



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

(11) PI 0108841-6 B1

(22) Data do Depósito: 26/02/2001

(45) Data de Concessão: 02/08/2016



(54) Título: DERIVADO DE PIRIMIDINA, PROCESSO PARA PREPARAR O MESMO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 239/48; C07D 401/12; C07D 417/12; C07D 413/12; A61K 31/505; A61K 31/506

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2000 GB 0004888.4

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): ELIZABETH JANET PEASE, GLORIA ANNE BREAUULT, JEFFREY JAMES MORRIS

“DERIVADO DE PIRIMIDINA, PROCESSO PARA PREPARAR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A invenção diz respeito a derivados de pirimidina ou a seus sais ou ésteres hidrolisáveis *in vivo* farmacêuticamente aceitáveis, que possui
5 atividade inibidora do ciclo celular e são conseqüentemente úteis quanto a sua atividade anti-proliferação celular (tal como anticâncer) e são portanto úteis nos métodos de tratamento de um animal de sangue quente, tal como o homem. A invenção também diz respeito a processos para a fabricação dos ditos derivados de pirimidina, às composições farmacêuticas que as
10 contenham e ao seu uso na fabricação de medicamentos ou ao uso na produção de um efeito anti-proliferação celular em um animal de sangue quente tal como o homem.

Uma família de proteínas intracelulares chamadas ciclinas desempenham um papel central no ciclo celular. A síntese e a degradação de
15 ciclinas são firmemente controladas tal que o seu nível de expressão flutue durante o ciclo celular. As ciclinas ligam-se às serina/treonina quinases dependentes de ciclina (CDKs) e esta associação é essencial para a atividade de CDK (tal como CDK1, CDK2, CDK4 e/ou CDK6) dentro da célula. Embora os detalhes precisos de como cada um destes fatores combinam para
20 regular a atividade de CDK é fracamente entendido, o equilíbrio entre os dois ditam se a célula progredirá ou não através do ciclo celular.

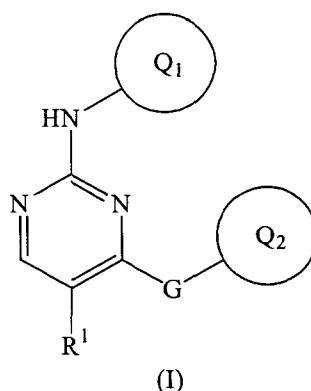
A convergência recente da pesquisa do gene supressor de oncogene e tumor identificou a regulação da entrada no ciclo celular como um outro ponto de controle da mitogênese em tumores. Além disso, as CDKs
25 parecem estar à jusante de vários caminhos de sinalização de oncogene. A desregulação da atividade de CDK pela supra regulação das ciclinas e/ou

pela supressão de inibidores endógenos parece ser um eixo importante entre os caminhos de sinalização mitogênica e da proliferação de células de tumor.

Conseqüentemente foi reconhecido que um inibidor das quinases do ciclo celular, particularmente os inibidores de CDK2, CDK4 e/ou CDK6 (que operam na fase S, G1-S e fase G1-S, respectivamente) devem ser de valor como um inibidor seletivo da proliferação celular, tal como o desenvolvimento de células cancerosas de mamífero.

A presente invenção está fundamentada na verificação de que certos compostos de 2,4-pirimidina surpreendentemente inibem os efeitos das quinases do ciclo celular apresentando seletividade para CDK2, CDK4 e CDK6, e assim possuem propriedades anti-proliferação celular. Tais propriedades são supostas serem de valor no tratamento de estados de doença associados com os ciclos celulares e a proliferação de célula aberrantes tais como cânceres (tumores sólidos e leucemias), distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doença óssea e doenças oculares com proliferação de vaso retinal.

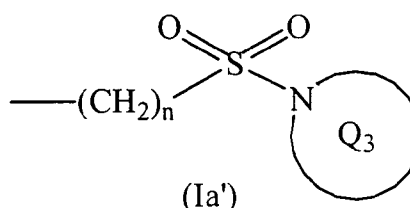
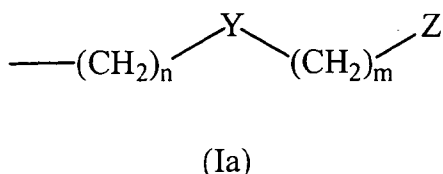
De acordo com a invenção é fornecido um derivado de pirimidina da fórmula (I):



em que:

Q_1 e Q_2 são independentemente selecionados de arila ou heteroarila ligada a carbono; e um de Q_1 e Q_2 ou tanto Q_1 quanto Q_2 é

substituído em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), N,N-di-(alquil C₁₋₄)sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), alquil C₁₋₄ sulfonila (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi)
 5 ou um substituinte da fórmula (Ia) ou (Ia'):



em que:

