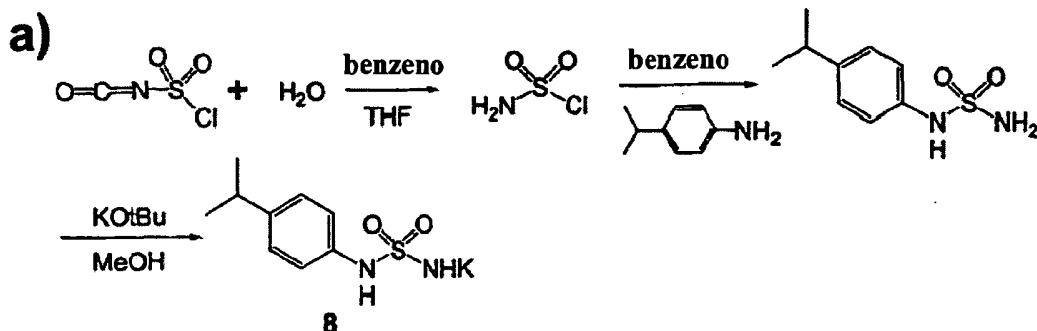


a) NaOMe, MeOH, refluxo; b) álcool propargílico, NaH, THF, refluxo; c) etileno glicol, KOtBu, 110°C; d) NaH, THF depois 5-bromo-2-cloropirimidina, 70°C;

e) Azida de piridino-2-carbonila, CHCl₃, 70°C, 2 h depois Exemplo 47, 70°C, 16 h.

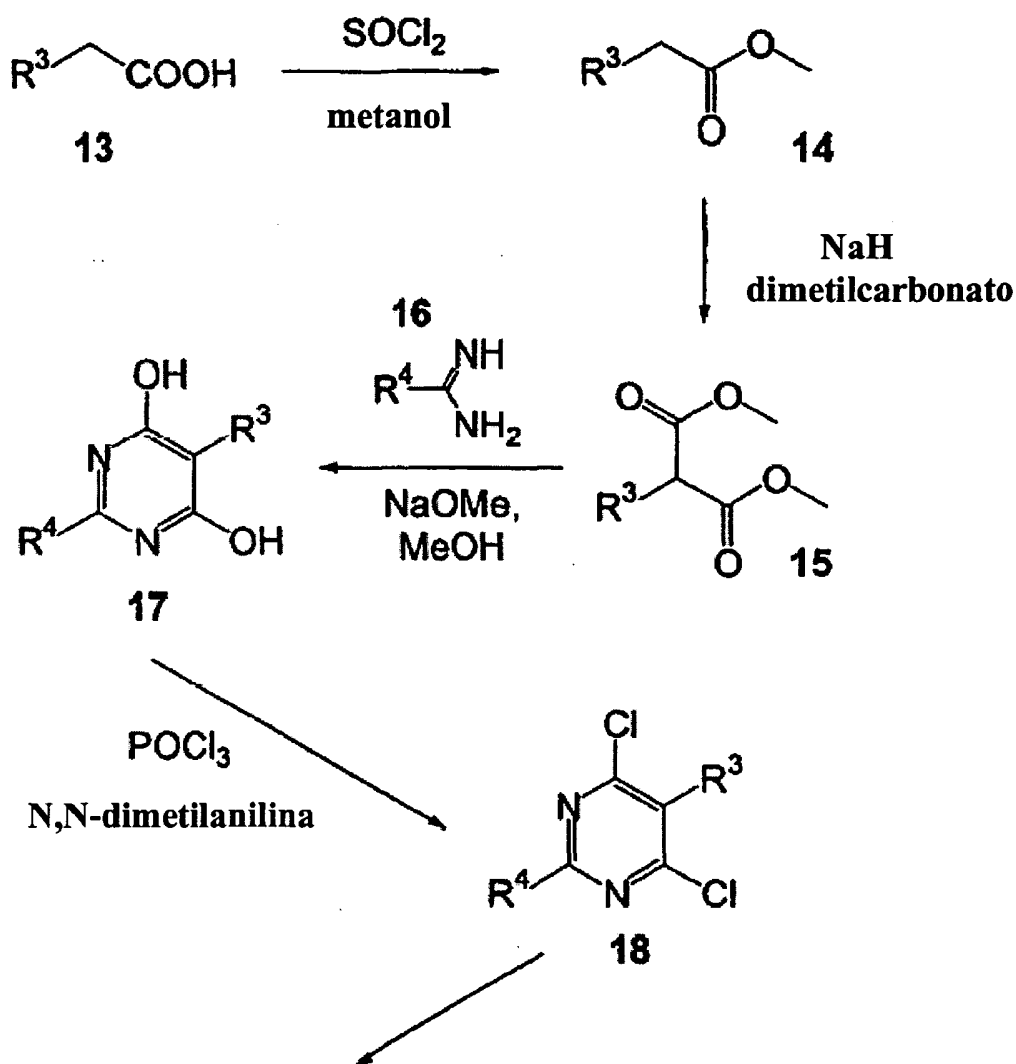
Para mais descrições experimentais ver [1], [2], [3], [5], [31] e [9].

Esquema 3: Preparação de porções sulfamida [10], [11], [12], [13], [14], [15] e [19] e preparação de pirimidinas substituídas [16], [17]:



5 Para outras descrições experimentais ver [1], [2], [3], [5], [6].

Esquema 4: Preparação dos precursores para a síntese de compostos de fórmula geral I em que X representa uma ligação [5], [18]:



aos produtos finais de acordo com a fórmula geral I conforme descrito no Esquema 1

No Esquema 4 os símbolos representam o mesmo que foi definido na fórmula geral I acima.

5 [1] W. Göhring, J. Schildknecht, M. Federspiel; *Chimia*, 1996, 50, 538 - 543.

[2] W. Neidhart, V. Breu, D. Bur, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, M. Müller, H. P. Wessel, H. Ramuz; *Chimia*, 1996, 50, 519-524 e referências ali indicadas.

10 [3] W. Neidhart, V. Breu, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, U.

- Klinkhammer, T. Giller, H. Ramuz; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 2223-2228. R. A. Nugent, S. T. Schlachter, M. J. Murphy, G. J. Cleek, T. J. Poel, D. G. Whishka, D. R. Graber, Y. Yagi, B. J. Keiser, R. A. Olmsted, L. A. Kopta, S. M. Swaney, S. M. Poppe, J. Morris, W. G. Tarpley, R. C. Thomas;
5 *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3793-3803.
- [4] J. March; *Advanced Organic Chemistry*, 4^a ed., 1994, p. 499 e referências ali indicadas.
- [5] EP 0 743 307 A1; EP 0 658 548 B1; EP 0 959 072 A1
(Tanabe Seiyaku)
- 10 [6] EP 0 633 259 B1; EP 0 526 708 A1; WO 96/19459 (F. Hoffmann-LaRoche)
- [7] para a síntese de heterociclos com 5 membros ver: Y. Kohara *et al*; *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5228-5235 e referências ali indicadas.
- [8] EP 0 882 719 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd)
- 15 [9] a) R. Graf; *Chem. Ber.*, 1959, 92, 509-513. b) G. Weiss, G. Schulze; *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, 729, 40-51. c) J. A. Kloek, K. L. Leschinsky, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 4028-4029. d) R. P. Dickinson, K. N. Dack, C. J. Long, J. Steele; *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3442-3452. e) E. Coen, B. Klarberg; *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1994 - 2002.
- 20 [10] E. Coen, B. Klarberg; *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1994.
[11] G. Weiss, G. Schulze, *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, 729, 40.
[12] R. Graf, *Chem. Ber.*, 1959, 92, 509.
[13] J. A. Kloek, K. L. Leschinsky, *J. Org. Chem.*, 1976, 41,
4028.
- 25 [14] R. E. Olson, T. M. Sielecki, *et al*; *J. Med. Chem.*, 1999;
42, 1178.
[15] R. P. Dickinson, K. N. Dack, *et al*; *J. Med. Chem.*, 1997;
40, 3442.
[16] D. G. Crosby, R. V. Berthold; *J. Org. Chem.*, 1960; 25;

1916.

[17] Bayer AG (Maurer, F.; Hammann, I.; Behrenz, W.); US-4,233,294 1980.

[18] E. D. Morgan; *Tetrahedron*, 1967, 23, 1735.

5 [19] M.J. Tozer, I. M. Buck *et al.*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 3103. G. Dewynter *et al.*; *Tetrahedron*, 1993, 49, 65.

Exemplos

Os exemplos a seguir ilustram a invenção. Todas as temperaturas são indicadas em °C.

10 Lista de abreviaturas:

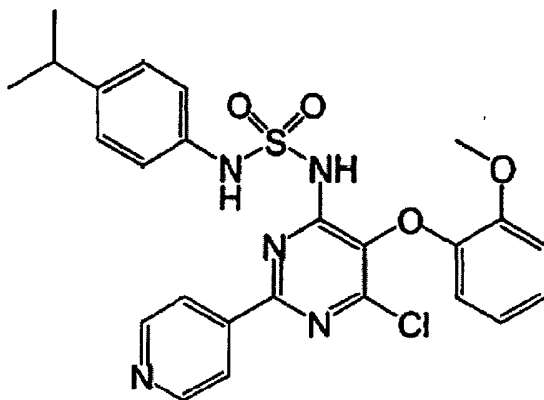
EtOAc	acetato de etila
CyHex	cicloexano
Hex	hexano
DMSO	sulfóxido de dimetila
THF	tetraidrofurano
MCPBA	ácido m-cloroperbenzóico
DMF	dimetilformamida
DCM	diclorometano
HV [high vacuum]	condições de alto vácuo
rt [room temperature]	temperatura ambiente
t_R	tempo de retenção
min	minutos
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en(1,5-5)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
rflx	refluxo

15 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima e mostrados nos Esquemas de 1 a 4. Todos os compostos foram caracterizados por RMN ^1H (300 MHz) e ocasionalmente por meio de RMN ^{13}C (75 MHz) (Varian Oxford, 300 MHz; desvios químicos são dados em ppm relativamente ao solvente usado; multiplicidades: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto; m = multipeto), por meio de LC-MS (Waters Micromass; plataforma ZMD com sonda ESI com Alliance 2790 HT; coluna: 2 x 30 mm, Gromsil ODS4, 3 μm , 120A; Gradiente: 0-100 % acetonitrila em água, 6 min, com 0,05 % de ácido fórmico, fluxo: 0,45

ml/min; t_R é dado em min.), por meio de TLC (placas de TLC da Merck, gel de sílica 60 F₂₅₄) e ocasionalmente por ponto de fusão.

Exemplos de referência (síntese dos precursores):

Exemplo de referência 1:



5 a) A uma solução de sódio (0,23 g) em metanol (40 ml) adicionou-se 4-cianopiridina (10,62 g) à temperatura ambiente. A agitação foi prosseguida durante 6 h seguido da adição de cloreto de amônio (5,9 g) e a agitação foi prosseguida durante mais 10 h. Em seguida adicionou-se éter de dietila (120 ml) e o precipitado foi removido por filtração após 30 min e

10 lavado com éter de dietila (20 ml). O produto foi secado sob alto vácuo. Obteve-se cloridreto de 4-amidino-piridina (14,95 g) como um pó branco.

b) Adicionou-se lentamente 2-metóxi-fenol (guaiacol) (48 ml) a uma suspensão agitada de carbonato de potássio (70,8 g) em acetona (480 ml) seguido de aquecimento a 45°C. Em seguida adicionou-se cloromalonato de dimetila (63,2 ml) em acetona (50 ml) ao longo de 20 min. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 16 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo recolhido em água e extraído com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O produto oleoso foi cristalizado de terc-butil-metil-éter. Obteve-se

15 dimetil-(o-metoxifenóxi)malonato (86 g).

20

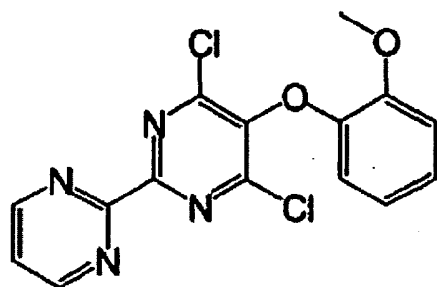
c) A uma solução agitada de metilato de sódio (9,7 g) em metanol (100 ml) adicionou-se uma solução de dimetil-(o-

metoxifenóxi)malonato (21,7 g) em metanol (50 ml) ao longo de 15 min e a agitação foi prosseguida durante 30 min seguida da adição de cloridreto de 4-amidino-piridina (15,0 g) e de agitação à temperatura ambiente durante 20 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo sólido foi agitado com éter. O pó obtido foi removido por filtração e dissolvido em água (300 ml). Adicionou-se ácido acético a pH = 4. O produto precipitado foi removido por filtração, lavado com água e secado em vácuo a 50°C. Obteve-se 5-(o-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-2-(4-piridil)-pirimidina (20,1 g) (também presente, possivelmente, como a 5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-tetraidropirimidina-4,6-diona) tautomérica como um pó branco.

d) 5-(o-Metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-2-(4-piridil)-pirimidina (10 g), N-diisopropiletilamina (11,2 g), tetraetilcloro de amônio (11 g) e pentacloro de fósforo (13,8 g) foram dissolvidos em oxicloro de fósforo (25 ml) e aquecidos ao refluxo durante 3 h. A mistura foi evaporada em vácuo, adicionou-se tolueno e a mistura foi novamente evaporada. O resíduo foi recolhido em DCM e despejado sobre gelo/água. As camadas foram separadas, a camada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio e evaporada. Após recristalização de acetona, obteve-se 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (6,52 g).

e) A uma solução de amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (642 mg; Exemplo de referência 17) em DMF (9 ml) adicionou-se hidreto de sódio (250 mg). A mistura foi aquecida a 45°C para 30 min. Depois, 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (1,044 g) e a mistura de reação foi agitada para 60 h à temperatura ambiente. Após tratamento ácido e cromatografia sobre sílica-gel com Hex/EtOAc = 2/5 é possível isolar [6-cloro-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (0,42 g).

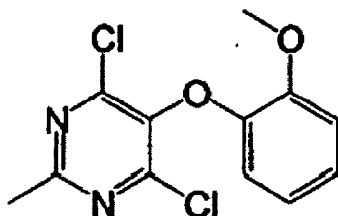
Exemplo de referência 2:



a) 4,6-Diidróxi-5-(o-metoxifenóxi)-2-(2-pirimidinil)-pirimidina [ou seu tautômero 5-(o-metoxifenóxi)-2-(2-pirimidinil)-tetraidropirimidina-4,6-diona] foi preparada como descrito na EP 0 526 708 A1 a partir de 2-amidino-pirimidina e dimetil-(o-metoxifenóxi)malonato.

5 b) 4,6-Dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(2-pirimidinil)-pirimidina foi preparada como descrito na EP 0 526 708 A1 de 4,6-diidroxi-5-(o-metoxifenóxi)-2-(2-pirimidinil)-pirimidina (que também pode estar presente na forma tautomérica 5-(o-metoxifenóxi)-2-(2-pirimidinil)-tetraidropirimidina-4,6-diona).

10 **Exemplo de referência 3:**



a) Uma solução de dimetil-(o-metoxifenóxi)malonato (10 g) em metanol seco (80 ml) foi resfriada a 0°C. Adicionou-se de maneira fracionada metilato de sódio (6,71 g). Adicionou-se à suspensão cloridreto de acetamida (2,84 g) e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi suspenso em éter de dietila (100 ml). O sólido foi removido por filtração, lavado com outra porção de éter de dietila (100 ml) e dissolvido em água (50 ml). O pH foi ajustado a 4 mediante adição de ácido acético glacial (25 ml). O precipitado branco que se formou foi removido por filtração, lavado com água e secado dando 5-(o-metoxifenóxi)-4,6-diidroxi-2-metil-

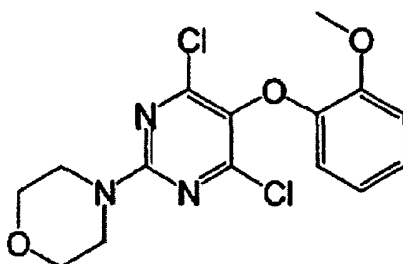
15

20

pirimidina (5,17 g) (ou um tautômero) como um pó branco.

b) Uma solução de 5-(o-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-2-metil-pirimidina (10,9 g) (ou um tautômero) em POCl_3 (150 ml) foi agitada a 50°C para 72 h. O excesso de POCl_3 foi evaporado, adicionou-se tolueno para co-
5 evaporar traços de POCl_3 . Eventualmente adicionou-se uma mistura de gelo/água ao resíduo e o pH foi ajustado em 8 utilizando-se solução de hidróxido de sódio 3N. A mistura foi ainda mais diluída com água (300 ml) e extraída com DCM (500 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água (300 ml), secada sobre Na_2SO_4 e evaporada. O resíduo foi novamente
10 dissolvido em DCM e filtrado através de um tablete de sílica-gel eluindo-se com DCM. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo resultante foi secado dando 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-metil-pirimidina (8,7 g) como um pó bege.

Exemplo de referência 4:

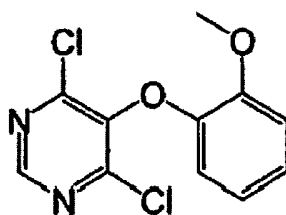


a) Uma solução de dimetil-(o-metoxifenóxi)malonato (32,75 g) em metanol (250 ml) foi resfriada a 0°C . Adicionou-se de maneira fracionada metilato de sódio (20,0 g) e ao término da adição a mistura foi agitada à temperatura ambiente para 6 h. Em seguida, adicionou-se bromidreto de morfolinoformamidina (25,0 g) e a agitação foi prosseguida
20 durante 72 h. O solvente da suspensão bege foi evaporado e o resíduo foi lavado duas vezes com éter de dietila (150 ml). O pó remanescente foi dissolvido em água (200 ml). Após ajustar o pH em 4 com ácido acético (50 ml) formou-se um precipitado. O precipitado foi recolhido, lavado com água e secado sob alto vácuo dando 5-(o-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-2-(N-

morfolino)-pirimidina (17,01 g) (ou um tautômero) como um pó ligeiramente bege.

b) A 0°C adicionou-se cuidadosamente POCl₃ (50 ml) a base de Hunig (27,5 ml). A esta mistura adicionou-se de maneira fracionada 5-(o-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-2-(N-morfolino)-pirimidina (17 g). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro a 130°C. O excesso de reagentes foi evaporado e traços de POCl₃ foram removidos por meio de co-evaporação com tolueno. O resíduo preto foi tratado com DCM (50 ml) e uma mistura de água/gelo (50 ml). Após agitação durante 15 min, a mistura foi diluída com água (400 ml) e DCM (400 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com água (300 ml). A camada aquosa foi extraída com DCM (400 ml). As camadas de DCM combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido a um volume de cerca de 100 ml. A solução remanescente foi filtrada sobre sílica-gel (50 g) eluindo-se com DCM. O filtrado foi evaporado. O resíduo resultante foi suspenso em éter de dietila (50 ml). O sólido foi removido por filtração e secado dando 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(N-morfolino)-pirimidina (13,85 g) como um pó cristalino branco.

Exemplo de referência 5:

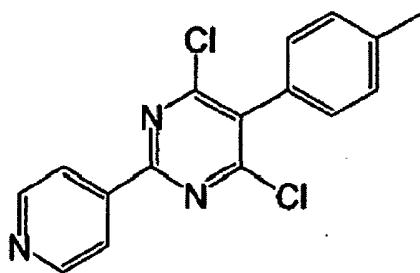


a) A 5°C adicionou-se de maneira fracionada metilato de sódio (12,7 g) a uma solução de dimetil-(o-metoxifenóxi)malonato (18,9 g) em metanol (450 ml). Ao término da adição prosseguiu-se à temperatura ambiente para 30 min seguido da adição de cloridreto de formamidina (6 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente para 72 h. Eventualmente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo remanescente foi suspenso em éter de dietila. O material sólido foi removido por filtração e

dissolvido em água (100 ml). A solução foi acidificada com ácido clorídrico conc. Formou-se um precipitado branco. O precipitado foi recolhido, lavado com água e secado dando 5-(o-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-pirimidina (15,1 g) (ou um tautômero) como um pó branco.

- 5 b) A uma solução de 5-(o-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-pirimidina (7,5 g) em POCl₃ (90 ml) adicionou-se N,N-dimetilanilina (24 ml). A mistura foi aquecida a 160°C e agitada durante 2,5 h. O excesso de POCl₃ foi removido por destilação sob pressão reduzida. Traços de POCl₃ foram co-evaporados com tolueno. O óleo remanescente foi tratado com uma mistura
- 10 de água:gelo. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico 1 N e extraída duas vezes com éter de dietila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com ácido clorídrico aquoso diluído, secadas sobre MgSO₄ e evaporadas. O sólido remanescente foi lavado com metanol e secado. Isto deu 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-pirimidina (4,75 g) como um
- 15 pó amarelo claro.

Exemplo de referência 6:

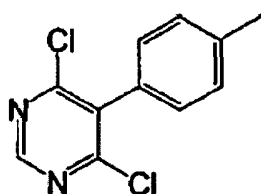


- a) Uma solução de metilato de sódio (6,8 g) em metanol (200 ml) foi resfriada a 0°C. Uma solução de 2-(p-tolil)-malonato de dietila (10,3 g) em metanol (50 ml) foi adicionada lentamente. Ao término da adição, a
- 20 solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente e adicionou-se cloridreto de 4-amidino-piridina (7,57 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. No momento apropriado, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo remanescente foi dissolvido em ácido clorídrico 2 M. A solução foi extraída com éter de dietila, depois ajustada a pH 5 com solução

de hidróxido de sódio 10 M. Formou-se um precipitado. O precipitado foi recolhido, lavado com água fria e secado a 60°C sob alto vácuo. Isto deu 4,6-diidróxi-2-(4-piridil)-5-(p-tolil)-pirimidina (8,77 g) (ou um tautômero) como cristais laranja.