Y é -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH- ou -S(O)₂-;

Z é R^aO-, R^bR^cN-, R^dS-, R^eR^fNNR^g-, cicloalquila C₃₋₈, fenila ou um grupo heterocíclico; em que a dita fenila, cicloalquila C₃₋₈ ou grupo
 10 heterocíclico são opcionalmente substituído em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^h; e em que se o dito grupo heterocíclico contém uma porção -NH- tal nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de Rⁱ;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f e R^g são independentemente selecionados
 15 de hidrogênio, alquila C₁₋₄, alquenila C₂₋₄, fenila, grupo heterocíclico e cicloalquila C₃₋₈; em que os ditos alquila C₁₋₄, alquenila C₂₋₄ e cicloalquila C₃₋₈ são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de R^j;

n é 0 ou 1;

m é 1, 2 ou 3, além disso m pode ser 0 quando Z é cicloalquila
 20 C₃₋₈, fenila ou um grupo heterocíclico;

Q₃ é um heterociclo ligado a nitrogênio; em que o dito heterociclo é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^k; e em que se o dito grupo heterocíclico contém uma porção -NH- tal nitrogênio pode ser opcionalmente substituído
 25 por um grupo selecionado de R^m

G é -O-, -S- ou -NR²-;

R^2 é selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-6} , alquenila C_{3-6} e alquinila C_{3-6} ; em que os ditos alquila C_{1-6} , alquenila C_{3-6} e alquinila C_{3-6} são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de R^n ;

R^1 é selecionado de hidrogênio, halo, hidróxi, nitro, amino, N-(alquil C_{1-3})amino, N,N-di-(alquil C_{1-3})amino, ciano, trifluorometila, triclорometila, alquila C_{1-3} [opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de halo, ciano, amino, N-(alquil C_{1-3}) amino, N,N-di-(alquil C_{1-3})amino, hidróxi e trifluorometila], alquenila C_{3-5} [opcionalmente substituído por até três substituintes halo ou por um substituinte de trifluorometila], alquinila C_{3-5} , alcóxi C_{1-3} , mercapto, alquila C_{1-3} sulfanila, carbóxi e alcóxi C_{1-3} carbonila;

Q_1 é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um a quatro substituintes independentemente selecionados de halo, mercapto, nitro, formila, formamido, carbóxi, ciano, amino, ureído, carbamoíla, alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} [em que os ditos alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de R^0], alcanóila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, grupo heterocíclico, alquila C_{1-4} $S(O)_a$ em que a é 0 ou 1 [opcionalmente substituído por hidróxi], N'-(alquil C_{1-4})ureído, N',N'-di-(alquil C_{1-4})-ureído, N'-(alquil C_{1-4})-N-(alquil C_{1-4})ureído, N',N'-di-(alquil C_{1-4})-N-(alquil C_{1-4})ureído, N-alquil C_{1-4} amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})amino, N-alquil C_{1-4} carbamoíla, N,N-di-(alquil C_{1-4}) carbamoíla e alcanóila C_{1-4} amino;

e também independentemente ou além dos substituintes acima, Q_1 pode ser opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de arila, cicloalquila C_{3-8} e um grupo heterocíclico; em que os ditos arila, cicloalquila C_{3-8} ou grupo heterocíclico podem ser opcionalmente substituídos em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^p ; e em que se o dito grupo heterocíclico contém uma porção -NH- tal nitrogênio pode ser opcionalmente substituído

por um grupo selecionado de R^q ;

e também independentemente ou além dos substituintes acima, Q_1 pode ser opcionalmente substituído por um alcóxi C_{1-4} ou por um substituinte hidróxi;

- 5 Q_2 é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um a quatro substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi, mercapto, nitro, formila, formamido, carbóxi, ciano, amino, ureído, carbamoíla, alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} , alcóxi C_{1-4} [em que os ditos alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} , alcóxi C_{1-4} são opcionalmente
- 10 substituídos por um ou mais grupos selecionados de R^r], alcanoíla C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, grupo heterocíclico, alquila C_{1-4} $S(O)_a$ em que a é 0 ou 1 [opcionalmente substituído por hidróxi], N' -(alquil C_{1-4})ureído, N',N' -di-(alquil C_{1-4})ureído, N' -(alquil C_{1-4})- N -(alquil C_{1-4})ureído, N',N' -di-(alquil C_{1-4})- N -(alquil C_{1-4})ureído, N -alquil C_{1-4} amino, N,N -di-(alquil C_{1-4})amino,
- 15 N -alquil C_{1-4} carbamoíla, N,N -di-(alquil C_{1-4}) carbamoíla, alquenilóxi C_{2-4} , alquiniolóxi C_{2-4} e alcanoilamino C_{1-4} ;

- e também independentemente ou além dos substituintes acima, Q_2 pode ser opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionado de arila, cicloalquila C_{3-8} ou um grupo
- 20 heterocíclico; em que os ditos arila, cicloalquila C_{3-8} ou grupo heterocíclico podem ser opcionalmente substituídos em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^s ; e em que se o dito grupo heterocíclico contém uma porção $-NH-$ tal nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^t ;

- 25 R^j , R^n , R^o e R^r são independentemente selecionados de hidróxi, halo, amino, ciano, formila, formamido, carbóxi, nitro, mercapto, carbamoíla, sulfamoíla, N -alquil C_{1-4} amino, N,N -di(alquil C_{1-4})amino, alcanoíla C_{1-4} , alcanoiolóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} carbonila, N -alquil C_{1-4} carbamoíla, N,N -di-(alquil C_{1-4}) carbamoíla, alcanoíla C_{1-4} amino, alquila C_{1-4}

S(O)_a em que a é de 0 a 2, alquil C₁₋₄ sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄)₂ sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄) carbamoíla, N-(alquil C₁₋₄)₂ carbamoíla, fenila, feniltio, fenóxi, cicloalquila C₃₋₈ e um grupo heterocíclico; em que os ditos fenila, feniltio, fenóxi, cicloalquila C₃₋₈ ou grupo heterocíclico podem ser opcionalmente substituídos em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^u; e em que se o dito grupo heterocíclico contém uma porção -NH- tal nitrogênio pode ser opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^v;

R^h, R^k, R^p, R^s e R^u são independentemente selecionados de hidróxi, halo, amino, ciano, formila, formamido, carbóxi, nitro, mercapto, carbamoíla, sulfamoíla, alquila C₁₋₄ [opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halo, ciano, amino, N-alquil C₁₋₄ amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)amino ou hidróxi], alquenila C₂₋₄ [opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halo], alquinila C₂₋₄, N-alquil C₁₋₄ amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)amino, alcanoíla C₁₋₄, alcanoilóxi C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ [opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halo], alcóxi C₁₋₄ carbonila, N-alquil C₁₋₄ carbamoíla, N,N-di-(alquil C₁₋₄) carbamoíla, alcanoíla C₁₋₄ amino, alquila C₁₋₄ S(O)_a em que a é de 0 a 2, alquil C₁₋₄ sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄)₂ sulfamoíla, fenila, cicloalquila C₃₋₈ e um grupo heterocíclico; e

Rⁱ, R^q, R^t e R^v são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, alcanoíla C₁₋₄, alquila C₁₋₄ sulfonila, alcóxi C₁₋₄ carbonila, carbamoíla, N-(alquil C₁₋₄) carbamoíla, N,N-(alquil C₁₋₄) carbamoíla, benzila, benziloxicarbonila, benzoíla e fenilsulfonila; ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacêuticamente aceitáveis.

“Arila” é um anel de carbono completa ou parcialmente insaturado, mono ou bicíclico que contém de 4 a 12 átomos. Preferivelmente “arila” é um anel monocíclico contendo 5 ou 6 átomos ou um anel bicíclico contendo 9 ou 10 átomos. Mais preferivelmente “arila” é fenila, naftila,

tetralinila ou indanila. Particularmente “arila” é fenila, naftila ou indanila. Mais particularmente “arila” é fenila.

Um “heteroarila ligada a carbono” é um anel monocíclico de 5 ou 6 membros ou anel bicíclico 9 ou 10 membros completamente insaturados dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Este anel é ligado por intermédio de um átomo de carbono ao -NH- (para Q₁) ou G (para Q₂). Preferivelmente “heteroarila ligada a carbono” é furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, furazanila, triazolila, tiadiazolila, piridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, triazinila, indolila, quinolila ou benzimidazolila. Mais preferivelmente “heteroarila ligada a carbono” é piridila, tiazolila ou pirazolila. Particularmente “heteroarila ligada a carbono” é piridila.

Um “grupo heterocíclico” é um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado contendo de 4 a 12 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode ser, a menos que de outro modo especificado, ligado a carbono ou nitrogênio, em que um grupo -CH₂- pode ser opcionalmente substituído por um -C(O)-, e um átomo de enxofre do anel pode ser opcionalmente oxidado para formar óxido(s) de S. Preferivelmente um “grupo heterocíclico” é pirrolidinila, morfolino, piperidila, piridila, piranila, pirrolila, isotiazolila, indolila, quinolila, tienila, furila, 1,3-benzodioxolila, tiadiazolila, piperazinila, isoxazolila, tiazolila, tiazolidinila, pirrolidinila, tiomorfolino, pirazolila, pirrolinila, homopiperazinila, tetraidropiranila, imidazolila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, isoxazolila, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, imidazo[1,2-a]piridina ou 3-aza-8-oxabicyclo[3,2,1]hexano. Mais preferivelmente um “grupo heterocíclico” é pirrolidinila, morfolino, piperidila, isoxazolila, tiadiazolila, tiazolila, piridila, indolila, tienila, furila, piperazinila, tiomorfolino, pirazolila, imidazolila, 2-pirrolidona, imidazo[1,2-a]piridina ou 3-aza-8-oxabicyclo[3,2,1]hexano.