- 5 b) A uma mistura de 4,6-diidróxi-2-(4-piridil)-5-(p-tolil)-pirimidina (8,0 g) e POCl₃ (100 ml) adicionou-se dietilamina (25 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada para 16 h a 60°C. O excesso de POCl₃ foi removido por destilação sob pressão reduzida. O óleo remanescente foi dissolvido em DCM (300 ml) e tratado com água (300 ml). A camada aquosa
10 foi separada e extraída três vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre MgSO₄ e evaporadas. O resíduo resultante foi suspenso em isopropanol. O material sólido foi recolhido, lavado com isopropanol e éter de dietila e secado dando 4,6-dicloro-2-(4-piridil)-5-(p-tolil)-pirimidina (7,2 g) como um pó cristalino branco.

15 **Exemplo de referência 7:**

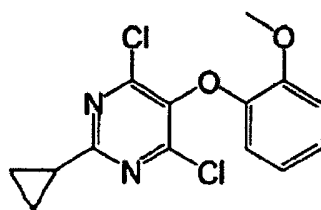


- a) A 0°C adicionou-se lentamente uma solução de 2-(p-tolil)-malonato de dietila (14,2 g) em metanol (50 ml) a uma solução de metilato de sódio (9,4 g) em metanol (300 ml). Ao término da adição a mistura de reação foi deixada aquecer e adicionou-se cloridreto de formamidina (5,4 g). A
20 mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo remanescente foi tratado com ácido clorídrico 2N (150 ml). A suspensão foi agitada durante 0,5 h. A 0-5°C, ajustou-se o pH cuidadosamente em 4 utilizando-se solução de hidróxido de sódio 10 N. O precipitado foi recolhido, lavado com água fria, isopropanol, e
25 éter de dietila e secado sob alto vácuo a 65°C dando 4,6-diidróxi-5-(p-tolil)-

pirimidina (11,2 g) (ou um tautômero) como um pó branco.

b) À temperatura ambiente adicionou-se N,N-dimetilanilina (10 ml) a uma mistura de 4,6-diidróxi-5-(p-tolil)-pirimidina (5,1 g) e POCl₃ (75 ml). A mistura de reação foi agitada a 70°C durante 16 h. O excesso de POCl₃ foi removido por destilação e o óleo remanescente foi tratado com uma mistura de gelo:água e extraído três vezes com éter de dietila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com ácido clorídrico aquoso 1N seguido de salmoura, secadas sobre MgSO₄ e evaporadas. O óleo castanho remanescente foi cristalizado de isopropanol. Os cristais amarelos claros foram recolhidos, lavados com isopropanol frio e secados sob alto vácuo dando 4,6-dicloro-5-(p-tolil)-pirimidina (4,1 g).

Exemplo de referência 8:



a) A uma solução de sódio (5,17 g) em metanol (200 ml) adicionou-se dimetil-(2-metoxifenóxi)malonato (21,1 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionou-se à calda cloridreto de ciclopropilamidina (12,0 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 22 h. Eventualmente, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo remanescente foi suspenso em éter de dietila (250 ml). O éter de dietila foi decantado e o sólido remanescente foi dissolvido em água (250 ml). A solução foi acidificada com ácido clorídrico aquoso a 25 %. O precipitado que se formou foi recolhido, lavado com água e secado a 60°C sob alto vácuo dando 5-(2-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-2-ciclopropil-pirimidina (19,26 g) como um pó incolor. LC-MS: t_R = 2,74 min, [M+1]⁺ = 275,24, [M-1]⁻ = 273,29.

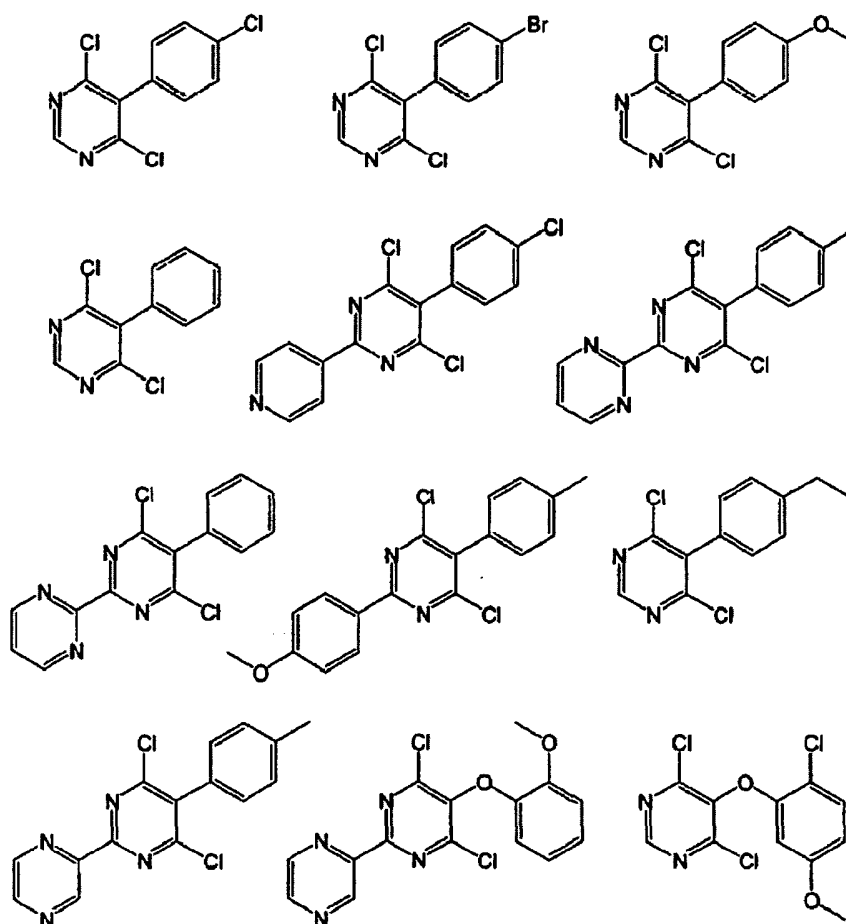
b) A uma suspensão de 5-(2-metoxifenóxi)-4,6-diidróxi-2-ciclopropil-pirimidina (8,22 g) em POCl₃ (87 ml), adicionou-se N,N-

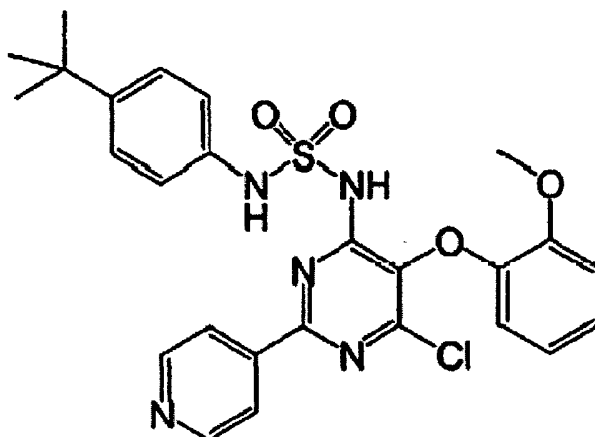
dimetilanilina (12 ml). A mistura tornou-se transparente e foi agitada a 130°C durante 3,5 h. O excesso de POCl₃ foi removido em vácuo, traços remanescentes de POCl₃ foram co-evaporados com tolueno.

5 O xarope remanescente foi despejado numa mistura de gelo-
 água e a solução resultante foi extraída três vezes com éter de dietila. As
 camadas orgânicas foram combinadas, lavadas uma vez com ácido clorídrico
 aquoso 1N e duas vezes com água, tratadas com carvão ativo, secadas sobre
 MgSO₄ e evaporadas. O resíduo foi cristalizado de éter de dietila/hexano
 dando 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-(2-metoxifenóxi)-pirimidina (6,64 g) como
 10 um pó bege. LC-MS: t_R = 5,36 min, [M+1]⁺ = 311,19.

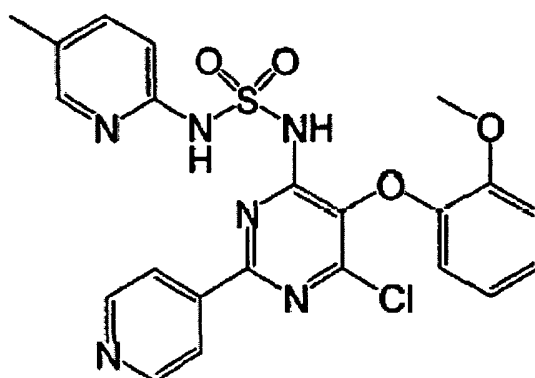
Exemplo de referência 9:

De acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos de referências de 1 a 8 e na literatura [2], [3], [5], [6] e [8], preparou-se os seguintes precursores de 4,6-dicloropirimidina.



Exemplo de referência 10:

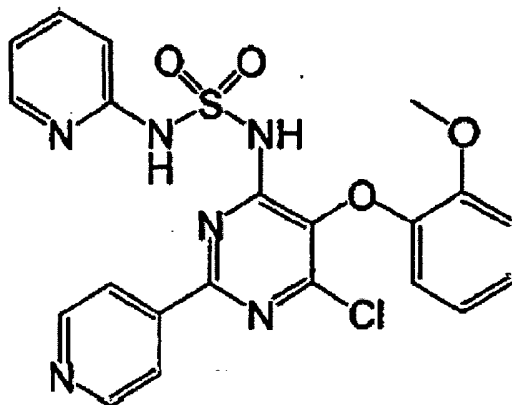
A uma solução de amida de ácido 4-t-butil-fenil sulfâmico (228 mg, Exemplo de referência 18) em DMF (3 ml) adicionou-se hidreto de sódio (42 mg). Em seguida, adicionou-se 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (305 mg) e base de Hünig (0,17 ml) e a mistura de reação foi agitada durante 5 h a 60°C. Após tratamento ácido e cristalização, foi possível isolar [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-t-butil-fenil sulfâmico (0,15 g). $t_R = 5,54$ min (LC); $[M+H]^+ = 540,44$ (ES+);

10 Exemplo de referência 11:

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 1e), amida de ácido 5-metil-piridina-2-sulfâmico (252 mg, Exemplo de referência 20) foi reagida com 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (410 mg, Exemplo de referência 1d)) dando [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 5-metil-piridina-

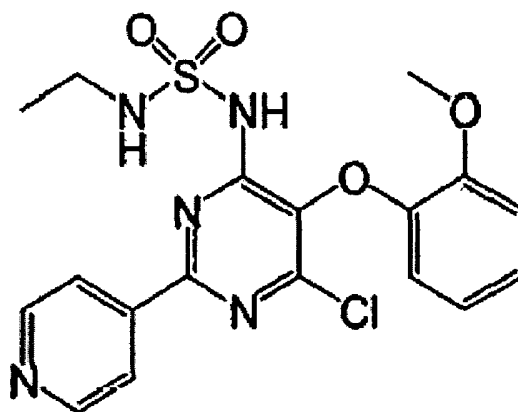
2-sulfâmico (100 mg). $t_R = 4,02$ min (LC); $[M+H]^+ = 499,33$ (ES+);

Exemplo de referência 12:

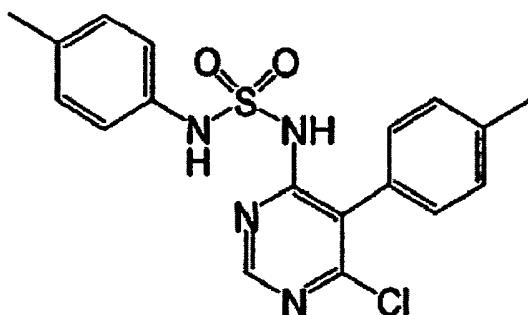


De acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 1e), amida de ácido piridino-2-sulfâmico (60 mg, Exemplo de referência 21) foi reagida com 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (100 mg, Exemplo de referência 1d)) dando [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido piridino-2-sulfâmico (100 mg). $t_R = 3,83$ min (LC); $[M-H]^+ = 483,33$ (ES-);

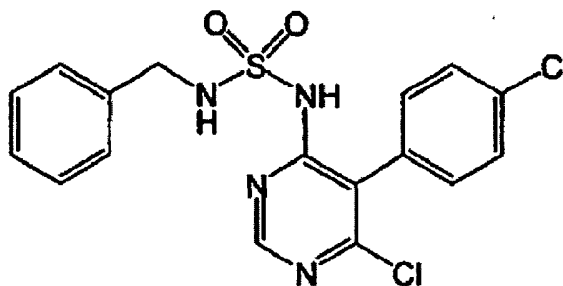
Exemplo de referência 13:



De acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 1e), amida de ácido etil-sulfâmico (40 mg, Exemplo de referência 22) foi reagida com 4,6-dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (100 mg, Exemplo de referência 1d)) dando [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido piridino-2-sulfâmico (70 mg). $t_R = 4,40$ min (LC); $[M-H]^+ = 434,28$ (ES-);

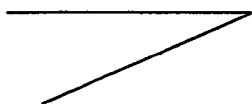
Exemplo de referência 14:

A 4,6-dicloro-5-p-tolil-pirimidina (Exemplo de referência 7) (2,0 g) dissolvida em DMSO (35 ml) adicionou-se di-isopropil-etil-amina (1,46 ml) seguido da adição de sal de potássio de amida de ácido 4-metil-fenil sulfâmico (2,78 g) [preparado a partir do produto descrito no Exemplo de referência 19 e terc-butilato de potássio em metanol seguido de evaporação do solvente]. A mistura foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente, depois despejada sobre água (500 ml) e adicionou-se éter de dietila (250 ml) e a solução foi agitada durante 30 min. As camadas foram separadas e a camada de água foi acidificada com ácido acético (2,0 ml) e resfriada a 0°C durante 1 h. O produto precipitado foi removido por filtração e lavado com água e éter de dietila e secado dando [6-cloro-5-(p-tolil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-metil-fenil sulfâmico (2,02 g). $t_R = 5,00$ min (LC); $[M+H]^+ = 389,11$ (ES+);

Exemplo de referência 15:

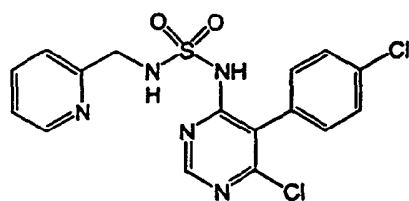
A 4,6-dicloro-5-(4-cloro-fenil)-pirimidina (Exemplo de referência 9) (2,59 g) dissolvida em DMSO (14 ml) adicionou-se di-isopropil-etil-amina (1,8 ml) seguido da adição de sal de potássio de amida de ácido benzil sulfâmico (2,25 g) [preparada do produto descrito no Exemplo de

referência 22 e terc-butilato de potássio em metanol seguido da evaporação do solvente]. A mistura foi agitada durante 24 h à temperatura ambiente, depois despejada sobre água (300 ml) e adicionou-se éter de dietila (120 ml) e a solução foi agitada durante 30 min. As camadas foram separadas e a camada de água foi acidificada com ácido cítrico sólido (pH = 3) e resfriada a 0°C durante 1 h. O produto precipitado foi removido por filtração, lavado com água e recristalizado de metanol dando [6-cloro-5-(p-cloro-fenil)-4-pirimidinil]-amida de ácido benzil sulfâmico (1,8 g). $t_R = 4,94$ min (LC); $[M+H]^+ = 410,90$ (ES+);

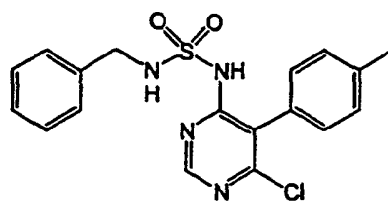


Exemplo de referência 16:

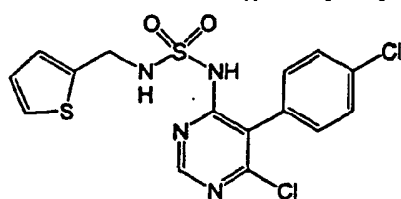
De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo de referência 15, foi possível preparar os compostos a seguir:



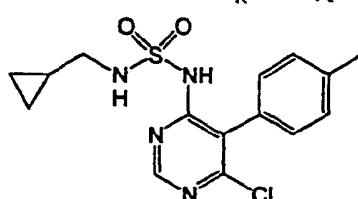
LC-MS: t_R : 4.00; $[M+H]^+$: 411.96



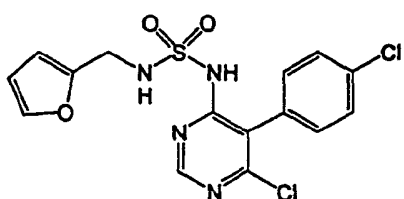
LC-MS: t_R : 4.98 ; $[M+H]^+$: 389.91



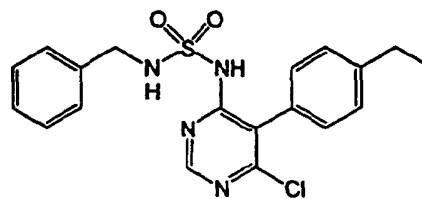
LC-MS: t_R : 4.84; $[M+H]^+$: 414.77



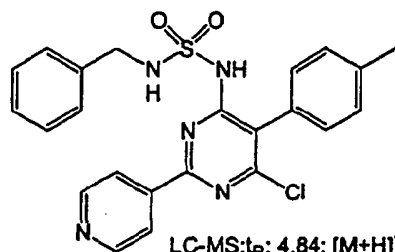
LC-MS: t_R : 4.76; $[M+H]^+$: 351.03



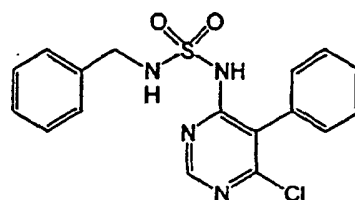
LC-MS: t_R : 4.66; $[M+H]^+$: 400.88



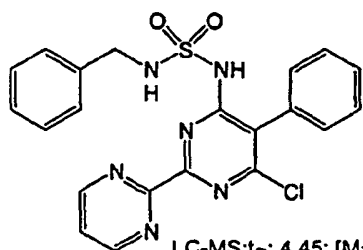
LC-MS: t_R : 5.10; $[M+H]^+$: 403.05



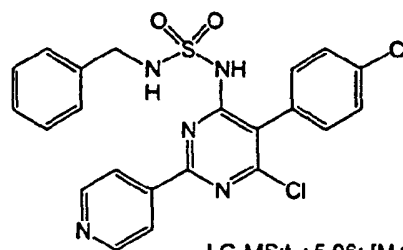
LC-MS: t_R : 4.84; $[M+H]^+$: 466.11



LC-MS: t_R : 4.65; $[M+H]^+$: 375.05

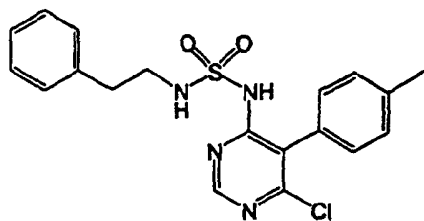
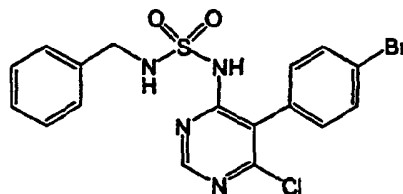
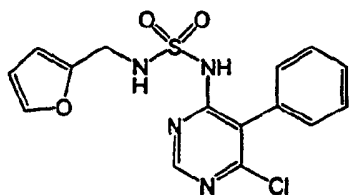
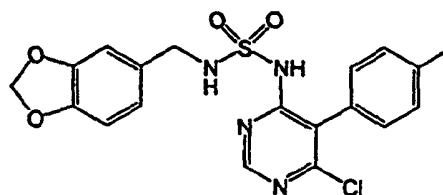
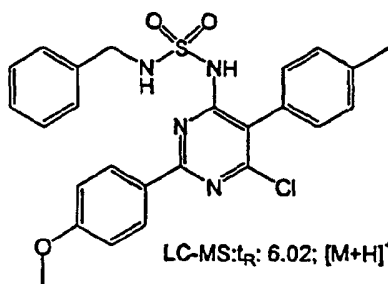
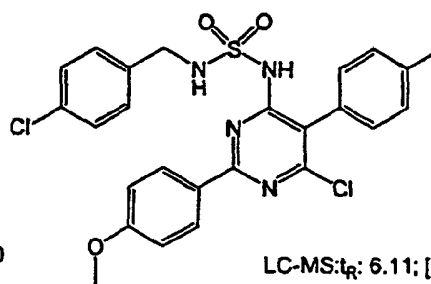
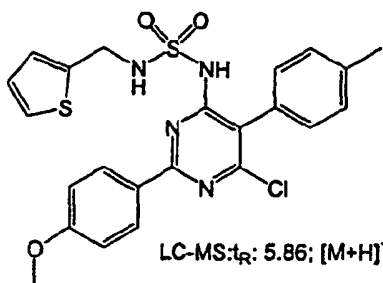


LC-MS: t_R : 4.45; $[M+H]^+$: 453.03

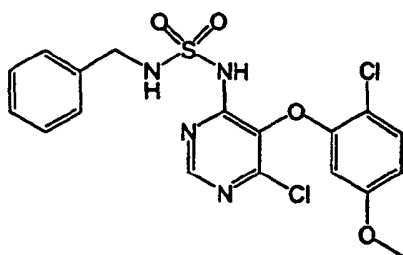
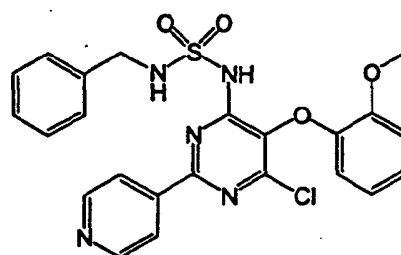
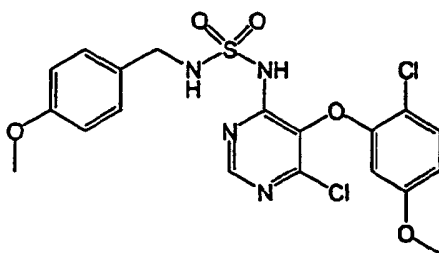
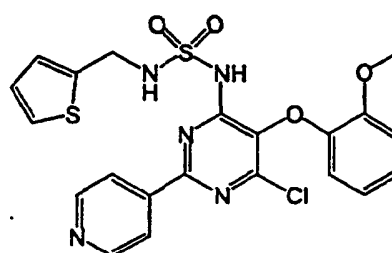
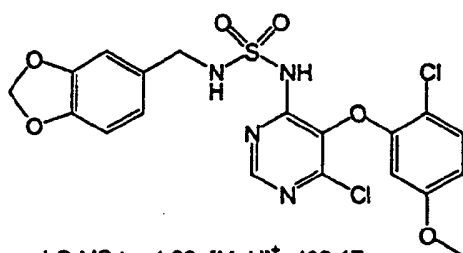
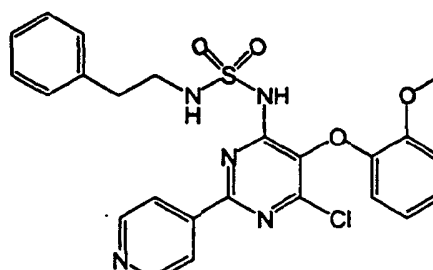
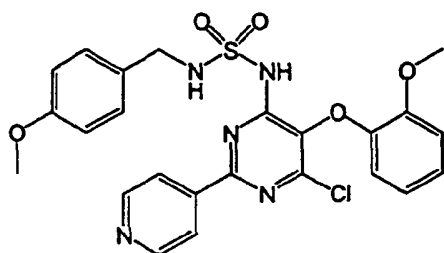
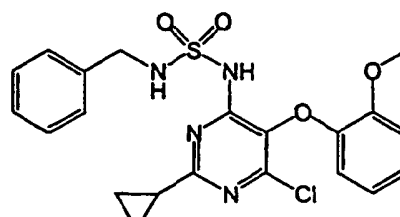
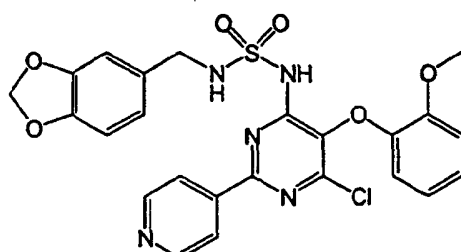
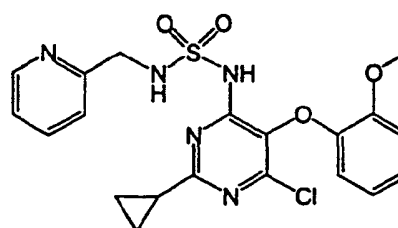


LC-MS: t_R : 5.06; $[M+H]^+$: 486.01

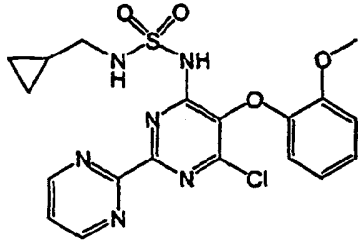
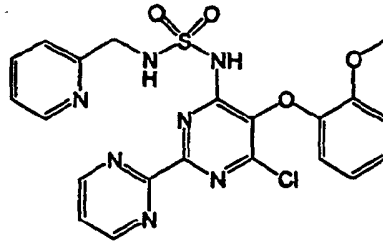
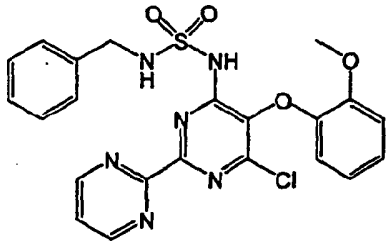
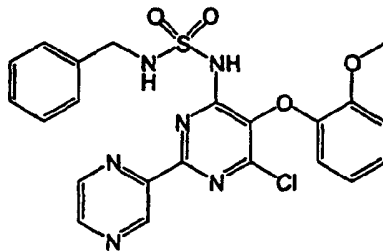
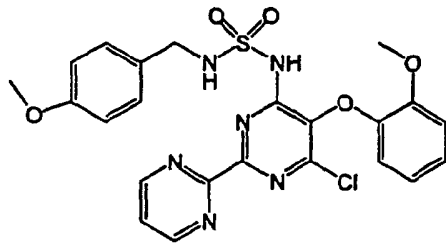
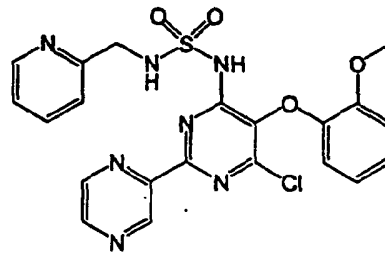
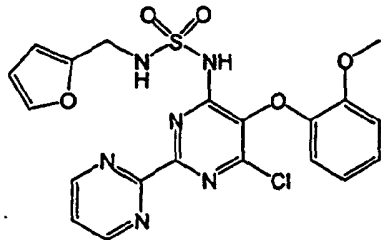
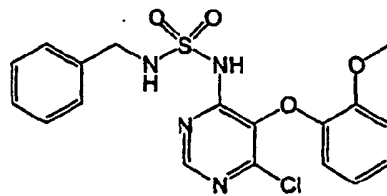
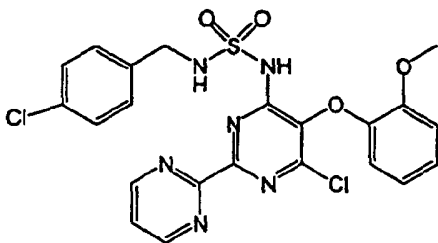
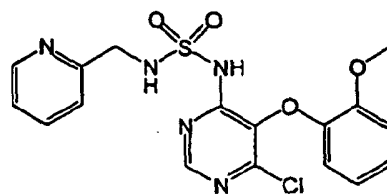
Exemplo de referência 16 (continuação):

LC-MS: t_R : 5.08; $[M+H]^+$: 403.03LC-MS: t_R : 5.05; $[M+H]^+$: 454.99LC-MS: t_R : 4.31; $[M+H]^+$: 365.36LC-MS: t_R : 4.84; $[M+H]^+$: 433.05LC-MS: t_R : 6.02; $[M+H]^+$: 495.30LC-MS: t_R : 6.11; $[M+H]^+$: 529.28LC-MS: t_R : 5.86; $[M+H]^+$: 501.08

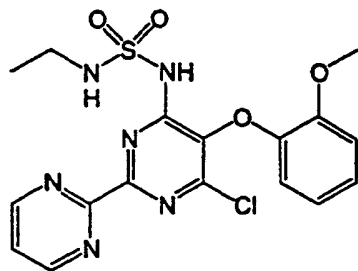
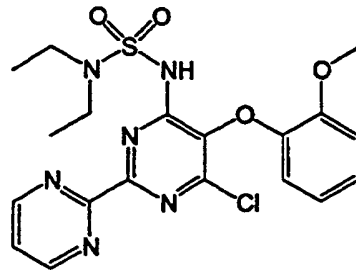
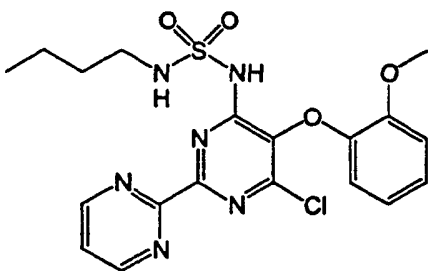
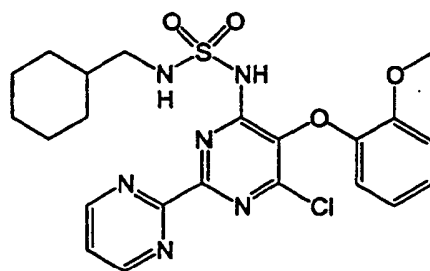
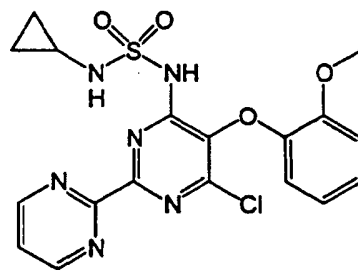
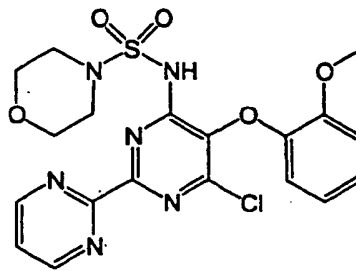
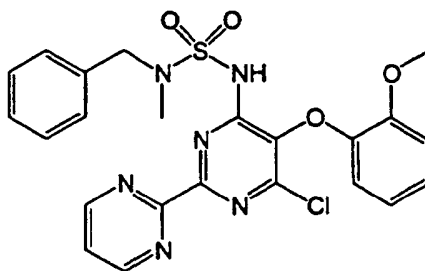
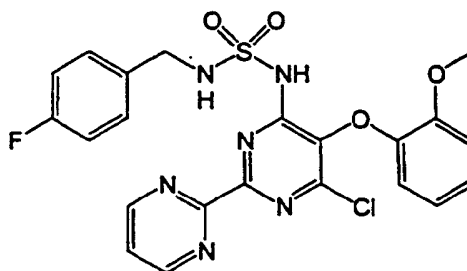
Exemplo de referência 16 (continuação):

LC-MS: t_R : 5.13; $[M+H]^+$: 456.91LC-MS: t_R : 4.68; $[M+H]^+$: 498.14LC-MS: t_R : 4.93; $[M+H]^+$: 484.95LC-MS: t_R : 4.57; $[M+H]^+$: 504.06LC-MS: t_R : 4.89; $[M+H]^+$: 499.17LC-MS: t_R : 4.90; $[M+H]^+$: 512.18LC-MS: t_R : 4.72; $[M+H]^+$: 527.94LC-MS: t_R : 5.28; $[M+H]^+$: 461.16LC-MS: t_R : 4.63; $[M+H]^+$: 542.08LC-MS: t_R : 3.91; $[M+H]^+$: 462.17

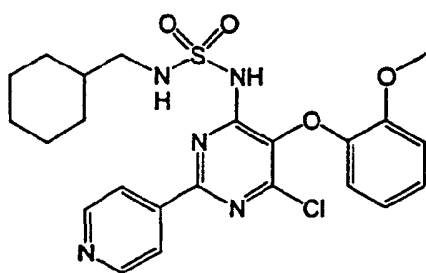
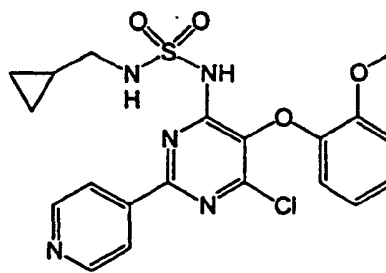
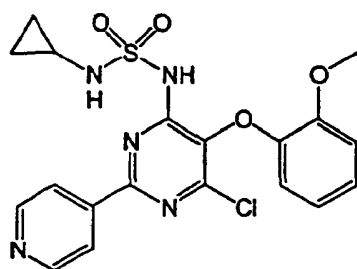
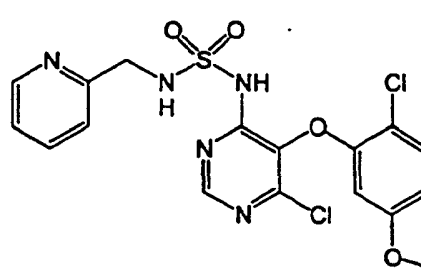
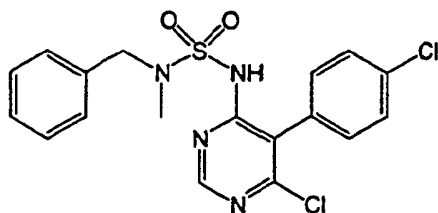
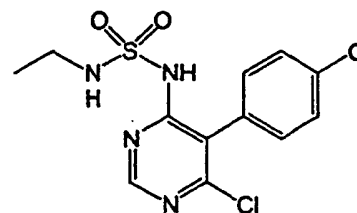
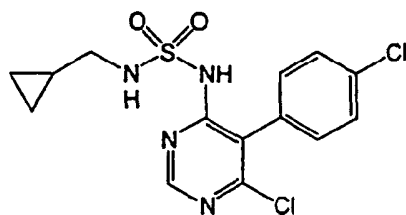
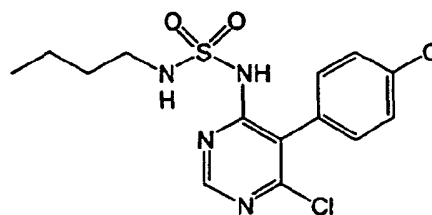
Exemplo de referência 16 (continuação):

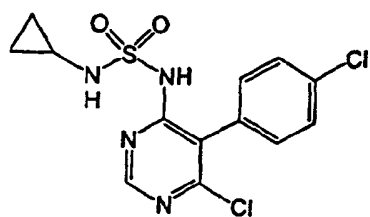
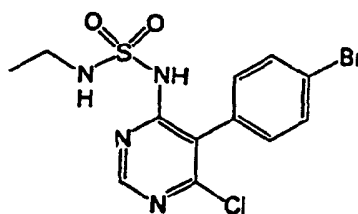
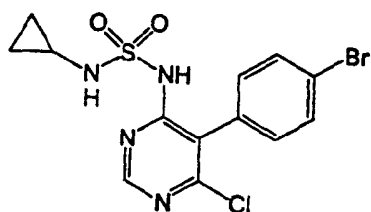
LC-MS: t_R : 4.43; $[M+H]^+$: 463.09LC-MS: t_R : 3.20; $[M+H]^+$: 497.93LC-MS: t_R : 4.47; $[M+H]^+$: 499.11LC-MS: t_R : 4.90; $[M+H]^+$: 499.06LC-MS: t_R : 4.44; $[M+H]^+$: 529.22LC-MS: t_R : 3.94; $[M+H]^+$: 500.06LC-MS: t_R : 4.33; $[M+H]^+$: 489.51LC-MS: t_R : 4.68; $[M+H]^+$: 421.09LC-MS: t_R : 4.74; $[M+H]^+$: 535.06LC-MS: t_R : 3.70; $[M+H]^+$: 423.05

Exemplo de referência 16 (continuação):

LC-MS: t_R : 3.98; $[M+H]^+$: 437.07LC-MS: t_R : 4.53; $[M+H]^+$: 465.22LC-MS: t_R : 5.51; $[M+H]^+$: 465.15LC-MS: t_R : 5.14; $[M+H]^+$: 505.20LC-MS: t_R : 4.23; $[M+H]^+$: 449.17LC-MS: t_R : 4.08; $[M+H]^+$: 479.22LC-MS: t_R : 5.07; $[M+H]^+$: 513.19LC-MS: t_R : 4.67; $[M+H]^+$: 517.26

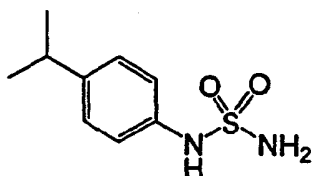
Exemplo de referência 16 (continuação):

LC-MS: t_R : 5.36; $[M+H]^+$: 505.63LC-MS: t_R : 4.69; $[M+H]^+$: 462.23LC-MS: t_R : 4.38; $[M+H]^+$: 448.27LC-MS: t_R : 4.09; $[M+H]^+$: 456.21LC-MS: t_R : 5.48; $[M+H]^+$: 424.80LC-MS: t_R : 4.42; $[M+H]^+$: 347.03LC-MS: t_R : 4.85; $[M+H]^+$: 375.03LC-MS: t_R : 4.94; $[M+H]^+$: 376.65

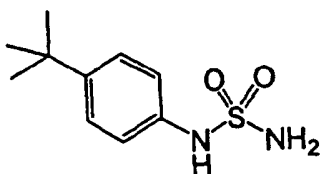
Exemplo de referência 16 (continuação):LC-MS: t_R : 4.61; $[M+H]^+$: 360.99LC-MS: t_R : 4.41; $[M+H]^+$: 392.95LC-MS: t_R : 4.94; $[M+H]^+$: 404.97

Síntese das amidas de ácido sulfâmico:

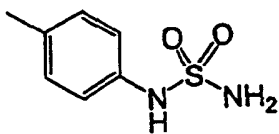
Cloreto de sulfamoila ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-Cl}$) foi preparado de acordo com o procedimento dado na literatura [11] e [12].

Exemplo de referência 17:

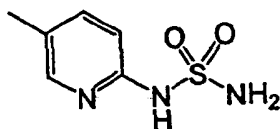
- 5 A uma solução de cloreto de sulfamoila em benzeno (0,09 mol em 70 ml) adicionou-se 4-i-propil anilina (25,6 ml) via funil de adição a 0°C . A suspensão foi diluída com benzeno (80 ml) e agitada durante 20 min. Adicionou-se NaOH_{aq} (36 ml; 5 N) e a suspensão foi agitada cuidadosamente. Adicionou-se EtOAc (500 ml) e, sob resfriamento com
- 10 gelo, adicionou-se ácido clorídrico conc. até $\text{pH} = 6$. A água foi separada e o EtOAc foi evaporado. O resíduo castanho foi agitado duas vezes com hexano seguido da adição de uma solução de hidróxido de sódio (5 N). A mistura foi extraída três vezes com éter de dietila. A camada de água foi resfriada a 0°C e o pH ajustado em 2 com a adição de ácido clorídrico conc.
- 15 O produto precipitou-se e foi removido por filtração e lavado com água fria. Após secagem com alto vácuo obteve-se amida de ácido 4-isopropil-fenil-sulfâmico amida (3,47 g).

Exemplo de referência 18:

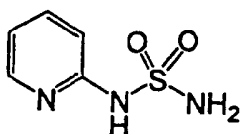
- 20 De acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 17, preparou-se amida de ácido 4-terc-butil-fenil-sulfâmico.

Exemplo de referência 19:

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 17, preparou-se amida de ácido 4-metil-fenil-sulfâmico.

Exemplo de referência 20:

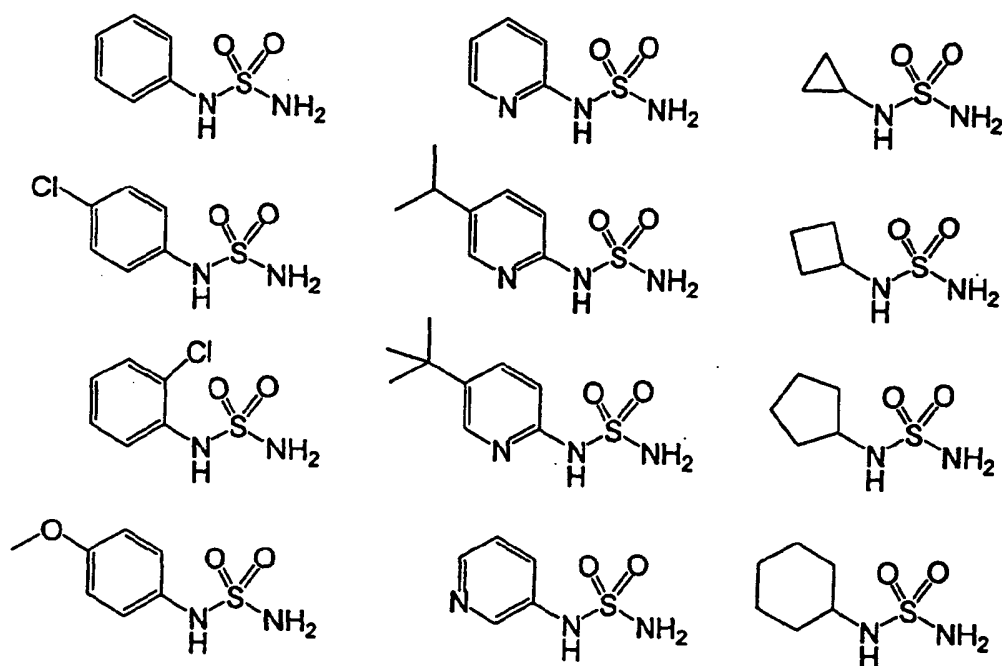
- 5 A uma solução de 2-amino-5-metil-piridina (3,24 g) em THF (30 ml) adicionou-se à mesma hidreto de sódio (1,2 g; dispersão a 60 % em óleo mineral). A mistura foi aquecida a 45°C durante 30 min. Após resfriamento a 10°C adicionou-se a solução de cloreto de sulfamoila em éter de dietila (0,0445 mol em 62,5 ml) ao longo de 30 min seguido de agitação
- 10 durante 30 min à temperatura ambiente e evaporação do solvente. Adicionou-se ao resíduo uma solução de hidróxido de sódio (5 N, 15 ml). A mistura foi extraída diversas vezes com tolueno. A camada de água foi resfriada a 0°C e o pH foi ajustado em 7 mediante a adição de ácido clorídrico conc. O produto cristalizou e foi removido por filtração dando amida de ácido 5-metil-piridina-
- 15 2-sufâmico (1,1 g).

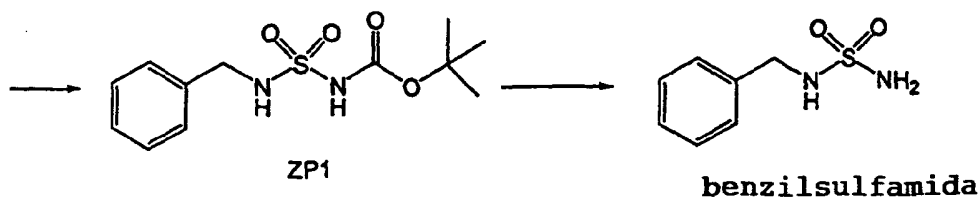
Exemplo de referência 21:

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 20, preparou-se amida de ácido piridino-2-sulfâmico.