Particularmente um “grupo heterocíclico” é morfolino, isoxazolila, tiadiazolila, tiazolila ou piridila.

Um “heterociclo ligado a nitrogênio” é um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou completamente insaturado contendo de 4 a 12 átomos, um átomo do qual é um átomo de nitrogênio (ligado para formar uma amida como mostrado) e os outros átomos são todos átomos de carbono ou são átomos de carbono e de 1 a 3 heteroátomos escolhidos de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, em que um grupo $-\text{CH}_2-$ pode ser opcionalmente substituído por um $-\text{C}(\text{O})-$ e um átomo de enxofre do anel pode ser opcionalmente oxidado para formar os óxidos de S. Será avaliado que na formação desta ligação de nitrogênio, o átomo de nitrogênio não é quaternizado, isto é, um composto neutro é formado. Preferivelmente “heterociclo ligado a nitrogênio” é pirrol-1-ila, pirrolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, imidazol-1-ila, imidazolin-1-ila, imidazolidin-1-ila, pirazol-1-ila, pirazolin-1-ila, pirazolidin-1-ila, triazol-1-ila, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, morfolino, tiomorfolino, indol-1-ila, indolidin-1-ila ou benzimidazol-1-ila. Mais preferivelmente “heterociclo ligado a nitrogênio” é piperidin-1-ila.

Neste relatório descritivo o termo “alquila” inclui grupos alquila tanto de cadeia reta quanto ramificada mas referências a grupos alquila individuais tais como “propila” são específicos apenas para a versão de cadeia reta. Uma convenção análoga aplica-se a outros termos genéricos. “Halo” é flúor, cloro, bromo e iodo.

Os exemplos de alquenila C_{2-4} são vinila e alila; os exemplos de alquenila C_{2-6} são alquenila C_{3-5} , vinila e alila; os exemplos de alquenila C_{2-6} são alquinila C_{3-5} e alila; um exemplo de alquinila C_{3-6} é propin-2-ila; os exemplos de alquinila C_{2-4} são etinila e propin-2-ila; os exemplos de alquinila C_{2-6} são etinila e propin-2-ila; os exemplos de alcanoíla C_{1-4} são acetila e propionila; os exemplos de alcóxi C_{1-4} carbonila são alcóxi C_{1-3} carbonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila e terc-butoxicarbonila; os

exemplos de alquilenos C_{1-4} são metileno, etileno e propileno; os exemplos de alquila C_{1-4} são alquila C_{1-3} , metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla e terc-butyla; os exemplos de alquila C_{1-6} são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla e 3-metilbutyla; os

5 exemplos de alcóxi C_{1-4} são alcóxi C_{1-3} , metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e butóxi; um exemplo de alquenilóxi C_{2-4} é alilóxi; um exemplo de alquinilóxi C_{2-4} é propinilóxi; os exemplos de alquila C_{1-4} $S(O)_a$ em que a é 0 ou 1 são alquil C_{1-3} sulfanila, metiltio, etiltio, propiltio, metilsulfinila, etilsulfinila e propilsulfinila; os exemplos de alquila C_{1-4} $S(O)_a$ em que a é de 0 a 2 são

10 metiltio, etiltio, propiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, propilsulfinila, mesila, etilsulfonila e propilsulfonila; os exemplos de alquil C_{1-4} sulfonila são mesila e etilsulfonila; os exemplos de N-alquil C_{1-4} carbamoíla são N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla e N-propilcarbamoíla; os exemplos de N,N-di-(alquil C_{1-4})-carbamoíla são N,N-dimetilcarbamoíla, N-etil-N-metilcarbamoíla e N,N-dietilcarbamoíla; os exemplos de N-alquil C_{1-4} amino

15 são N-(alquil C_{1-3})amino, metilamino, etilamino e propilamino; os exemplos de N,N-di-(alquil C_{1-4})amino são N,N-di-(alquil C_{1-3})amino, dimetilamino, N-etil-N-metilamino, dietilamino, N-metil-N-propilamino e dipropilamino; os exemplos de alcanoíla C_{1-4} amino são acetamido, propionamido e butiramido;