É possível preparar mais amidas de ácido cicloalquil-, aril- ou heteroaril-sulfâmico (como dado pelas fórmulas na Figura 1) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 17 (para derivados de cicloalquila e arila) ou de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 21 (durante derivados de heteroarila) ou de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 22 (para derivados de cicloalquila).

10 **Figura 1:**

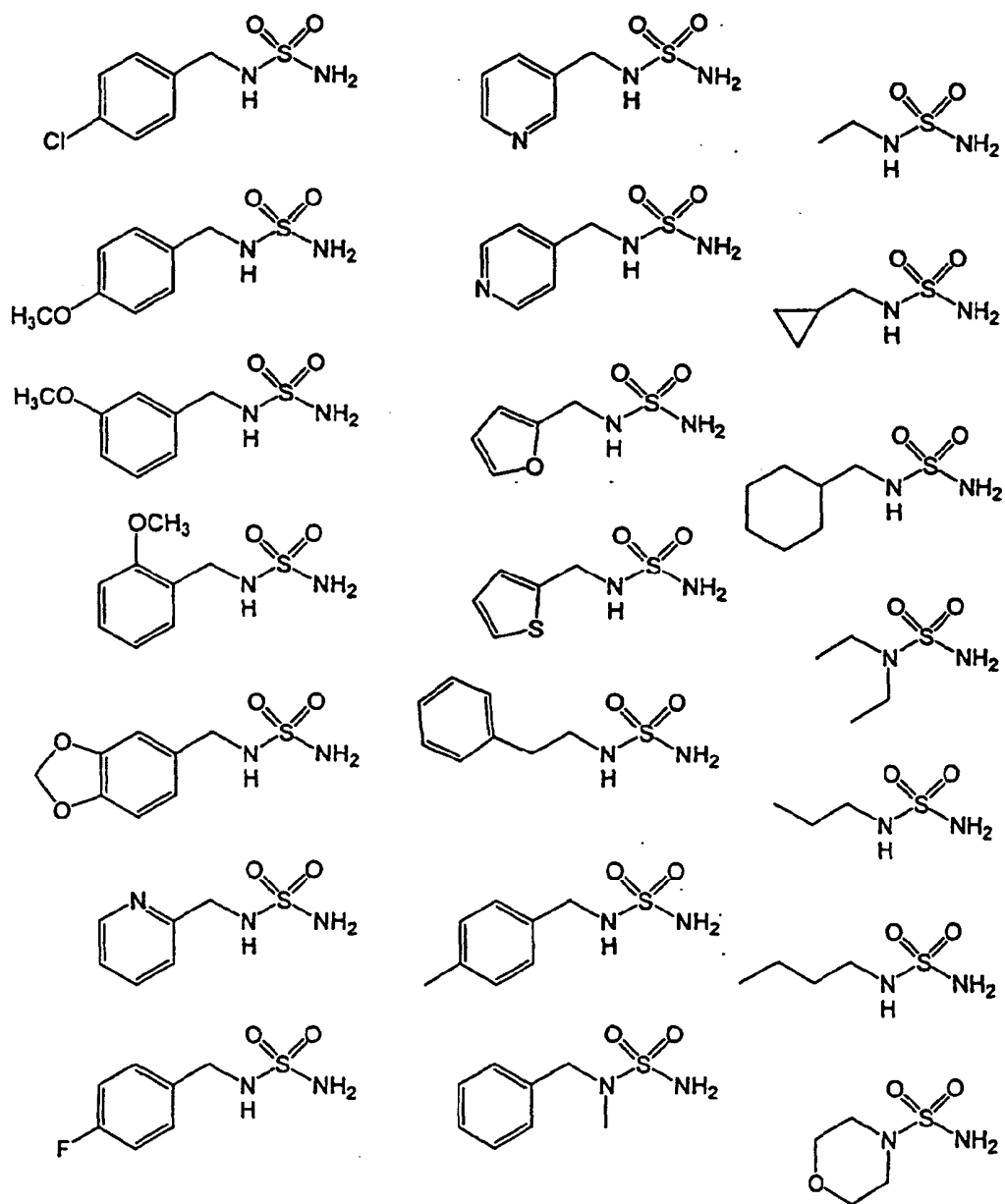


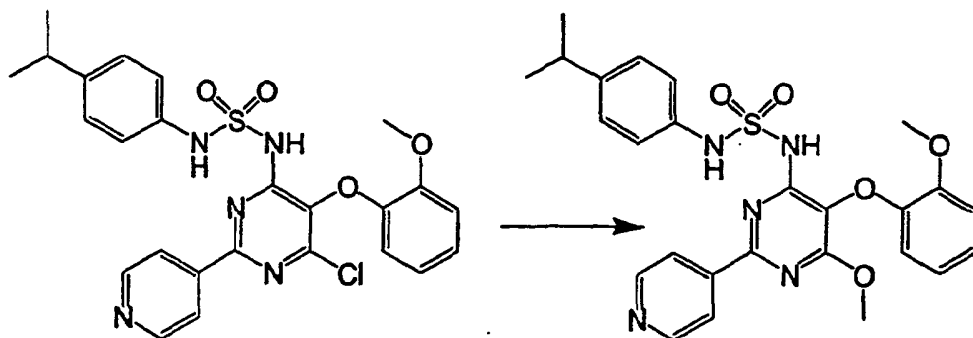
Exemplo de referência 22: [19]

a) Isocianato de clorossulfonila (14,14 g) foi dissolvido em DCM (50 ml) e resfriado a 0°C. Adicionou-se uma solução de terc-butanol (9,6 ml) em DCM (50 ml) ao longo de 30 minutos. A agitação foi prosseguida durante mais 30 minutos à temperatura ambiente.

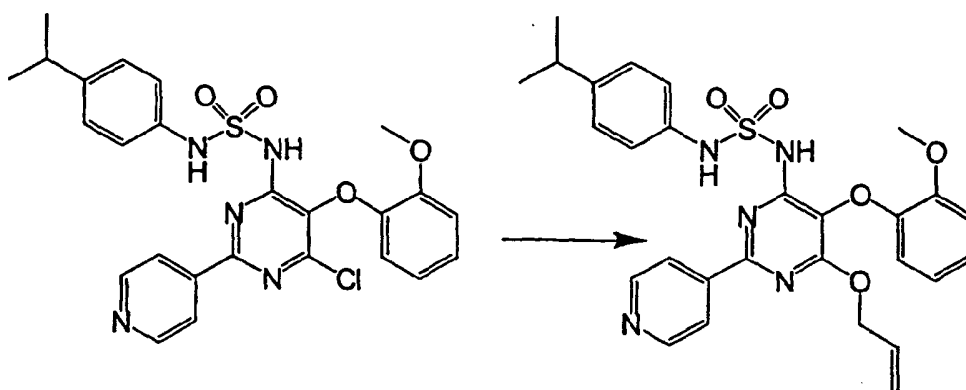
b) A solução preparada como descrito em a) foi então adicionada, a 0°C e ao longo de 1 h, a uma solução de benzilamina (10,7 g) e trietilamina (15,32 ml) em DCM (200 ml). A agitação foi prosseguida durante 10 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada em vácuo, recolhida em EtOAc (500 ml) e lavada com água (2 vezes 40 ml) e salmoura (30 ml), secada com sulfato de magnésio e novamente concentrada em vácuo. O material bruto foi cristalizado de EtOAc e secado a HV [alto vácuo] dando ZP1 (13,68 g). ZP1 foi dissolvido em dioxano (20 ml) e adicionou-se 120 ml HCl 4 M em dioxano ao longo de 1 h à temperatura ambiente. A agitação foi prosseguida durante 8 h seguido de completa evaporação dos solventes e secagem sob HV [alto vácuo] dando benzilsulfamida (9,47 g).

É possível preparar mais -HN-CH₂-arila/-HN-CH₂-heteroarila/-HN-CH₂-alquila/-HN-CH₂-cicloalquila/-HN-CH₂-heterociclila e outras amidas de ácido sulfâmico (como dado pelas fórmulas na Figura 2) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 22.

Figura 2:

Exemplo 1:

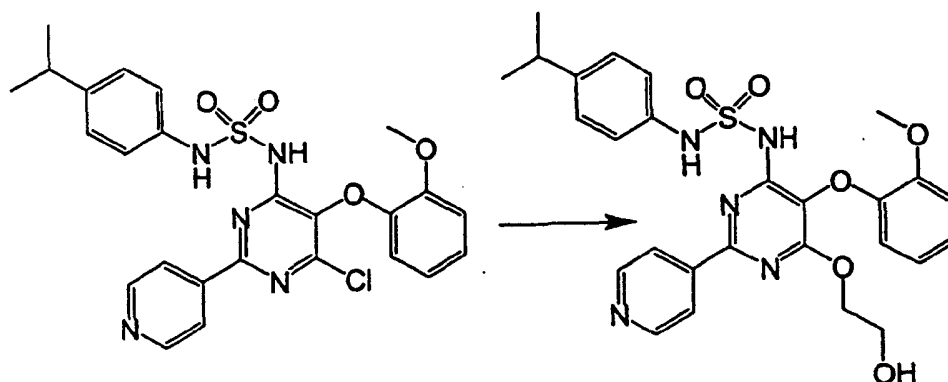
A uma mistura de metanol (1 ml) e THF (2 ml) adicionou-se hidreto de sódio (100 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) seguido da adição de [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (100 mg, Exemplo de referência 1e)). Adicionou-se DMF (0,5 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 20 h. Os solventes foram evaporados, adicionou-se água (14 ml) e uma solução de ácido cítrico a 10 % até o pH atingir 3. O precipitado foi removido por filtração e lavado com água dando [6-metóxi-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (100 mg). $t_R = 5,08$ min, (LC); $[M+H]^+ = 522,45$ (ES+).

Exemplo 2:

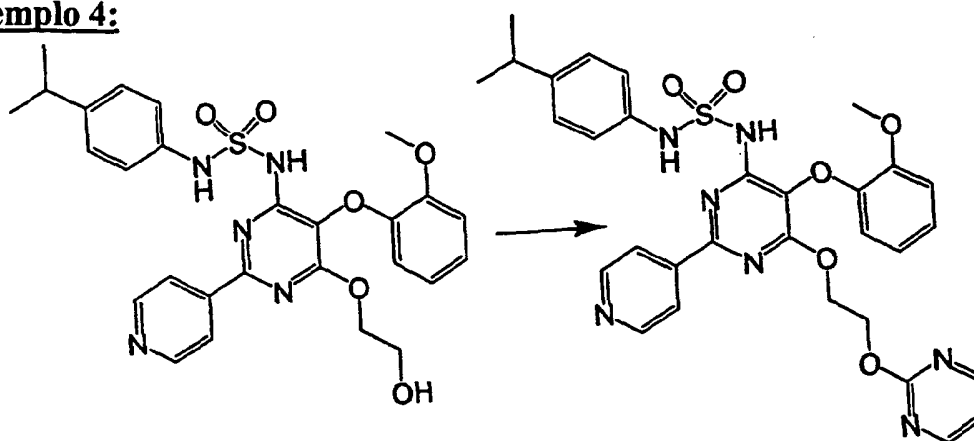
A uma mistura de álcool de alila (1 ml) e THF (2 ml) adicionou-se hidreto de sódio (100 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) seguido da adição de [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-

4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (100 mg, Exemplo de referência 1e)). Adicionou-se DMF (0,5 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 20 h. Os solventes foram evaporados, água (14 ml) e adicionou-se uma solução de ácido cítrico a 10 % até se atingir o pH de 3. O precipitado foi removido por filtração e lavado com água e purificado por meio de cromatografia através de gel de sílica com EtOAc/Hex = 3:2 dando [6-alilóxi-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (10 mg). $t_R = 5,36$ min, (LC); $[M+H]^+ = 548,46$ (ES+).

10 **Exemplo 3:**

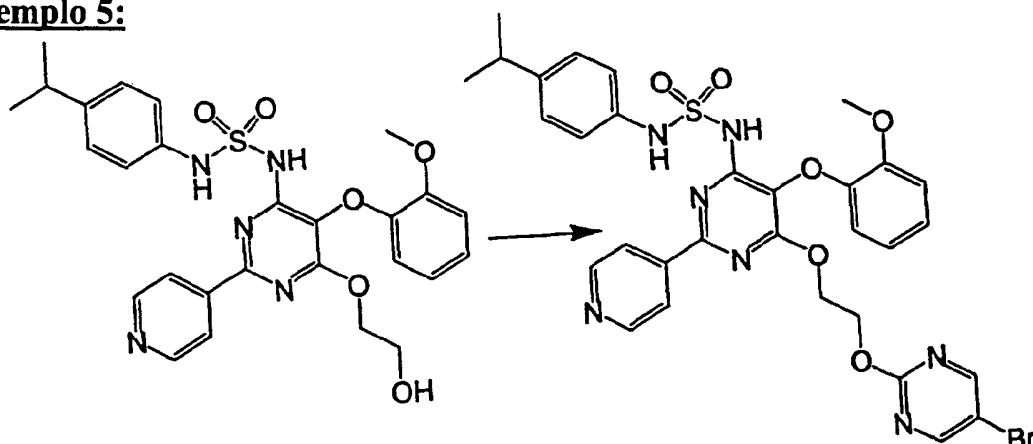


Adicionou-se hidreto de sódio (17 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) a etileno glicol (1,2 ml) seguido da adição de dimetoxietano (0,5 ml). A agitação foi prosseguida durante 30 min, depois adicionou-se [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (45 mg, Exemplo de referência 1e)) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 48 h. Os solventes foram evaporados, adicionou-se água (10 ml) e uma solução de ácido cítrico a 10 % até se atingir pH 3 seguido de extração com EtOAc. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia através de gel de sílica com EtOAc dando [6-(2-hidróxi-ethoxy)-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (38 mg). $t_R = 4,56$ min, (LC); $[M+H]^+ = 552,36$ (ES+).

Exemplo 4:

[6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-

pirimidin-4-il]-amida de ácido de 4-i-propil-fenil sulfâmico (60 mg, Exemplo 3) foi dissolvida em THF (8 ml) e adicionou-se hidreto de sódio (14 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) e manteve-se a agitação durante 10 min. Adicionou-se 2-cloro-pirimidina (22 mg) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 90 min. Adicionou-se DMF (0,5 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. Os solventes foram evaporados, água (12 ml) e adicionou-se uma solução de ácido cítrico a 10 % até que o pH atingisse 3. O precipitado foi removido por filtração e lavado com água e purificado por meio de recristalização de éter de dietila dando [6-[2-(pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (50 mg). $t_R = 4,80$ min, (LC); $[M+H]^+ = 630,91$ (ES+).

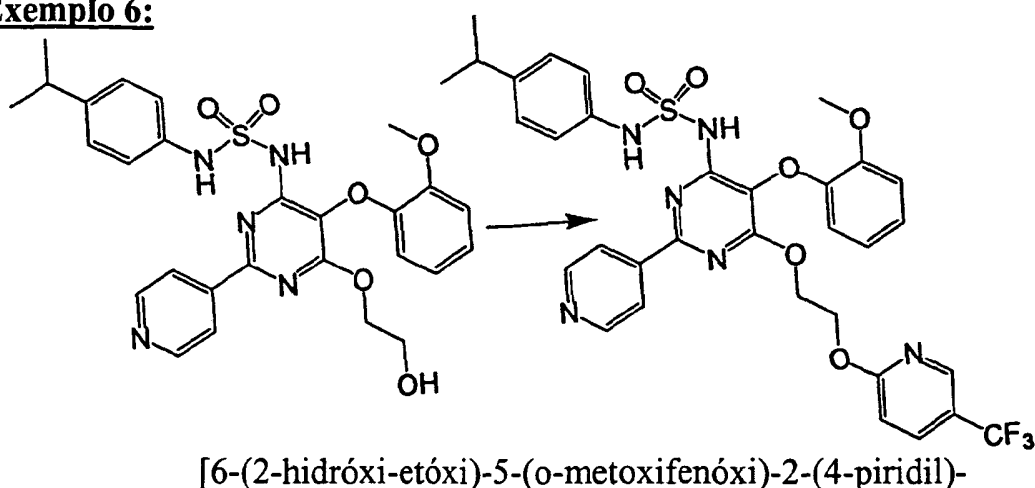
Exemplo 5:

[6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-

pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (60 mg, Exemplo 3)

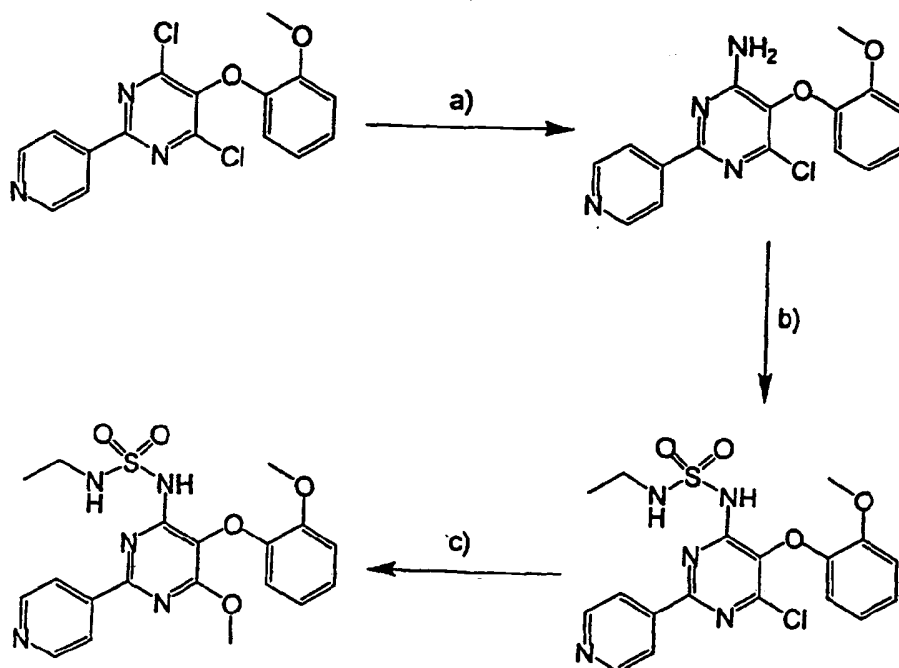
em THF (8 ml). Adicionou-se hidreto de sódio (14 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) e continuou-se agitando durante 10 min. Adicionou-se 5-bromo-2-cloro-pirimidina (37 mg) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 120 min. Adicionou-se DMF (0,5 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. Os solventes foram evaporados, água (12 ml) e adicionou-se uma solução de ácido cítrico a 10 % até que o pH atingisse 3. O precipitado foi removido por filtração e lavado com água e purificado por meio de cromatografia através de gel de sílica com EtOAc/Hex = 1:1 dando [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (55,4 mg). $t_R = 5,30$ min, (LC); $[M+H]^+ = 710,35$ (ES+).

Exemplo 6:



pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (50 mg, Exemplo 3) foi dissolvida em THF (8 ml). Adicionou-se hidreto de sódio (12 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) e a agitação foi prosseguida durante 10 min. Adicionou-se 5-trifluorometil-2-cloro-piridina (28 mg) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 180 min. Os solventes foram evaporados, adicionou-se água (12 ml) e uma solução de ácido cítrico a 10 % até que o pH atingisse 3. O precipitado foi removido por filtração, lavado com água e purificado por meio de recristalização com éter de dietila dando [6-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-i-propil-fenil sulfâmico (41 Mg). $t_R = 5,81$ min, (LC); $[M+H]^+ =$

697,17 (ES+).

Exemplo 7:

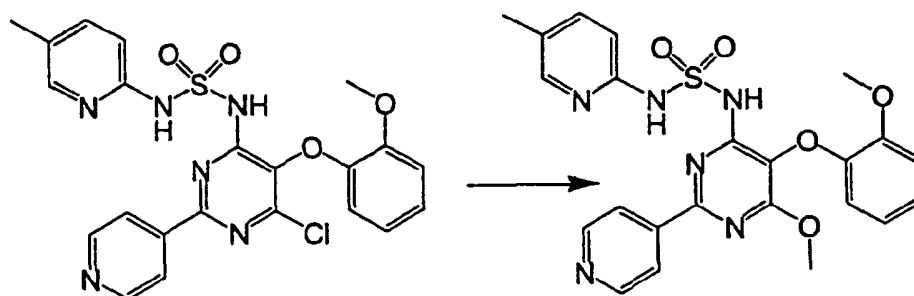
a) 4,6-Dicloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (2,9 g, Exemplo de referência 1d)) foi suspensa em dioxano (30 ml) e introduziu-se amônia (gasosa) até que a solução se mostrasse saturada. A agitação foi prosseguida durante 7 dias enquanto que a saturação da mistura de reação com amônia (gasosa) foi repetida a cada 16 a 20 h. O solvente foi evaporado, adicionou-se água ao resíduo e o precipitado foi removido por filtração. Após secagem sob alto vácuo/50°C, obteve-se 4-amino-6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (2,7 g).

b) 4-Amino-6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidina (100 mg) foi dissolvida em THF (5 ml) e DCM (5 ml). Adicionou-se DBU (46 mg) e DMAP (37 mg) seguido da adição de etil-cloreto de sulfamoíla (preparado de cloridreto de etilamina e cloreto de sulfurila). A mistura foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. Adicionou-se água e uma solução de ácido cítrico a 10 %, seguido de extração com EtOAc e DCM. As camadas orgânicas combinadas foram

secadas sobre sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação do resíduo por meio de cromatografia sobre gel de sílica com EtOAc/metanol/amônia = 4:1:0,5, obteve-se [6-cloro-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido etil sulfâmico (10 mg). $t_R = 4,31$ min, (LC); $[M+H]^+ = 436,14$ (ES+).

c) [6-cloro-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido etil sulfâmico (14 mg) foi suspensa em metanol (1 ml) seguido da adição de uma solução de terc-butilato de potássio (8,5 mg) em metanol (1 ml). A mistura foi aquecida a 85°C durante 18 h. O solvente foi evaporado e adicionou-se água e uma solução de ácido cítrico a 10 %. O precipitado foi removido por filtração e lavado com água. Após secagem sob alto vácuo obteve-se [6-metóxi-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido etil sulfâmico (10 mg). $t_R = 4,25$ min, (LC); $[M+H]^+ = 432,32$ (ES+).