20 os exemplos de cicloalquila C_{3-8} são ciclopropila, ciclopentila e cicloexila; os exemplos de alcanoíla C_{1-4} são acetila e propionila; os exemplos de alcanoilóxi C_{1-4} são acetilóxi e propionilóxi; os exemplos de N'-(alquil C_{1-4})ureído são N-metilureído e N-etilureído; os exemplos de N',N'-di-(alquil C_{1-4})ureído são N',N'-dimetilureído, N',N'-diisopropilureído e N'-metil-N'-propilureído; os exemplos de N'-(alquil C_{1-4})-N-(alquil C_{1-4})ureído são N'-metil-N-etilureído e N'-metil-N-metilureído; os exemplos de N',N'-di-(alquil C_{1-4})-N-(alquil C_{1-4})ureído são N',N'-dimetil-N-etilureído e N'-metil-N'-propil-N-butilureído; os exemplos de N-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla são N-metilsulfamoíla e N-isopropilsulfamoíla; os exemplos de N,N-di-(alquil C_{1-4})

25

4)sulfamoíla são N-metil-N-etilsulfamoíla e N,N-dipropilsulfamoíla; e os exemplos de alquil C₁₋₄ sulfonilamino são mesilamino, etilsulfonilamino e propilsulfonilamino.

Um sal farmacêuticamente aceitável adequado de um derivado de pirimidina da invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um derivado de pirimidina da invenção que seja suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico ou maleico. Além disso, um sal adequado farmacêuticamente aceitável de um derivado de pirimidina da invenção que seja suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo um sal de sódio ou de potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo um sal de cálcio ou de magnésio, um sal de amônio ou um sal com uma base orgânica que produz um cátion fisiologicamente aceitável, por exemplo um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados na forma de um pró medicamento que é quebrado no corpo humano ou animal para dar um composto da fórmula (I). Os exemplos de pró medicamentos incluem os ésteres hidrolisáveis *in vivo* de um composto da fórmula (I).

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) contendo grupo carbóxi ou hidróxi é, por exemplo, um éster farmacêuticamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool precursor. Os ésteres farmacêuticamente aceitáveis adequados para carboxila incluem os ésteres alcóxi C₁₋₆ metílicos por exemplo metoximetila, ésteres alcanoíla C₁₋₆ oximetílicos por exemplo pivaloioximetila, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcóxi C₃₋₈ carboniloxialquila C₁₋₆ por exemplo 1-cicloexilcarboniloxietila; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos por exemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onil-metila; e

ésteres alcóxi C₁₋₆ carboniloxietílicos por exemplo 1-metoxicarboniloxietila e podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção.

Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da fórmula (I) contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos tais como ésteres de fosfato e éteres α -aciloxialquílicos e compostos relacionados que como um resultado da hidrólise *in vivo* da quebra do éster para dar o grupo precursor hidróxi. Os exemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropionilóxi-metóxi. Uma seleção de éster hidrolisável *in vivo* que forma grupos para hidróxi incluem alcanoíla, benzoíla, fenilacetila e benzoíla e fenilacetila substituídos, alcoxicarbonila (para dar ésteres de carbonato de alquila), dialquilcarbamoíla e N-(dialquilaminoetil)-N-alquil-carbamoíla (para dar carbamatos), dialquilaminoacetila e carboxiacetila. Os exemplos de substituintes em benzoíla incluem morfolino e piperazino ligados a partir de um átomo de nitrogênio do anel por intermédio de um grupo metileno à posição 3 ou 4 do anel de benzoíla.

Alguns dos compostos da fórmula (I) podem ter centros quirais e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z), e deve ser entendido que a invenção abrange todos de tais isômeros ópticos, diastereoisômeros e isômeros geométricos que possuam atividade inibidora de CDK.

A invenção diz respeito a qualquer e a todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) que possuam atividade inibidora de CDK.

Também deve ser entendido que certos compostos da fórmula (I) podem existir nas formas solvatadas bem como nas não solvatadas tais como, por exemplo, as formas hidratadas. Deve ser entendido que a invenção abrange todas de tais formas solvatadas que possuam atividade inibidora de CDK.

Os compostos particularmente preferidos da invenção compreendem um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitáveis, em que R^1 , Q_1 , Q_2 , e G tem qualquer um dos significados anteriormente definidos ou qualquer um dos seguintes valores. Tais valores podem ser usados onde apropriados com qualquer uma das definições, reivindicações ou formas de realização definidas anteriormente ou a seguir.

Preferivelmente Q_1 e Q_2 são independentemente selecionados de fenila e piridila.

10 Preferivelmente Q_1 é fenila.

Preferivelmente Q_2 é fenila ou piridila.

Preferivelmente Q_1 é fenila e Q_2 é selecionado de fenila ou piridila.

Mais preferivelmente Q_1 e Q_2 são fenila.

15 Preferivelmente um de Q_1 e Q_2 ou tanto Q_1 quanto Q_2 são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla, N,N-di-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla (opcionalmente substituído por hidróxi), alquil C_{1-4} sulfonila ou um substituinte da fórmula (Ia) em que:

20 Y é $-S(O)_2NH-$ ou $-S(O)_2-$;

Z é R^aO- , R^bR^cN- ou um grupo heterocíclico; em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^h ;

25 R^a , R^b e R^c são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-4} e fenila;

n é 0;

m é 2 ou além disso m pode ser 0 quando Z é um grupo heterocíclico.

Mais preferivelmente um de Q_1 e Q_2 ou tanto Q_1 quanto Q_2

são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla, N,N-di-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla (opcionalmente substituído por hidróxi), alquil C₁₋₄ sulfonila ou um substituinte da fórmula (Ia) em que:

5 Y é -S(O)₂NH- ou -S(O)₂-;

Z é R^aO-, R^bR^cN-, tiazolila, isoxazolila, tiadiazolila, piridila ou morfolino; em que tiazolila, isoxazolila, tiadiazolila, piridila ou morfolino são opcionalmente substituídos em um carbono do anel por um ou mais metila;

10 R^a, R^b e R^c são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil C₁₋₄ e fenila;

n é 0;

m é 2 ou além disso m pode ser 0 quando Z é tiazolila, isoxazolila, tiadiazolila ou piridila.

15 Particularmente um de Q₁ e Q₂ ou ambos de Q₁ e Q₂ são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, mesila, N-(2-dietilaminoetil)sulfamoíla, 2-(N-metil-N-fenil-amino)etilsulfonila, 2-morfolinoetilsulfonila, N-(5-metiltiadiazol-2-il)-sulfamoíla, N,N-di-(2-hidroxietil)sulfamoíla, N-(tiazol-2-il)sulfamoíla, N-
20 (3,4-dimetilisoxazol-5-il)sulfamoíla, N-(pirid-2-il)sulfamoíla e N-metilsulfamoíla.

Mais particularmente um de Q₁ e Q₂ ou ambos de Q₁ e Q₂ são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla e N-metilsulfamoíla.

25 Preferivelmente é Q₁ que é substituído por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), N,N-di-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), alquil C₁₋₄ sulfonila (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi) ou um substituinte da

fórmula (Ia) ou (Ia'); e Q_2 é opcional e adicionalmente substituído por um grupo selecionado de sulfamoíla.

Mais preferivelmente é Q_1 que é substituído na posição para ou meta em relação ao -NH- pela sulfamoíla, N-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), N,N-di-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), alquil C_{1-4} sulfonila (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi) ou um substituinte da fórmula (Ia) ou (Ia'); e Q_2 é opcional e adicionalmente substituído por um grupo selecionado de sulfamoíla em para em relação a G.

Particularmente é Q_1 que é substituído na posição para em relação ao -NH- pela sulfamoíla, N-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), N,N-di-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), alquil C_{1-4} sulfonila (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi) ou um substituinte da fórmula (Ia) ou (Ia'); e Q_2 é opcional e adicionalmente substituído por um grupo selecionado de sulfamoíla em para em relação a G.

Em um aspecto da invenção preferivelmente G é -O-.

Em um outro aspecto da invenção preferivelmente G é -S-.

Em um aspecto adicional da invenção preferivelmente G é -NR²-.

Em um aspecto da invenção preferivelmente G é -O- ou -NR²-.

Em um aspecto da invenção quando G é -NR²-, preferivelmente R² é hidrogênio.

Em um outro aspecto da invenção quando G é -NR²-, preferivelmente R² não é hidrogênio.

Preferivelmente G é -O- ou -NR²- em que R² é selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-6} e alquenila C_{3-6} ; em que os ditos alquila C_{1-6} e alquenila C_{3-6} são opcionalmente substituídos por um ou mais halo, ciano ou

fenila.

Mais preferivelmente G é -O- ou -NR²- em que R² é selecionado de hidrogênio, alquila C₁₋₆ e alquenila C₃₋₆; em que os ditos alquila C₁₋₆ e alquenila C₃₋₆ são opcionalmente substituídos por um ou mais
5 halo ou fenila.

Particularmente G é -O-, -NH-, -(4,4,4-trifluorobutil)N-, -(3-bromo-2-propenil)N- ou -(3-fenil-2-propenil)N-.

Mais particularmente G é -O- ou -NH-.

Preferivelmente R¹ é hidrogênio ou halo.

10 Mais preferivelmente R¹ é hidrogênio, cloro ou bromo.

Preferivelmente Q₁ é opcionalmente substituído por um substituinte alcóxi C₁₋₄ e é substituído por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), N,N-di-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo
15 ou hidróxi), alquil C₁₋₄ sulfonila (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi) ou um substituinte da fórmula (Ia) ou (Ia').