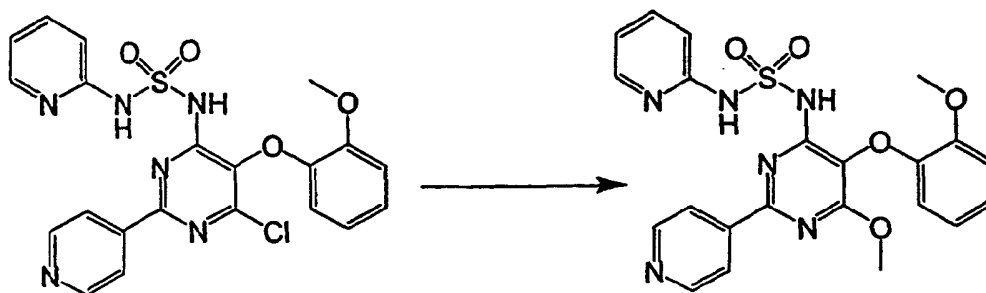
15 Exemplo 8:



Hidreto de sódio (100 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) foi dissolvido em metanol (1,2 ml). Adicionou-se [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 5-metil-piridina-2-sulfâmico (50 mg, Exemplo de referência 11), DMF (0,5 ml) e THF (1 ml) e a solução foi agitada durante 30 h a 80°C. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi lavado com hexano (3x) e o hexano foi decantado. Adicionou-se uma solução de ácido cítrico a 10 % e o precipitado foi removido por meio de filtração e lavado com água. Após secagem sob alto vácuo obteve-se [6-

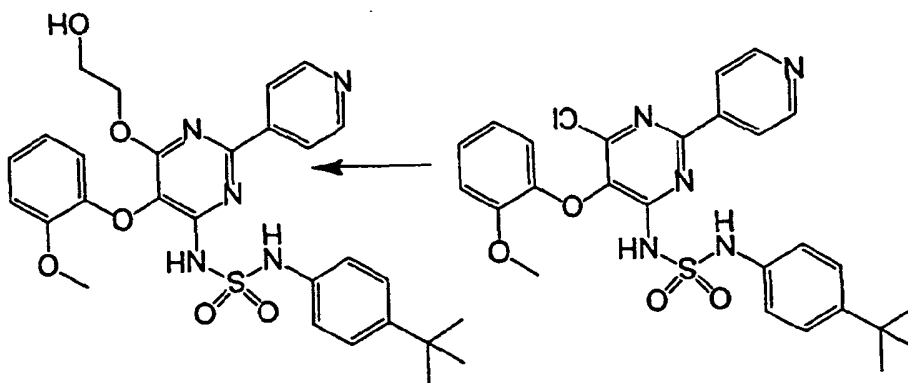
metóxi-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 5-metil-piridina-2-sulfâmico (37 mg). $t_R = 3,73$ min, (LC); $[M+H]^+ = 495,38$ (ES+).

Exemplo 9:



- 5 [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-piri-midinil]-amida de ácido piridino-2-sulfâmico (15 mg, Exemplo de referência 12) foi suspensa em THF (1 ml) e adicionou-se DMF (0,2 ml) e metilato de sódio (40 mg). A mistura foi agitada durante 90 h a 80°C seguido de evaporação dos solventes. Adicionou-se ao resíduo uma solução de ácido cítrico a 10 %.
- 10 O precipitado foi removido por filtração e lavado com água. Após secagem sob alto vácuo obteve-se [6-metóxi-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido piridino-2-sulfâmico (7 mg). $t_R = 3,55$ min, (LC); $[M-H]^+ = 479,41$ (ES).

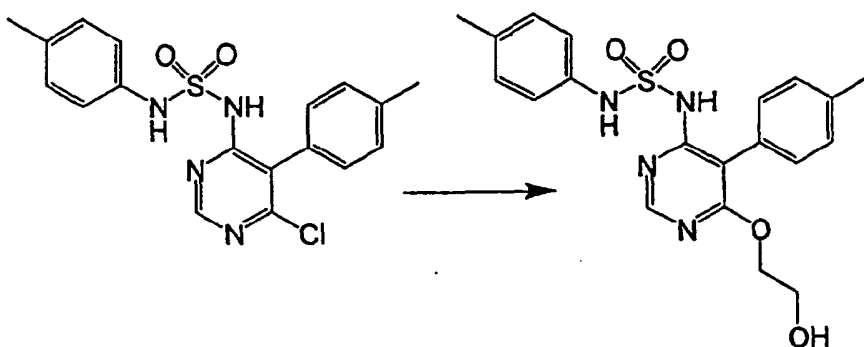
Exemplo 10:



- 15 Hidreto de sódio (28 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) foi dissolvido em etilenoglicol (1,2 ml) e 1,2-dimetoxietano (1 ml).

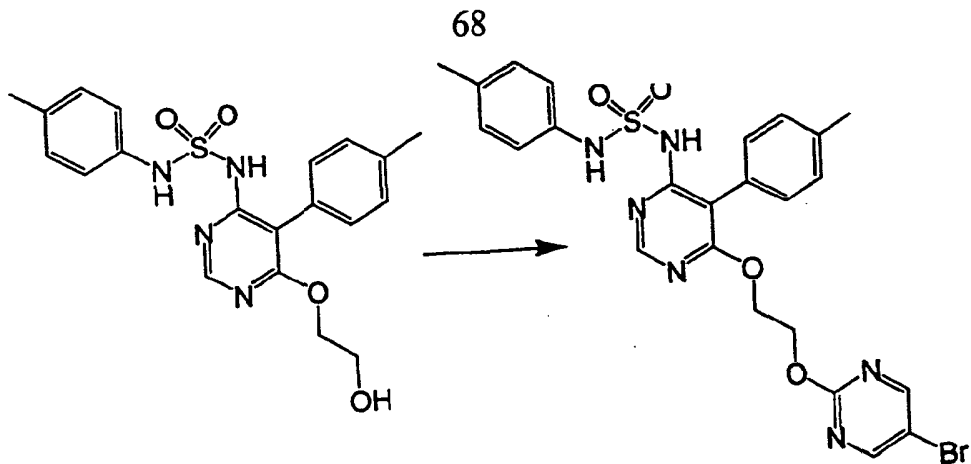
Adicionou-se [6-cloro-5-(o-metoxifenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-t-butil-fenil sulfâmico (75 mg, Exemplo de referência 10) e prosseguiu-se agitando durante 90 h a 80°C. A mistura foi evaporada e adicionou-se uma solução de ácido cítrico a 10 %. O precipitado foi removido por filtração e lavado com água. Após purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica com EtOAc foi possível isolar [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(o-metóxi-fenóxi)-2-(4-piridil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-t-butil-fenil sulfâmico (40 mg). $t_R = 4,81$ min, (LC); $[M+H]^+ = 566,35$ (ES-).

10 **Exemplo 11:**



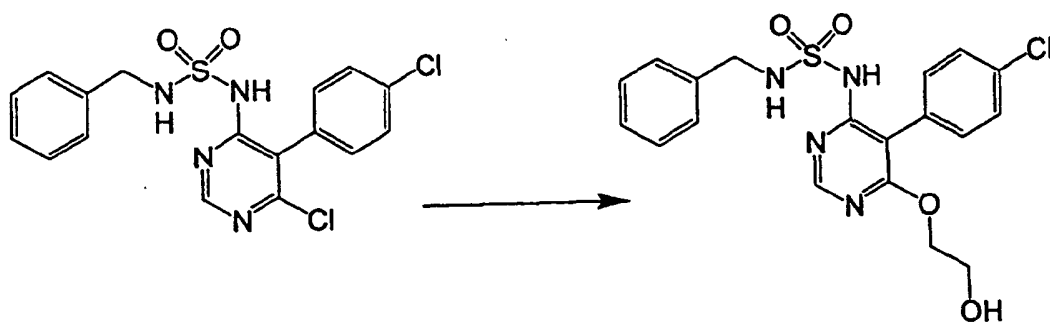
A uma mistura de 1,2-dimetoxietano (15 ml) e etilenoglicol (40 ml) adicionou-se sódio (298 mg) em pequenas porções. A mistura foi agitada até que o sódio estivesse totalmente dissolvido. Em seguida, adicionou-se DMF (15 ml), seguido de [6-cloro-5-(p-tolil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-metil-fenil sulfâmico (1,0 g, Exemplo de referência 14). A agitação foi prosseguida durante 4 dias a 100°C. A mistura foi evaporada e adicionou-se água (150 ml) ao resíduo, seguido da adição de ácido acético (1,0 ml). O precipitado foi removido por filtração, lavado com água e secado. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre gel de sílica com EtOAc/metanol/amônia aquosa (25 %) = 4/1/0,5 dando [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(p-tolil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-metil-fenil sulfâmico (500 mg). $t_R = 4,38$ (LC); $[M+H]^+ = 415,19$ (ES+).

Exemplo 12:



A [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(p-tolil)-4-pirimidinil]-amida de ácido
 4-metil-fenil sulfâmico (47 mg, Exemplo 11) dissolvido em THF (8 ml)
 adicionou-se hidreto de sódio (14,6 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) e
 a agitação foi prosseguida durante 15 min seguido da adição de 5-bromo-2-
 5 cloro-pirimidinila (39 mg). A agitação foi prosseguida durante 2 h a 50°C e
 80 h à temperatura ambiente. A mistura foi evaporada e adicionou-se uma
 solução de ácido cítrico a 10 %. O precipitado foi removido por filtração,
 lavado com água e purificado por meio de cromatografia sobre gel de sílica
 com EtOAc/Hex = 1/1 dando [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(p-
 10 tolil)-4-pirimidinil]-amida de ácido 4-metil-fenil sulfâmico (34 mg). $t_R = 5,34$
 (LC); $[M+H]^+ = 573,02$ (ES+).

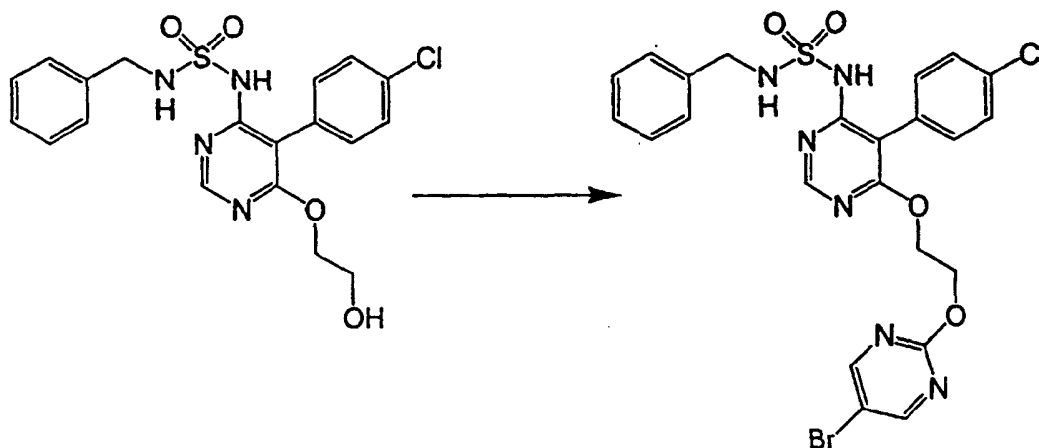
Exemplo 13:



Terc-butóxido de potássio (3,5 g) foi dissolvido em
 etilenoglicol (35 ml), adicionou-se [6-cloro-5-(4-clorofenil)-4-pirimidinil]-
 15 amida de ácido pantotênico (1,8 g, Exemplo de referência 15) e a mistura foi
 aquecida a 102°C durante 11 h. A mistura foi despejada sobre gelo/água e
 acidificada a pH = 4 com ácido cítrico sólido. O produto precipitado foi

removido por filtração, lavado com água e secado sob alto vácuo dando [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(4-clorofenil)-4-pirimidinil]-amida de ácido benzila sulfâmico (1,77 g). $t_R = 4,36$ (LC); $[M+H]^+ = 435,09$ (ES+).

Exemplo 14:



5 [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(4-clorofenil)-4-pirimidinil]-amida de ácido benzil sulfâmico (375 mg, Exemplo 13) foi dissolvida em THF (30 ml) seguido da adição de hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral) (140 mg).

10 A mistura foi agitada durante 30 min seguido da adição de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (320 mg). Prosseguiu-se agitando a 60°C durante 8 h. A mistura de reação foi despejada sobre gelo/água e acidificada com ácido cítrico sólido. O precipitado foi removido por filtração e purificado por meio de cromatografia sobre gel de sílica com hexano/EtOAc = 2/1 dando [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-clorofenil)-4-pirimidinil]-amida de ácido
15 benzila sulfâmico (198 mg). $t_R = 5,32$ (LC); $[M+H]^+ = 592,68$ (ES+).

Exemplos 15-202:

Os materiais de partida correspondentes são tratados de uma maneira de acordo com os procedimentos dados nos exemplos 1-14 dando os compostos como listados nas Tabelas 3-36.

Tabela 3:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
15			$t_R = 5.00$ $[M+H]^+ : 543.18$
16			$t_R = 4.95$ $[M+H]^+ : 527.28$
17			$t_R = 3.28$ $[M+H]^+ : 435.65$
18			$t_R = 4.46$ $[M+H]^+ : 594.25$
19			$t_R = 4.03$ $[M+H]^+ : 544.10$
20			$t_R = 5.21$ $[M+H]^+ : 599.20$
21			$t_R = 4.84$ $[M+H]^+ : 548.97$

Tabela 4:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
22			t _R = 5.67 [M+H] ⁺ : 585.75
23			t _R = 4.67 [M+H] ⁺ : 532.77
24			t _R = 5.07 [M+H] ⁺ : 582.71

Tabela 5:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
25			t _R = 4.07 [M+H] ⁺ : 479.11
26			t _R = 4.88 [M+H] ⁺ : 637.54
27			t _R = 4.51 [M-H] ⁺ : 584.93

Tabela 6:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
28			t _R = 4.52 [M+H] ⁺ : 429.14
29			t _R = 5.48 [M+H] ⁺ : 585.38
30			t _R = 5.12 [M+H] ⁺ : 537.22
31			t _R = 3.99 [M+H] ⁺ : 492.23
32			t _R = 5.04 [M+H] ⁺ : 650.50

Tabela 7:

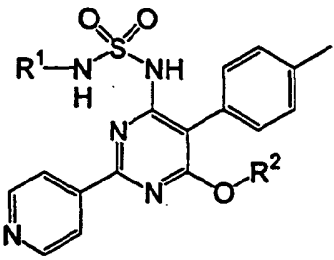
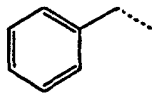
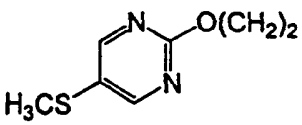
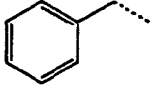
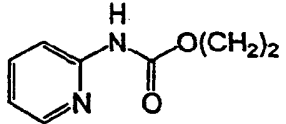
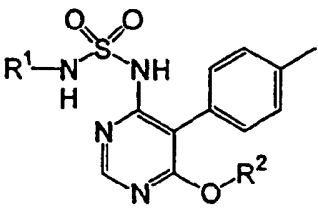
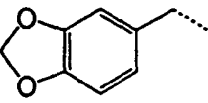
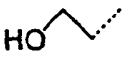
			
Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
33			$t_R = 5.00$ $[M+H]^+$: 616.18
34			$t_R = 4.47$ $[M+H]^+$: 612.41
			
35			$t_R = 4.27$ $[M+H]^+$: 459.15

Tabela 8:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
36			$t_R = 4.13$ $[M+H]^+ : 525.17$
37			$t_R = 4.87$ $[M+H]^+ : 682.50$
38			$t_R = 4.55$ $[M+H]^+ : 631.05$
39			$t_R = 4.38$ $[M+H]^+ : 603.45$
40			$t_R = 5.31$ $[M+H]^+ : 670.27$
41			$t_R = 4.36$ $[M+H]^+ : 645.11$
42			$t_R = 4.29$ $[M+H]^+ : 646.12$

Tabela 9:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
43			$t_R = 4.89$ $[M+H]^+ : 644.24$
44			$t_R = 4.60$ $[M+H]^+ : 519.18$
45			$t_R = 4.74$ $[M+H]^+ : 521.21$
46			$t_R = 4.71$ $[M+H]^+ : 565.66$
47			$t_R = 4.10$ $[M+H]^+ : 555.59$
48			$t_R = 4.82$ $[M+H]^+ : 713.18$
49			$t_R = 4.52$ $[M+H]^+ : 663.54$

Tabela 10:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
50			$t_R = 4.32$ $[M+H]^+ : 675.34$
51		H_3C	$t_R = 4.51$ $[M+H]^+ : 524.91$
52			$t_R = 4.67$ $[M+H]^+ : 595.20$
53			$t_R = 4.65$ $[M+H]^+ : 549.33$
54			$t_R = 4.35$ $[M+H]^+ : 559.30$
55			$t_R = 4.79$ $[M+H]^+ : 667.34$
56			$t_R = 5.11$ $[M+H]^+ : 717.09$

Tabela 11:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
57			$t_R = 4.71$ $[M-H]^+$: 678.68
58			$t_R = 3.93$ $[M+H]^+$: 515.38
59			$t_R = 4.46$ $[M+H]^+$: 623.48
60			$t_R = 4.75$ $[M+H]^+$: 673.39
61			$t_R = 4.15$ $[M+H]^+$: 636.34
183			$t_R = 3.72$ $[M+H]^+$: 462.98
184			$t_R = 4.54$ $[M+H]^+$: 619.06

Tabela 12:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
62			$t_R = 3.38$ $[M+H]^+$: 526.04
63			$t_R = 4.29$ $[M+H]^+$: 521.79
64			$t_R = 4.10$ $[M+H]^+$: 520.10
65		H_3C	$t_R = 3.87$ $[M+H]^+$: 496.09
66			$t_R = 4.40$ $[M+H]^+$: 683.15
67			$t_R = 4.30$ $[M+H]^+$: 525.25
68		H_3C	$t_R = 4.84$ $[M-H]^+$: 493.13

Tabela 13:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
69			t _R = 4.95 [M-H] ⁺ : 517.58
70			t _R = 5.13 [M+H] ⁺ : 521.30
71			t _R = 5.22 [M+H] ⁺ : 683.42

Tabela 14:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
72			$t_R = 3.79$ $[M+H]^+$: 524.28
73			$t_R = 4.76$ $[M+H]^+$: 681.59
74			$t_R = 4.70$ $[M+H]^+$: 648.25
75			$t_R = 4.30$ $[M+H]^+$: 645.65
76			$t_R = 3.73$ $[M+H]^+$: 530.25
77			$t_R = 4.38$ $[M+H]^+$: 524.23
78			$t_R = 4.59$ $[M+H]^+$: 526.10

Tabela 15:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
79		H ₃ C	t _R = 4.36 [M+H] ⁺ : 500.14
80			t _R = 4.82 [M+H] ⁺ : 688.54
81			t _R = 4.25 [M+H] ⁺ : 650.09
82			t _R = 4.43 [M+H] ⁺ : 562.16

Tabela 16:

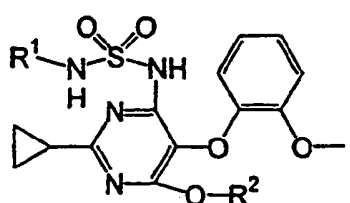
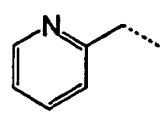
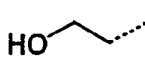
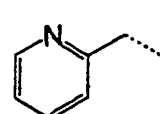
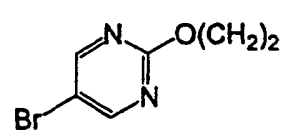
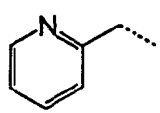
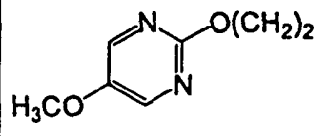
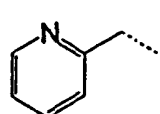
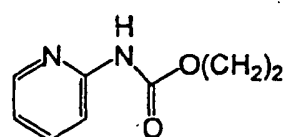
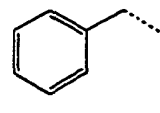
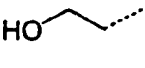
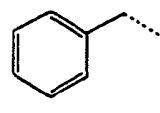
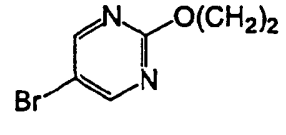
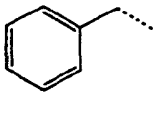
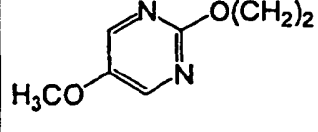
			
Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
83			$t_R = 3.38$ $[M+H]^+$: 488.30
84			$t_R = 4.46$ $[M+H]^+$: 646.17
85			$t_R = 4.15$ $[M+H]^+$: 596.31
86			$t_R = 3.96$ $[M+H]^+$: 608.69
87			$t_R = 4.77$ $[M+H]^+$: 488.18
88			$t_R = 5.89$ $[M+H]^+$: 644.83
89			$t_R = 5.56$ $[M+H]^+$: 595.20

Tabela 18:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
92		HO-CH ₂ -CH ₂ -	t _R = 2.54 [M+H] ⁺ : 448.08
93			t _R = 4.20 [M+H] ⁺ : 605.54
94			t _R = 3.82 [M+H] ⁺ : 556.15
95		HO-CH ₂ -CH ₂ -	t _R = 4.14 [M+H] ⁺ : 447.26
96			t _R = 5.10 [M+H] ⁺ : 604.67
97			t _R = 5.01 [M+H] ⁺ : 571.18
98			t _R = 4.53 [M+H] ⁺ : 567.23