Mais preferivelmente Q₁ é substituído por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla ou N,N-di-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla.

20 Preferivelmente Q₂ é não substituído ou substituído por um ou dois grupos selecionado de halo, ciano, alquil C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ e um grupo heterocíclico.

Mais preferivelmente Q₂ é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um a dois substituintes independentemente selecionados
25 de halo, ciano, metila, metóxi e morfolino.

Particularmente Q₂ é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um a dois substituintes independentemente selecionados de ciano e metóxi.

Preferivelmente Q₂ é fenila, 2-morfolinofenila, 2-cianofenila,

4-bromofenila, 2-fluoro-5-metilfenila, 4-metoxifenila ou 4-sulfamoilfenila.

Mais preferivelmente Q_2 é fenila, 2-cianofenila, 4-metoxifenila ou 4-sulfamoilfenila.

Portanto, em um aspecto preferido da invenção é fornecido um derivado de pirimidina da fórmula (I) como descrito acima, em que:

Q_1 e Q_2 são independentemente selecionados de fenila e piridila; e um de Q_1 e Q_2 ou tanto Q_1 quanto Q_2 são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla, N,N-di-(alquil C_{1-4}) sulfamoíla (opcionalmente substituído por hidróxi), alquil C_{1-4} sulfonila ou um substituinte da fórmula (Ia) em que:

Y é $-S(O)_2NH-$ ou $-S(O)_2-$;

Z é R^aO- , R^bR^cN- ou um grupo heterocíclico; em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^h ;

R^a , R^b e R^c são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-4} e fenila;

n é 0;

m é 2 ou além disso m pode ser 0 quando Z é um grupo heterocíclico;

G é $-O-$ ou $-NR^2-$ em que R^2 é selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-6} e alquenila C_{3-6} ; em que os ditos alquila C_{1-6} e alquenila C_{3-6} são opcionalmente substituídos por um ou mais halo ou fenila;

R^1 é hidrogênio ou halo;

ou sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitável.

Portanto, em um aspecto mais preferido da invenção é fornecido um derivado de pirimidina da fórmula (I) como descrito acima, em que:

Q_1 é fenila opcionalmente substituído por um substituinte

alcóxi C₁₋₄ e Q₂ é fenila opcionalmente substituído por um ou mais halo, ciano, metila, metóxi e morfolino; e Q₁ é substituído na posição para em relação ao -NH- por um grupo selecionado de sulfamoíla, mesila, N-(2-dietilaminoetil)sulfamoíla, 2-(N-metil-N-fenilamino)etilsulfonila, 2-morfolinoetilsulfonila, N-(5-metiltiadiazol-2-il)sulfamoíla, N,N-di-(2-hidroxi-etil)sulfamoíla, N-(tiazol-2-il)sulfamoíla, N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)sulfamoíla, N-(pirid-2-il)sulfamoíla e N-metilsulfamoíla; e Q₂ é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de sulfamoíla;

G é -O-, -NH-, -(4,4,4-trifluorobutil)N-, -(3-bromo-2-propenil)N- ou -(3-fenil-2-propenil)N-;

R¹ é hidrogênio, cloro ou bromo

ou sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitáveis.

Em um aspecto da invenção os compostos preferidos da invenção são aqueles dos Exemplos 1, 20, 21, 29 ou 31 ou sal ou éster hidrolisável *in vivo* destes farmacologicamente aceitáveis.

Em um aspecto adicional da invenção os compostos preferidos da invenção incluem qualquer um dos Exemplos ou sal ou éster hidrolisável *in vivo* destes farmacologicamente aceitáveis.

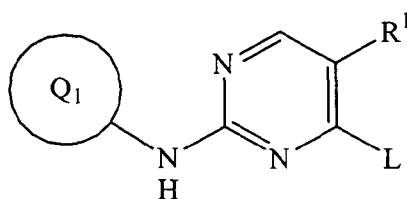
Os aspectos preferidos da invenção são aqueles que dizem respeito ao composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

Um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou um sal ou um éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitáveis, podem ser preparados por qualquer processo conhecido que seja aplicável à preparação de compostos quimicamente relacionados. Tais processos, quando usados para preparar um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou um sal ou um éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitáveis, são fornecido como uma outra característica da invenção e são ilustrados pelos seguintes exemplos representativos em que, a menos que de outro modo estabelecido