Tabela 19:

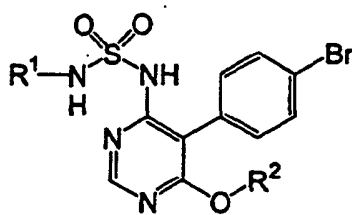
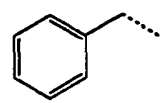
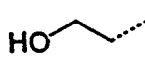
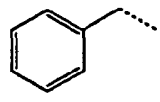
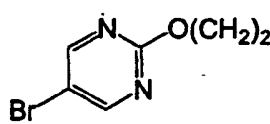
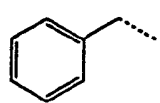
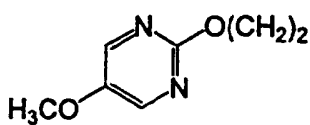
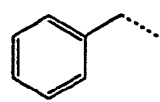
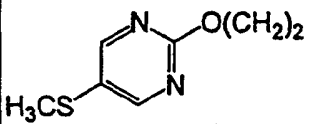

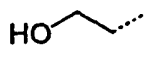

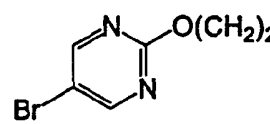

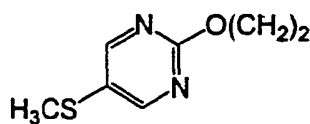
			
Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
99			t _R = 4.46 [M+H] ⁺ : 481.20
100			t _R = 5.55 [M+H] ⁺ : 637.07
101			t _R = 5.14 [M+H] ⁺ : 589.15
102			t _R = 5.55 [M+H] ⁺ : 603.27
103			t _R = 3.88 [M+H] ⁺ : 419.01
104			t _R = 4.93 [M+H] ⁺ : 575.13
105			t _R = 4.84 [M+H] ⁺ : 543.20

Tabela 20:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
106			t _R = 4.12 [M+H] ⁺ : 445.11
107			t _R = 5.03 [M+H] ⁺ : 601.28
108			t _R = 4.98 [M+H] ⁺ : 568.44
109			t _R = 4.92 [M+H] ⁺ : 670.30
110			t _R = 5.07 [M+H] ⁺ : 636.34
111			t _R = 4.76 [M+H] ⁺ : 620.07

Tabela 21:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
112			$t_R = 5.28$ $[M+H]^+$: 557.18
113			$t_R = 4.86$ $[M+H]^+$: 507.28
114			$t_R = 4.92$ $[M+H]^+$: 543.16
115			$t_R = 4.87$ $[M+H]^+$: 531.13
116			$t_R = 4.78$ $[M+H]^+$: 497.24
117			$t_R = 5.32$ $[M+H]^+$: 559.19
118			$t_R = 5.23$ $[M+H]^+$: 525.31

Tabela 22:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
119			t _R = 5.20 [M+H] ⁺ : 537.14
120			t _R = 4.77 [M+H] ⁺ : 487.25
121			t _R = 4.56 [M+H] ⁺ : 456.89
144			t _R = 4.27 [M+H] ⁺ : 459.15
145			t _R = 5.77 [M+H] ⁺ : 616.66
146			t _R = 6.01 [M+H] ⁺ : 567.36
147			t _R = 5.22 [M+H] ⁺ : 582.88

Tabela 23:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
122			t _R = 3.63 [M+H] ⁺ : 488.49
123			t _R = 4.66 [M+H] ⁺ : 646.30
124			t _R = 4.29 [M+H] ⁺ : 596.44
125			t _R = 3.96 [M+H] ⁺ : 489.56
126			t _R = 4.79 [M+H] ⁺ : 645.07
127			t _R = 4.47 [M+H] ⁺ : 597.31
128			t _R = 4.47 [M+H] ⁺ : 483.34

Tabela 24:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
129			$t_R = 4.29$ $[M+H]^+ : 530.49$
130			$t_R = 5.35$ $[M+H]^+ : 688.27$
131			$t_R = 4.93$ $[M+H]^+ : 638.64$
132			$t_R = 4.70$ $[M+H]^+ : 531.54$
133			$t_R = 5.39$ $[M+H]^+ : 689.26$
134			$t_R = 5.06$ $[M+H]^+ : 639.36$
135			$t_R = 5.83$ $[M+H]^+ : 676.34$

Tabela 25:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
136			$t_R = 4.11$ $[M+H]^+ : 491.29$
137			$t_R = 4.88$ $[M+H]^+ : 649.18$
138			$t_R = 4.82$ $[M+H]^+ : 615.67$

Tabela 26:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
139			$t_R = 4.27$ $[M+H]^+ : 543.37$
140		H ₃ C----	$t_R = 4.55$ $[M+H]^+ : 513.31$
141			$t_R = 4.70$ $[M+H]^+ : 583.52$
142			$t_R = 4.92$ $[M+H]^+ : 701.37$
143			$t_R = 4.60$ $[M+H]^+ : 651.40$

Tabela 27:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
148			t _R = 4.43 [M+H] ⁺ : 562.16
149		H ₃ C----	t _R = 4.27 [M+H] ⁺ : 538.18
150	H----		t _R = 4.37 [M-H] ⁺ : 522.83
151	H----		t _R = 5.21 [M+H] ⁺ : 682.98
152	H----		t _R = 4.86 [M-H] ⁺ : 631.19

Tabela 28:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
153			$t_R = 3.15$ $[M-H]^+$: 523.09
154			$t_R = 3.20$ $[M+H]^+$: 526.44
155			$t_R = 3.96$ $[M+H]^+$: 650.39
156			$t_R = 4.00$ $[M+H]^+$: 684.29
157			$t_R = 3.86$ $[M+H]^+$: 609.32
158			$t_R = 4.14$ $[M+H]^+$: 649.30

Tabela 29:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
160			$t_R = 4.58$ $[M+H]^+ : 548.41$
161		H ₃ C	$t_R = 4.32$ $[M+H]^+ : 524.19$
162	H		$t_R = 4.41$ $[M+H]^+ : 511.11$
163	H		$t_R = 5.26$ $[M+H]^+ : 668.91$
164	H		$t_R = 4.98$ $[M+H]^+ : 619.17$

Tabela 30:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
165		HO-CH ₂ -CH ₂ -	t _R = 3.90 [M+H] ⁺ : 585.52
166			t _R = 4.69 [M+H] ⁺ : 743.19
167			t _R = 4.24 [M+H] ⁺ : 663.47
168			t _R = 4.78 [M+H] ⁺ : 704.54

Tabela 31:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
169		HO-CH ₂ -CH ₂ -	t _R = 4.16 [M+H] ⁺ : 555.69
170			t _R = 4.76 [M+H] ⁺ : 713.26
171			t _R = 4.45 [M+H] ⁺ : 633.64
172			t _R = 4.98 [M+H] ⁺ : 674.55

Tabela 32:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
173			t _R = 4.20 [M+H] ⁺ : 555.37
174			t _R = 4.99 [M+H] ⁺ : 713.35
175			t _R = 4.45 [M+H] ⁺ : 633.70
176			t _R = 4.99 [M+H] ⁺ : 674.95

Tabela 33:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
177		H ₃ C	t _R = 4.54 [M+H] ⁺ : 508.22
178			t _R = 4.62 [M+H] ⁺ : 532.23
179			t _R = 3.90 [M+H] ⁺ : 538.33
180			t _R = 4.46 [M+H] ⁺ : 552.27
181			t _R = 4.78 [M+H] ⁺ : 657.46
182			t _R = 4.91 [M+H] ⁺ : 696.51

Tabela 34:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
185		H ₃ C	t _R = 4.84 [M-H] ⁺ : 507.15
186		HO-CH ₂ -CH ₂	t _R = 4.51 [M+H] ⁺ : 539.47
187			t _R = 5.18 [M-H] ⁺ : 695.09
188			t _R = 4.86 [M+H] ⁺ : 647.43
189		HO-CH ₂ -CH ₂	t _R = 3.56 [M+H] ⁺ : 505.35
190			t _R = 4.38 [M+H] ⁺ : 663.05
191			t _R = 4.77 [M+H] ⁺ : 615.32

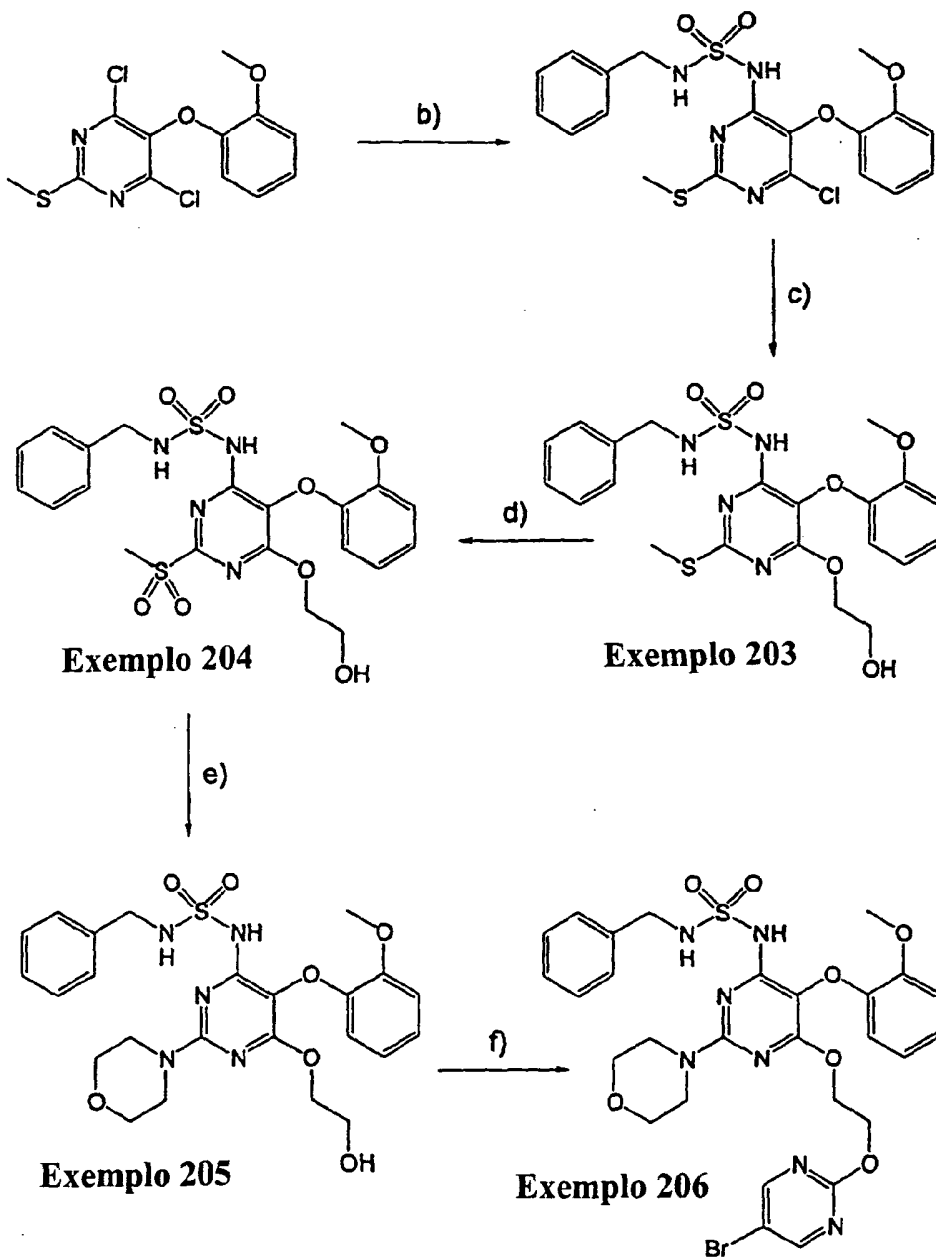
Tabela 35:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
192			t _R = 4.84 [M-H] ⁺ : 447.17
193			t _R = 5.66 [M+H] ⁺ : 607.22
194			t _R = 5.31 [M+H] ⁺ : 557.42
195			t _R = 3.92 [M+H] ⁺ : 431.09
196			t _R = 4.99 [M+H] ⁺ : 587.13
197			t _R = 4.90 [M+H] ⁺ : 555.18

Tabela 36:

Ex. No.	R ¹	R ²	LC-MS
198			t _R = 4.11 [M+H] ⁺ : 551.34
199			t _R = 4.61 [M+H] ⁺ : 633.37
200			t _R = 4.35 [M+H] ⁺ : 583.40
201			t _R = 5.05 [M+H] ⁺ : 617.98
202			t _R = 4.51 [M+H] ⁺ : 632.16

Exemplo 203-206



a) De acordo com os procedimentos descritos em [5], realizou-se a preparação de 4,6-dicloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirimidina através da condensação de tiouréia (6,4 g) com dimetil éster do ácido 2-(2-metóxi-fenóxi)-malônico (20,32 g) seguido de reação do 2-mercapto-5-(2-metoxifenóxi)-pirimidino-4,6-diol com iodeto de metila (5,9 ml) e subsequente cloração com oxiclreto de fósforo/N,N-dimetilanilina. Rendimento: 18,6 g; LC-MS: $t_R = 5,73$; $[M+H]^+ = 318,2$.

b) 4,6-Dicloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirimidina (1,5 g) foi dissolvida em DMSO (30 ml) e adicionou-se sal de potássio de amida de ácido benzilsulfâmico (2,12 g, Exemplo de referência 22). A agitação foi prosseguida durante 18 h. A mistura de reação foi despejada sobre água, acidificada com ácido cítrico sólido (1,9 g), resfriada a 0°C e o precipitado foi removido por filtração e purificado por meio de cromatografia de coluna sobre gel de sílica com hexano/EtOAc = 2/1 dando [6-cloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (1,75 g) como um pó branco. LC-MS: $t_R = 5,27$; $[M+H]^+ = 467,04$.

c) [6-cloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (1,75 g) a uma solução de terc-butilato de potássio (1,87 g) em etileno glicol (30 ml) e agitou-se a 100°C durante 40 h. A mistura de reação foi despejada sobre água (120 ml), acidificada com ácido cítrico sólido (1,9 g) e resfriada a 0°C. O precipitado foi removido por filtração, lavado com água e secado sob alto vácuo dando [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (Exemplo 203). LC-MS: $t_R = 4,70$; $[M+H]^+ = 493,09$.

d) [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (1,49 g) foi dissolvida em DCM (50 ml) e resfriada a 0°C, seguido de lenta adição de ácido m-cloroperbenzóico (1,65 g; 70 %) dissolvido em DCM (15 ml). A agitação foi prosseguida durante 30 min a 0°C e durante 1,5 h à temperatura ambiente. A

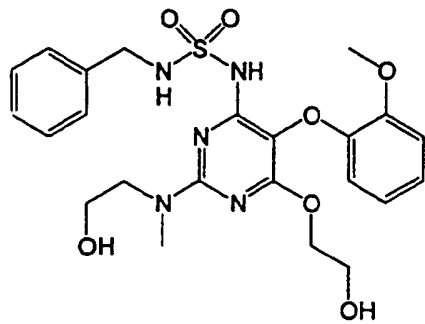
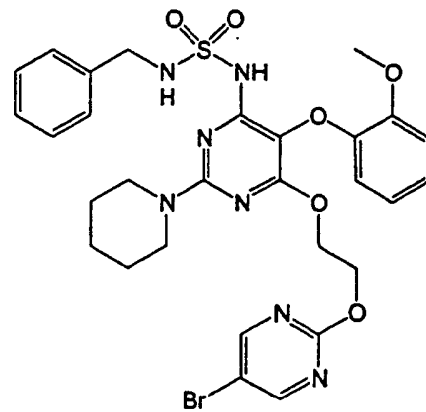
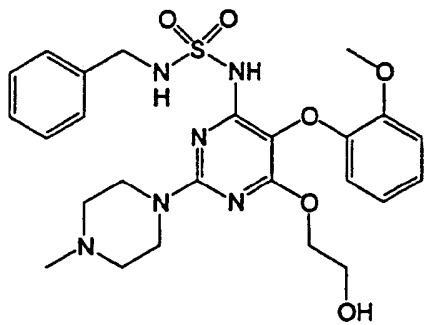
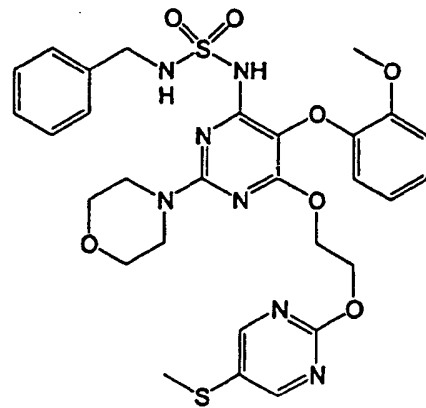
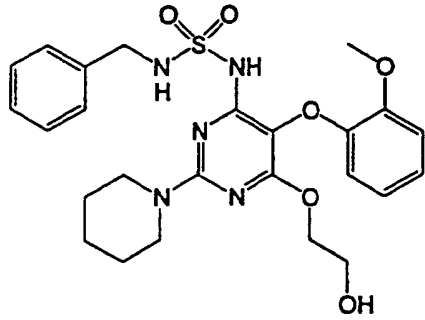
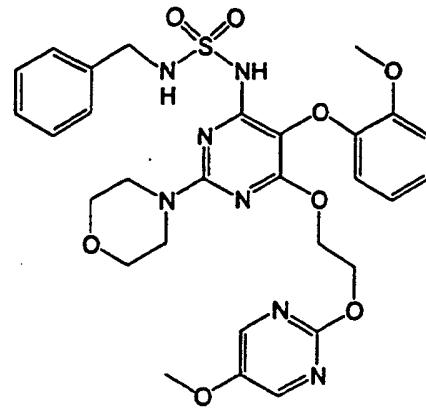
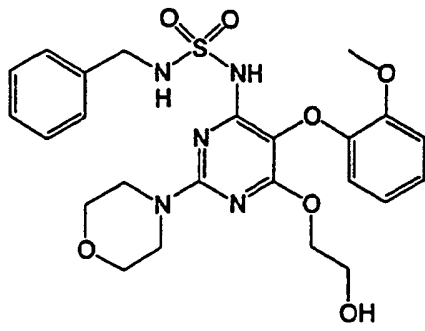
mistura foi concentrada em vácuo até que o produto começou a precipitar. O produto foi removido por filtração e purificado por meio de cromatografia através de

5 gel de sílica com EtOAc/hexano = 2:1 dando [6-(2-hidróxi-etóxi)-2-metanossulfonil-5-(2-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (Exemplo 204) (1,4 g) como um pó branco. LC-MS: $t_R = 4,12$; $[M+H]^+ = 525,09$.

10 e) [6-(2-hidróxi-etóxi)-2-metanossulfonil-5-(2-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (85 mg) foi dissolvida em THF (2 ml) e adicionou-se morfolina (2 ml). A mistura de reação foi agitada a 45°C durante 48 horas, despejada sobre água, acidificada com ácido cítrico sólido e extraído com EtOAc (2x). As camadas combinadas de EtOAc foram lavadas com solução de ácido cítrico a 10 % e com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi
15 purificado por meio de cromatografia em placas com tolueno/EtOAc = 1/1 dando [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (Exemplo 205) (60 mg). LC-MS: $t_R = 4,69$; $[M+H]^+ = 532,15$.

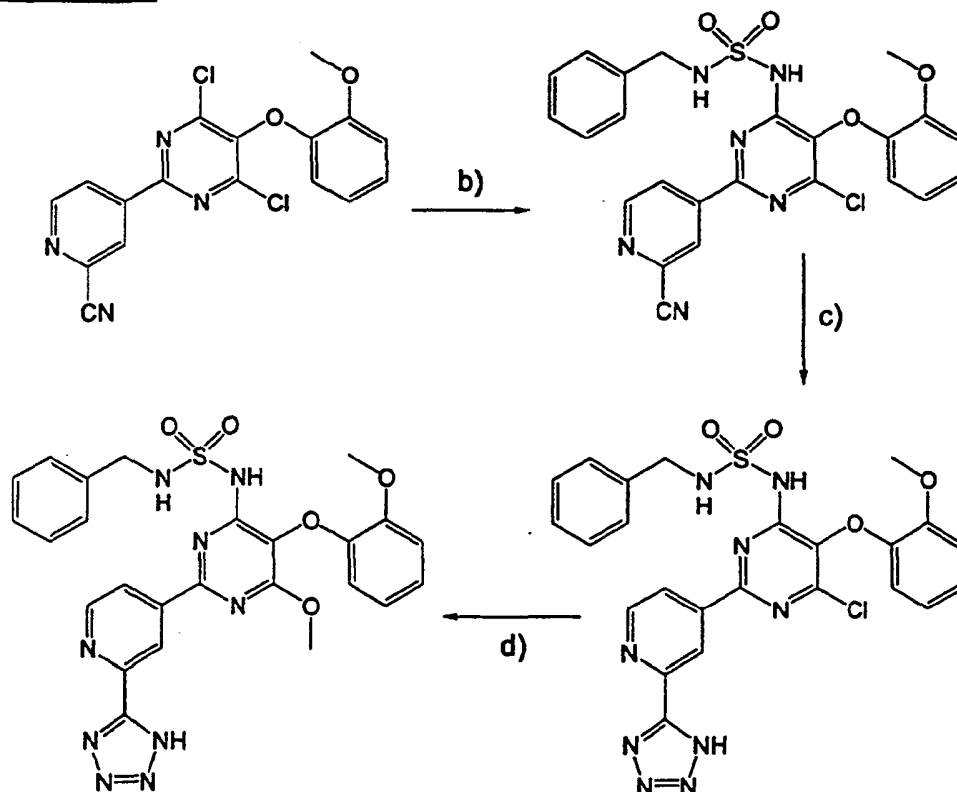
20 f) [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (Exemplo 206) (40 mg) (LC-MS: $t_R = 5,63$; $[M+H]^+ = 690,50$) foi preparada de acordo com o procedimento descrito nos Exemplos 5, 12 e 14 de [6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (Exemplo 205) (50 mg).

25 De acordo com os procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos 203-206, é possível preparar os seguintes compostos:



A preparação de compostos por meio dos procedimentos descritos acima não se limita às moléculas ilustradas esquematicamente. Variações adicionais, especialmente também na parte sulfamida da molécula, podem ser obtidas pela mesma via.

5 **Exemplo 207:**



a) 4-[4,6-Dicloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo pode ser preparado como descrito no WO 96/19459 e WO 00/42035.

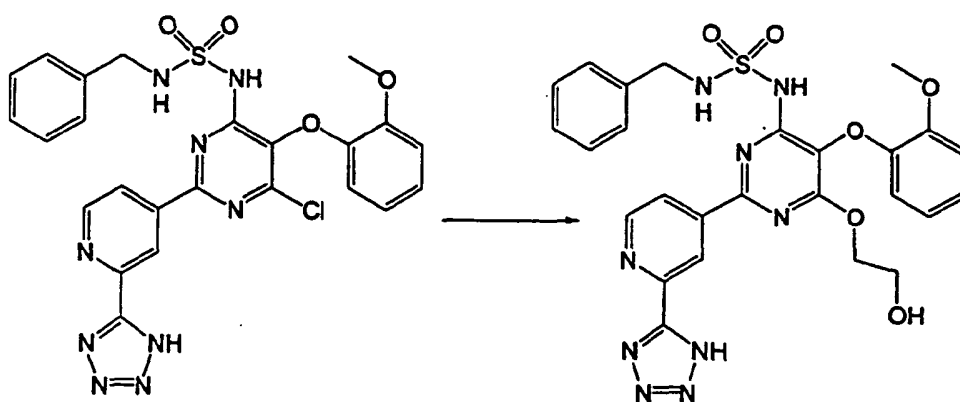
10 b) 4-[4,6-Dicloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo (3,2 g) foi dissolvido em DMSO (20 ml), adicionou-se N-etildiisopropilamina (1,7 ml) e sal de potássio de amida de ácido benzilsulfâmico (3,52 g). A mistura foi agitada durante 18 h à temperatura ambiente, despejada sobre gelo/água, acidificada com ácido cítrico sólido e o precipitado foi removido por filtração e recristalizado de EtOAc dando [6-
15 cloro-2-(2-ciano-piridin-4-il)-5-(2-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de

ácido benzilsulfâmico (4,17 g). LC-MS: $t_R = 5,55$; $[M+H]^+ = 523,29$.

c) [6-cloro-2-(2-ciano-piridin-4-il)-5-(2-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (4,17 g) foi dissolvida em DMF (55 ml). Adicionou-se azida de sódio (5,2 g) e cloreto de amônio (4,28 g) e a mistura foi agitada durante 20 h a 80°C. Em seguida, a mistura foi despejada sobre água e extraída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada de água foi acidificada com ácido acético a pH ~5 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas da 2ª extração foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre gel de sílica com EtOAc/MeOH/amônia = 5/1/0,5 dando [6-cloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-[2-(1 H-tetrazol-5-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (1,67 g). LC-MS: $t_R = 5,02$; $[M+H]^+ = 566,36$.

d) De acordo com o procedimentos descritos nos Exemplos 1, 8 e 9, [6-cloro-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-[2-(1 H-tetrazol-5-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (150 mg) foi transformada a [6-metóxi-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (50 mg) (Exemplo 207). LC-MS: $t_R = 4,84$; $[M+H]^+ = 562,29$.

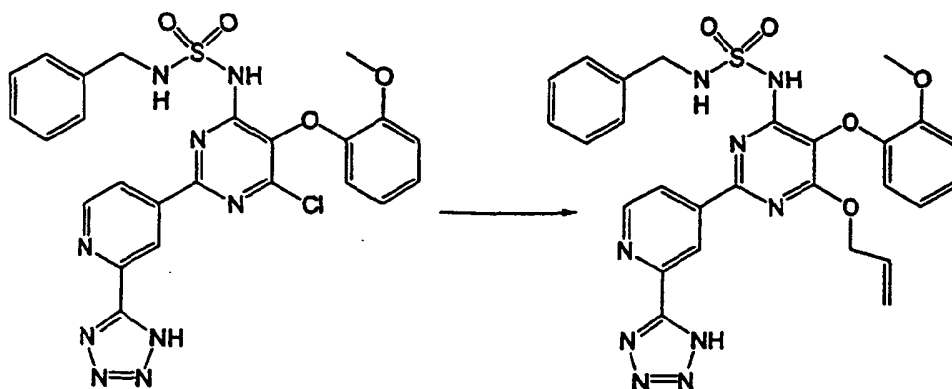
20 **Exemplo 208:**



[6-(2-hidróxi-etóxi)-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-[2-(1 H-tetrazol-5-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (1,5 g) foi

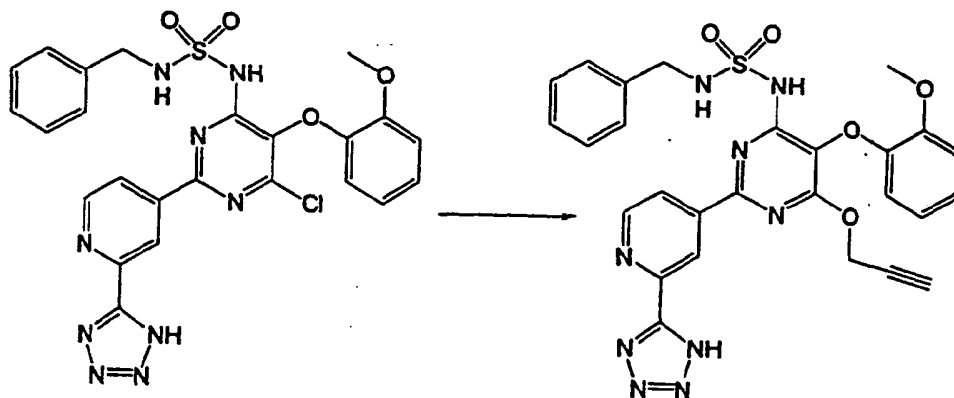
preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 207d. LC-MS:
 $t_R = 4,28$; $[M+H]^+ = 592,63$.

Exemplo 209:

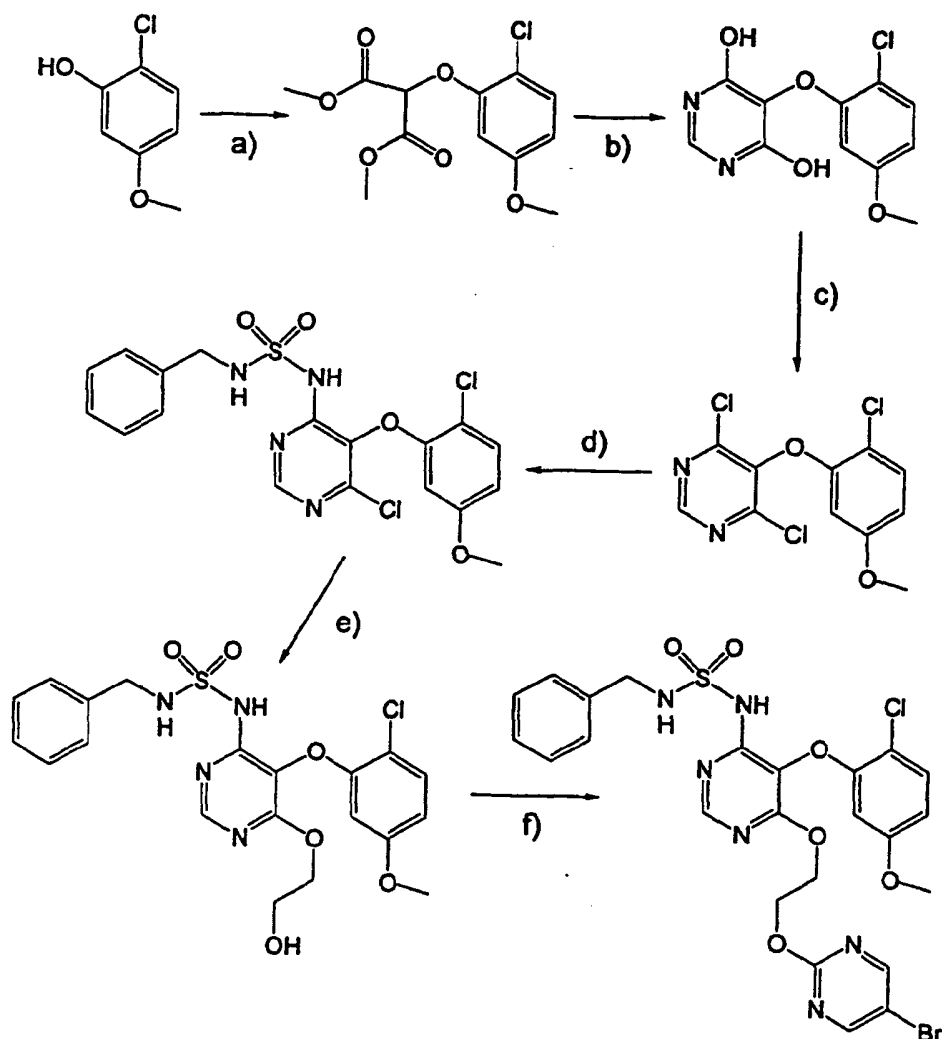


5 [6-alilóxi-5-(2-metóxi-fenóxi)-2-[2-(1 H-tetrazol-5-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (94 mg) foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 207d. LC-MS: $t_R = 4,96$; $[M+H]^+ = 588,70$.

Exemplo 210:



10 [5-(2-metóxi-fenóxi)-6-prop-2-ynilóxi-2-[2-(1 H-tetrazol-5-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (100 mg) foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 207d. LC-MS: $t_R = 4,77$; $[M+H]^+ = 486,51$.

Exemplo 211-212:

2-Cloro-5-metóxi-fenol foi preparado de acordo com procedimentos descritos na literatura [M. Julia, J. de Rosnay; *Chimie Therapeutique*, 1969, 4, pp. 334-343.]

- 5 a) 2-Cloro-5-metóxi-fenol foi reagido com dimetil malonato de cloro em acetona e carbonato de potássio de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 1b dando dimetil éster do ácido 2-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-malônico.
- 10 b) 5-(2-Cloro-5-metóxi-fenóxi)-pirimidina-4,6-diol foi preparado de dimetil éster do ácido 2-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-malônico e cloridreto de formamidina de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 1c.
- c) 4,6-Dicloro-5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-pirimidina foi

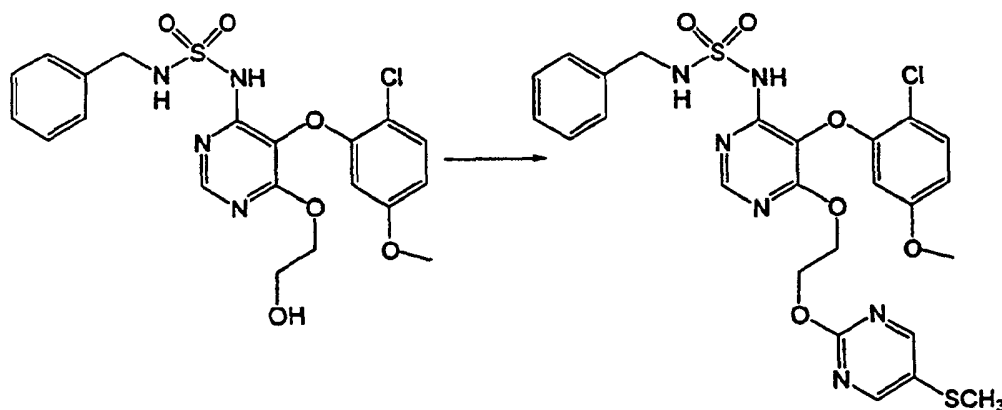
preparada de 5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-pirimidina-4,6-diol de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 3b. LC-MS: $t_R = 5,18$; $[M+H]^+ = 306,40$; RMN 1H ($CDCl_3$): 8,7 ppm (s, 1H); 7,4 ppm (d, 1H); 6,6 ppm (d, 1H); 6,02 ppm (s, 1H); 3,86 ppm (s, 3H).

5 d) [6-cloro-5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (0,7 g) foi preparada de 4,6-dicloro-5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-pirimidina (1 g) e sal de potássio de amida de ácido benzilsulfâmico (1,21 g) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 15. LC-MS: $t_R = 5,13$; $[M+H]^+ = 456,91$.

10 e) [5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-6-(2-hidróxi-etóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (0,6 g) (Exemplo 211) foi preparada de [6-cloro-5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (0,697 g) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3, 10 ou 13. LC-MS: $t_R = 4,50$; $[M+H]^+ = 481,12$.

15 f) [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (77 mg) (Exemplo 212) foi preparada de [5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-6-(2-hidróxi-etóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (120 mg) (Exemplo 211) e 5-bromo-2-cloropirimidina (100 mg) de acordo com o procedimento
20 descrito no Exemplo 14. LC-MS: $t_R = 5,29$; $[M+H]^+ = 639,04$.

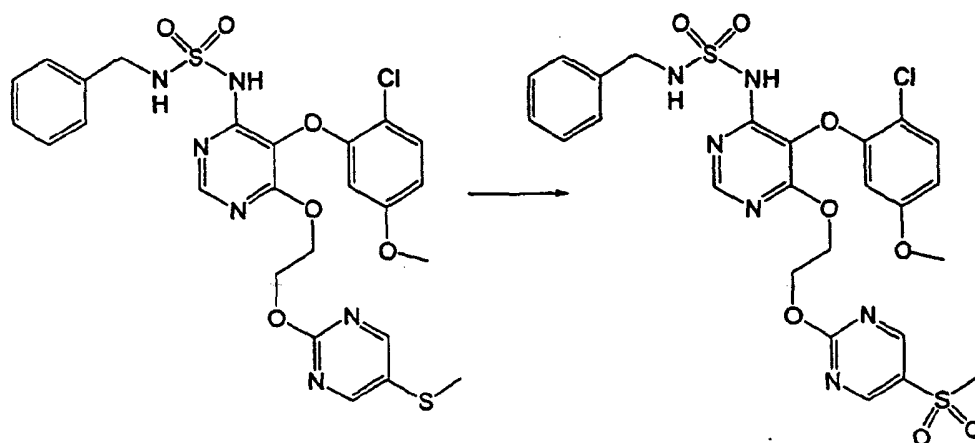
Exemplo 213:



[6-[2-(5-metilsulfanil-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-cloro-5-

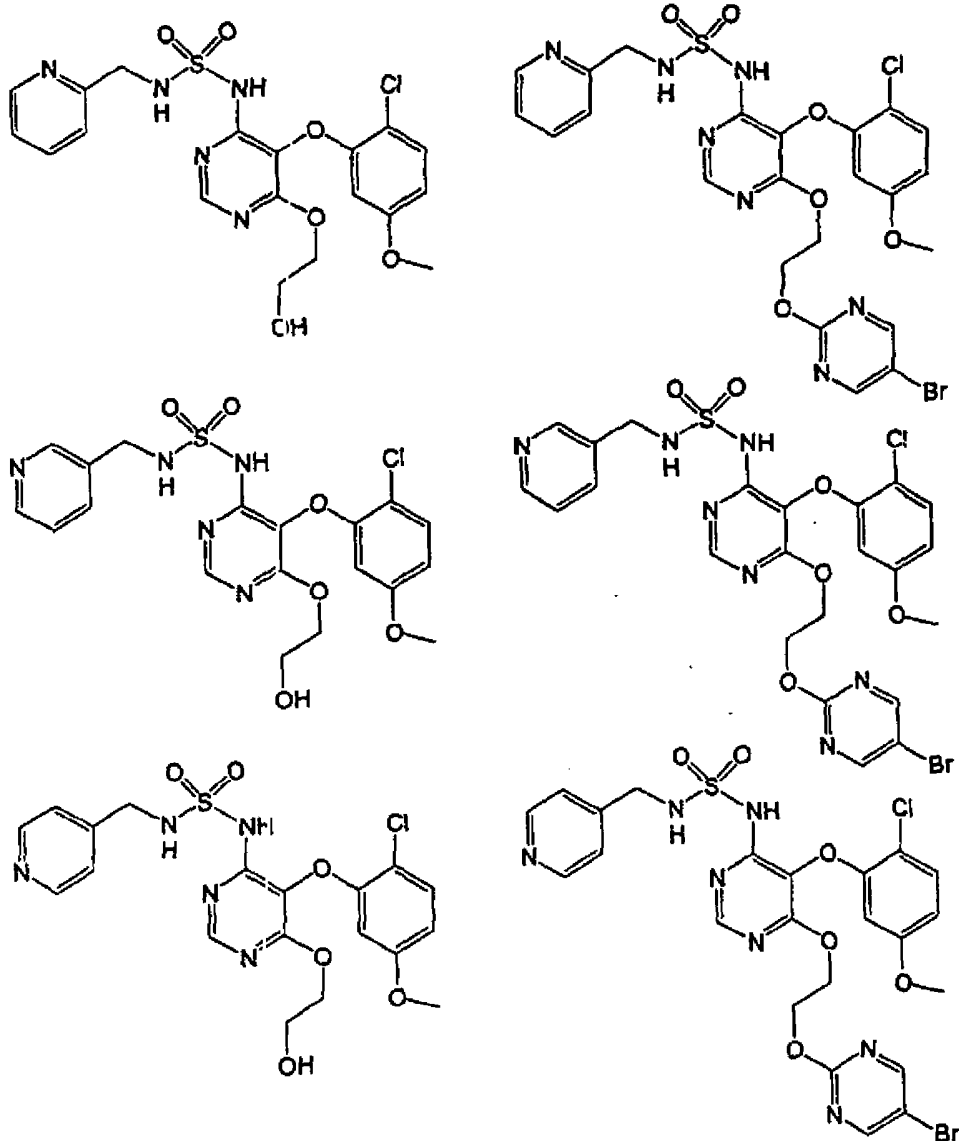
metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (138 mg) (Exemplo 213) foi preparada de [5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-6-(2-hidróxi-etóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (240 mg) (Exemplo 211) e 5-metilsulfanil-2-cloropirimidina (180 mg) de acordo com o
 5 procedimento descrito no Exemplo 14. LC-MS: $t_R = 5,22$; $[M+H]^+ = 606,75$.

Exemplo 214:



[5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-6-[2-(5-metanossulfonil-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (47 mg) (Exemplo 214) foi preparada por meio de oxidação de [6-[2-(5-metilsulfanil-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-cloro-5-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico (80 mg) (Exemplo 213) com ácido peracético de acordo com procedimentos gerais descritos na literatura. LC-MS: $t_R = 4,72$; $[M-H]^+ = 635,05$.
 10

De acordo com os procedimentos descritos para a preparação dos Exemplos 211-214, é possível preparar os seguintes compostos:
 15



A preparação de compostos por meio dos procedimentos descritos acima não se limita às moléculas ilustradas esquematicamente. Variações adicionais, especialmente na parte sulfamida e na cadeia lateral na posição 6 do anel pirimidina do núcleo da molécula, podem ser obtidas pela mesma via.

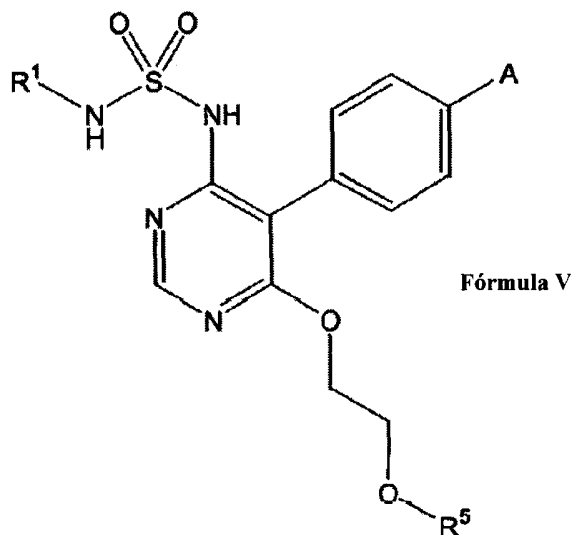
5

Exemplo 215:

Utilizando-se métodos descritos nos Exemplos acima e nos Esquemas de 1 a 4 e nas referências indicadas, é possível preparar os compostos revelados na Tabela a):

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pelo fato de que é da fórmula V:



em que

5 R¹ representa arila, arila-alquila, heteroarila, heteroarila-alquila, cicloalquila, cicloalquila-alquila, heterociclila, heterociclila-alquila, alquila, ou hidrogênio;

10 A representa hidrogênio, metila, etila, cloro, bromo, flúor, trifluorometila ou metóxi;

 R⁵ representa heteroarila;

em que:

- alquila significa um alquila com 1 a 7 átomos de carbono;
- 15 • alcóxi significa um alcóxi com 1 a 7 átomos de carbono;
- alquenila significa um alquenila com 2 a 7 átomos de carbono;
- alquenileno significa um alquenileno 20 com 2 a 7 átomos de carbono;
- alquinila significa um alquinila com 2

a 7 átomos de carbono;

- cicloalquila significa um anel de hidrocarboneto cíclico saturado com 3 a 7 átomos de carbono;

5 • arila significa um anel aromático mono-
di-, ou tri-substituído ou não substituído com 6 a 10
átomos de carbono que pode ser substituído com halogênio,
hidróxi, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi,
alquencilóxi, alquinil-alquilóxi, alquencileno, alquencilóxi
10 ou alquilendióxi formando com o anel de fenila um anel de 5
ou 6 membros, hidroxialquila, hidroxialquenila, hidroxial-
alquila-alquinila, alquiloxi-alquila, alquiloxi-alquiloxi,
trifluorometila, trifluorometóxi, cicloalquila, hidroxial-
cicloalquila, heterociclila ou heteroarila;

15 • heteroarila significa um anel aromático
de 6 membros contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, um anel
aromático de 6 membros fundido com benzo contendo 1 a 3
átomos de nitrogênio, um anel aromático de 5 membros
contendo 1 átomo de oxigênio ou de nitrogênio ou de
20 enxofre, um anel aromático de 5 membros fundido com benzo
contendo 1 átomo de oxigênio ou de nitrogênio ou de
enxofre, um anel aromático de 5 membros contendo 1 átomo de
oxigênio e de nitrogênio ou um derivado fundido com benzo
do mesmo, um anel aromático de 5 membros contendo 1 átomo
25 de enxofre e de nitrogênio ou um derivado fundido com benzo
do mesmo, um anel aromático de 5 membros contendo 2 átomos
de nitrogênio ou um derivado fundido com benzo do mesmo, um
anel aromático de 5 membros contendo 3 átomos de nitrogênio
ou derivados fundidos com benzo do mesmo, ou um anel
30 tetrazolila, sendo que tal anel pode ser substituído com
alquila, alquenila, amino, amino-alquila, halogênio,
hidróxi, alcóxi, trifluorometóxi, trifluorometila,

carboxila, carboxamidila, tioamidila, amidinila, alcóxi-carbonila, ciano, hidroxil-alquila, alquila-oxi-alquila ou anel heterociclila; e

• heterociclila significa um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros saturado ou insaturado (mas não aromático) contendo 1 ou 2 átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre que podem ser os mesmos ou diferentes, cujo anel pode ser adequadamente substituído com alquila ou alcóxi;

ou um enantiômero ou diaestereômero opticamente puro, uma mistura de enantiômeros ou diaestereômeros, um racemato diastereomérico, uma mistura de racematos diastereoméricos, uma forma meso ou um sal farmacologicamente aceitável de um composto da fórmula V.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado dentre o seguinte:

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(2-metóxi-fenóxi)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido furan-2-il-metilsulfâmico;

[5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropilmetilsulfâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropilmetilsulfâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-p-tolil-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropilmetilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;

5 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-bromo-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido benzilsulfâmico;

[6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-2-il-metilsulfâmico;

10 [6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-5-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-amida de ácido tiofen-2-il-metilsulfâmico;

[5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;
15 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado dentre o seguinte:

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-2-il-metilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-2-il-metilsulfâmico;

25 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-3-il-metilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-3-il-metilsulfâmico;

30 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-4-il-metilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-4-il-metilsulfâmico;

5 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-2-il-metilsulfâmico;

[5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-2-il-metilsulfâmico;

10 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-3-il-metilsulfâmico;

15 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-3-il-metilsulfâmico;

[5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-4-il-metilsulfâmico;

20 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido piridin-4-il-metilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro benzilsulfâmico;

25 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro benzilsulfâmico;

30 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro benzilsulfâmico;

[5-(4-cloro-fenil)-8-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro benzilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-8-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropilsulfâmico;

5 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-8-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido tiofen-2-il-metilsulfâmico;

10 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido tiofen-2-il-metilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metilsulfanil-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido furano-2-il-metilsulfâmico;

15 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido furan-2-il-metilsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido furan-2-il-metilsulfâmico;

20 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido metilsulfâmico;

25 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido metilsulfâmico;

[5-(4-cloro-fenil)-8-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido metilsulfâmico;

30 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido metilsulfâmico;

- [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;
- [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;
- 5 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido etilsulfâmico;
- [5-(4-bromo-fenil)-8-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido propilsulfâmico;
- 10 [5-(4-bromo-fenil)-8-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido propilsulfâmico;
- [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido propilsulfâmico;
- 15 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido propilsulfâmico;
- [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido butilsulfâmico;
- 20 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido butilsulfâmico;
- [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido butilsulfâmico;
- 25 [5-(4-cloro-fenil)-8-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido butilsulfâmico;
- [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido butilsulfâmico;
- 30 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopropililsulfâmico;

[5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopentilsulfâmico;

5 [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopentilsulfâmico;

[5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopentilsulfâmico;

10 [5-(4-cloro-fenil)-6-[2-(5-metóxi-pirimidin-2-ilóxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida de ácido ciclopentilsulfâmico;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

4. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo
15 fato de conter um composto de fórmula V conforme definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com excipientes inorgânicos e/ou orgânicos.

5. Uso de um composto conforme qualquer uma das
20 reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de ser para a produção de um medicamento planejado para o tratamento de distúrbios associados com um papel da endotelina, especialmente distúrbios circulatórios, como hipertensão, isquemia, vasoespasma e angina pectoris, hiperlipidemia,
25 distúrbios proliferativos, como câncer, enxaqueca e distúrbios inflamatórios.

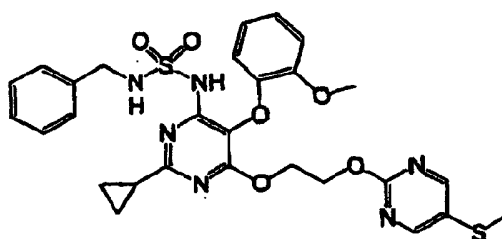
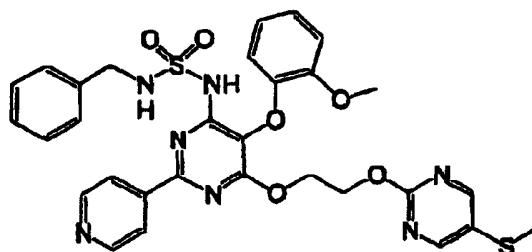
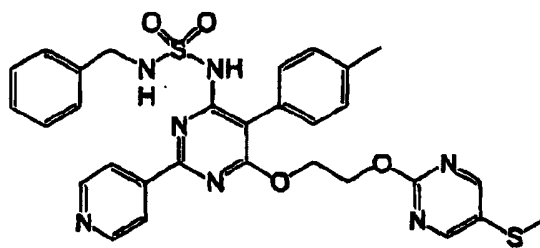
6. Uso de um composto conforme qualquer uma das
reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de ser para a produção de um medicamento planejado para o tratamento de
30 distúrbios associados com um papel da endotelina, e requer o bloqueio de ambos os receptores ET_A e ET_B.

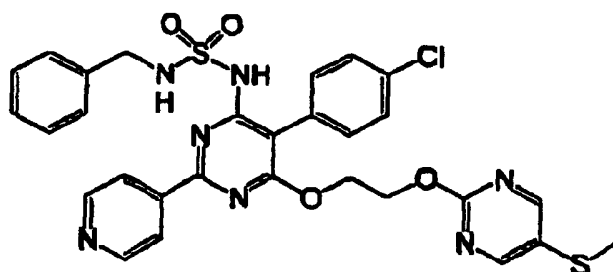
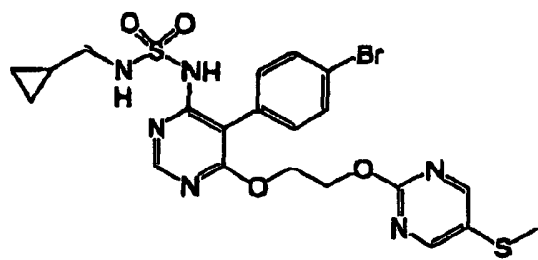
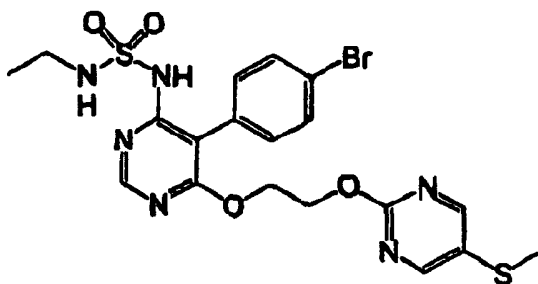
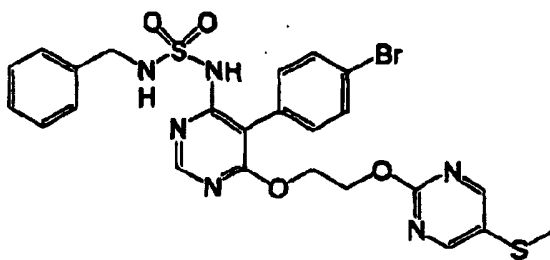
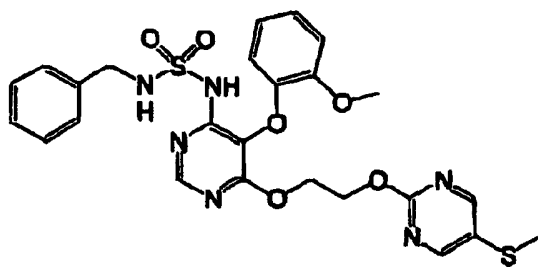
7. Uso de um composto conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de ser para a

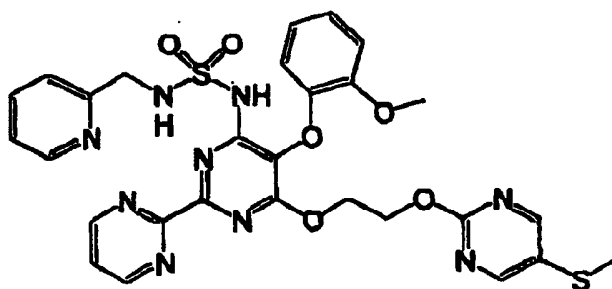
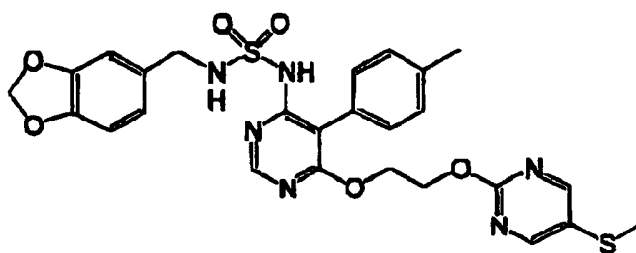
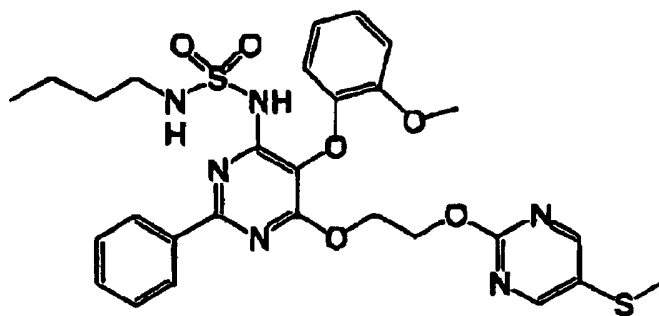
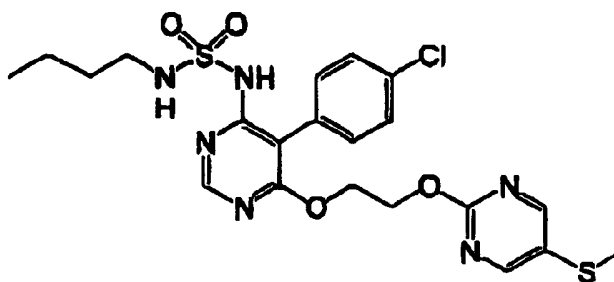
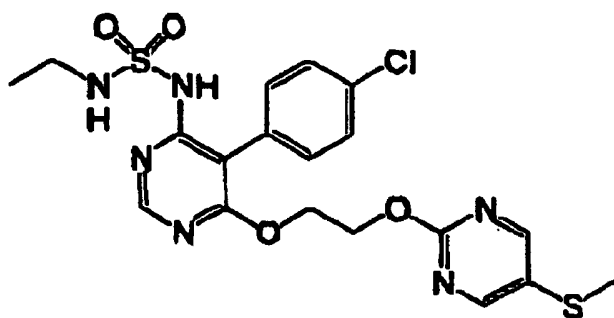
produção de um medicamento planejado para o tratamento de distúrbios associados com um papel da endotelina, e requer o bloqueio seletivo do receptor ET_A para o tratamento.

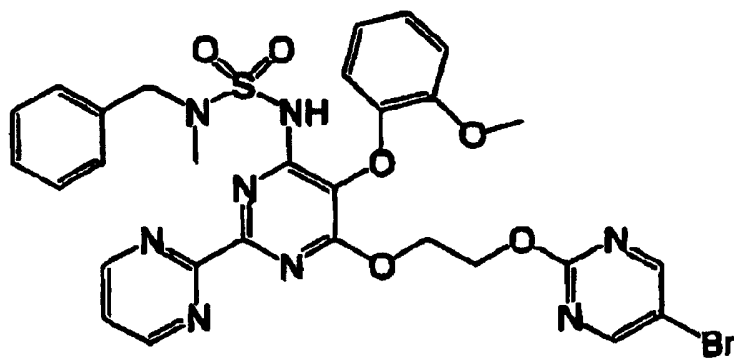
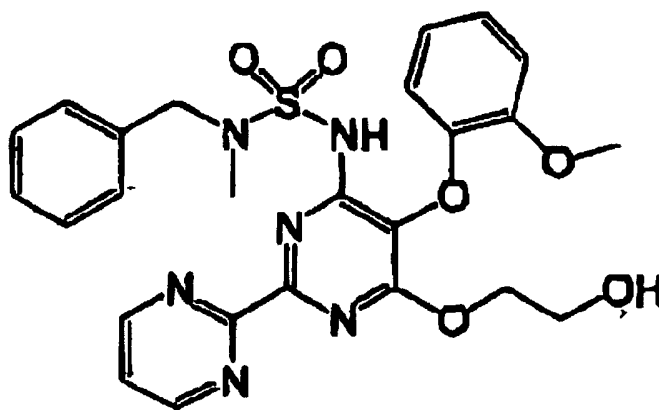
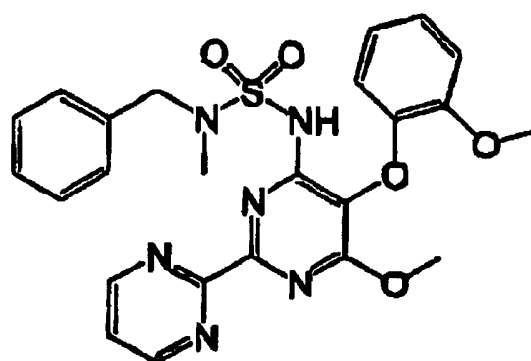
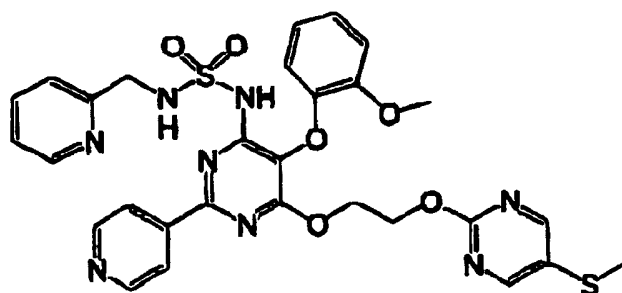
8. Uso de um composto conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de ser para a produção de um medicamento planejado para o tratamento de distúrbios associados com um papel da endotelina, e requer o bloqueio seletivo do receptor ET_B para o tratamento.

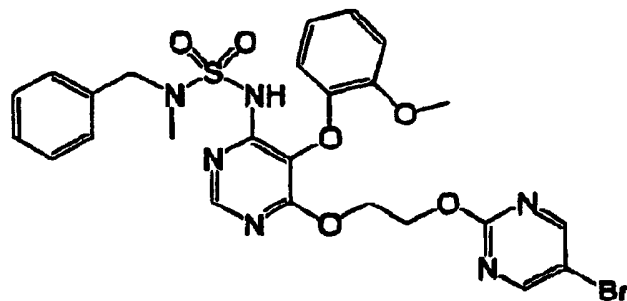
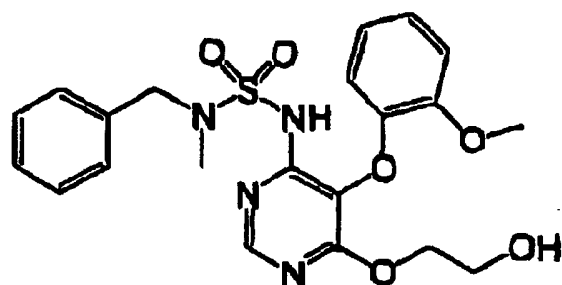
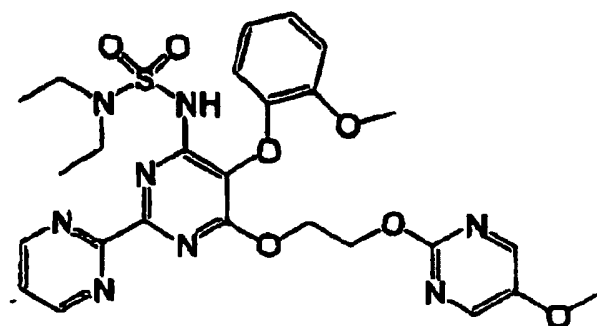
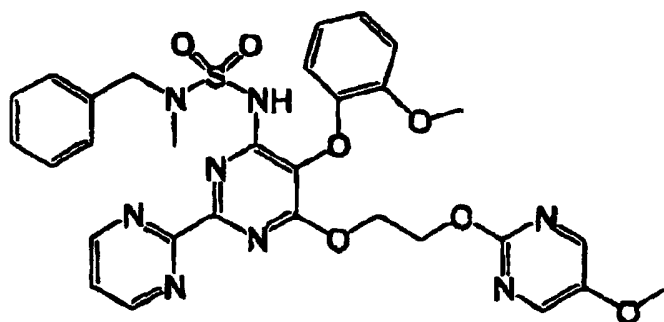
9. Composto selecionado dentre os compostos tendo as seguintes estruturas:

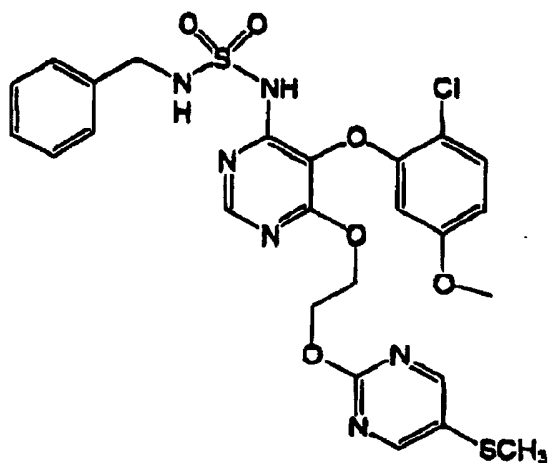
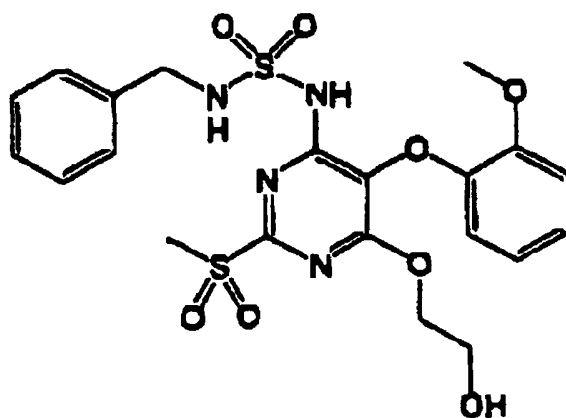
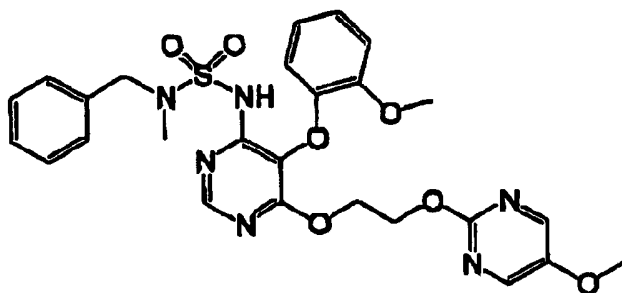


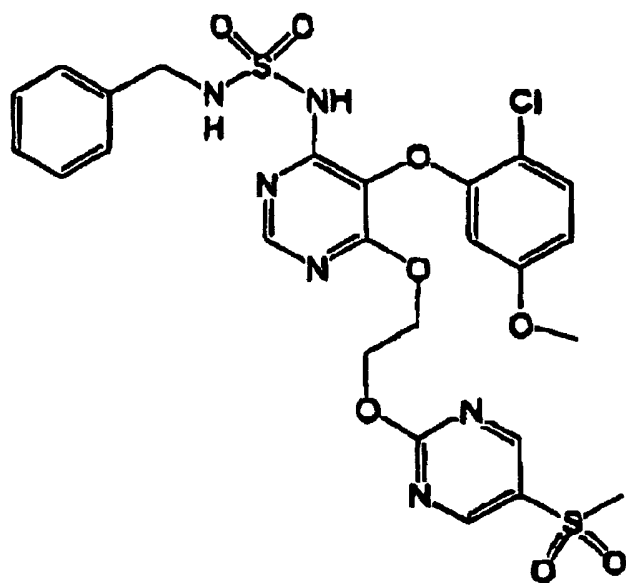












RESUMO

**COMPOSTO DE SULFAMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O
MESMO E SEU USO COMO MEDICAMENTO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE
ENDOTELINA**

5 A invenção refere-se a sulfamidas inéditas de
fórmula geral (I) e a seu uso como ingredientes ativos na
preparação de composições farmacêuticas. A invenção refere-
se também a aspectos relacionados incluindo processos para
a preparação dos compostos, composições farmacêuticas
10 contendo um ou mais daqueles compostos e, especialmente,
seu uso como antagonistas de receptor de endotelina.