R1, Q₁, Q₂ e G têm qualquer um dos significados anteriormente definidos para um derivado de pirimidina da fórmula (I) e a menos que um outro substituinte seja estabelecido no anel Q₁ ou Q₂ o anel pode carregar qualquer um dos substituintes anteriormente descritos (opcionalmente protegidos como necessário). Onde um substituinte é estabelecido no anel Q₁, isto inclui (a menos que de outro modo estabelecido) as possibilidades do substituinte estar no anel Q₂, além ou ao invés do substituinte estar no anel Q₁. Os materiais de partida necessários podem ser obtidos por procedimentos padrão da química orgânica (ver, por exemplo, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March - também útil para orientação geral sobre as condições de reação e reagentes). A preparação de tais materiais de partida está descrita dentro dos processos e Exemplos não limitantes, anexos. Alternativamente, os materiais de partida necessários são obteníveis por procedimentos análogos àqueles ilustrados que estão dentro da habilidade comum de um químico orgânico.

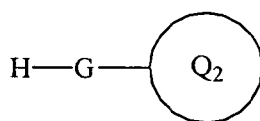
Assim, como uma outra característica da invenção são fornecidos os seguintes processos que compreendem de:

a) para os compostos da fórmula (I) onde G é -NR²-; reagir uma pirimidina da fórmula (II):



(II)

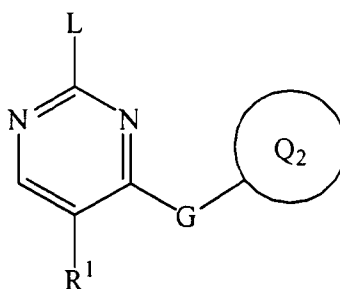
em que L é um grupo removível como definido abaixo, com um composto da fórmula (III):



(III)

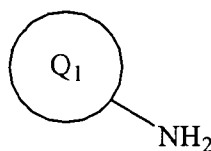
onde G é -NR²-;

b) reação de uma pirimidina da fórmula (IV):



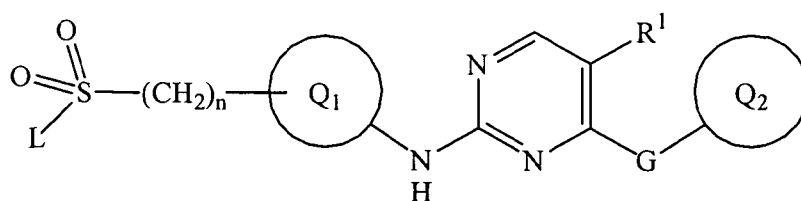
(IV)

em que L é um grupo removível como definido abaixo, com um composto da fórmula (V):



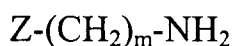
(V)

c) para os compostos da fórmula (I) em que a cadeia lateral é da fórmula (Ia) e Y é $-S(O)_2NH-$; pela reação de um composto da fórmula (VI):



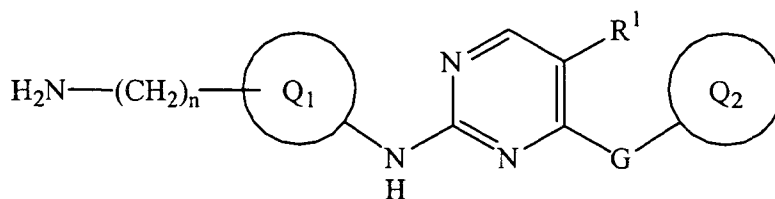
(VI)

onde L é um grupo removível; com uma amina da fórmula (VII):



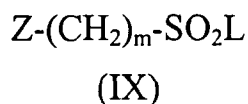
(VII)

d) para os compostos da fórmula (I) em que a cadeia lateral é da fórmula (Ia) e Y é $-NHS(O)_2-$ pela reação de uma amina da fórmula (VIII):



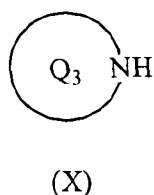
(VIII)

com um composto da fórmula (IX):



onde L é um grupo removível;

e) para os compostos da fórmula (I) em que a cadeia lateral é da fórmula (Ia'); pela reação de um composto da fórmula (VI) com uma amina da fórmula (X):



e depois disso se necessário:

i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);

ii) remover quaisquer grupos de proteção;

iii) formar um sal ou éster hidrolisável *in vivo* farmaceuticamente aceitáveis.

O leitor habilitado avaliará também que o processo c) pode ser usado também para fabricar os compostos da fórmula (I) em que um de Q₁ e Q₂ ou tanto Q₁ quanto Q₂ são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi) ou N,N-di-(alquil C₁₋₄)sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi).

L é um grupo removível, os valores adequados para L são por exemplo, um grupo halo, sulfonilóxi ou enxofre, por exemplo um cloro, bromo, metanossulfonilóxi, tolueno-4-sulfonilóxi, mesila, metiltio e metilsulfinila.

As condições de reação específicas para as reações acima são como segue:-

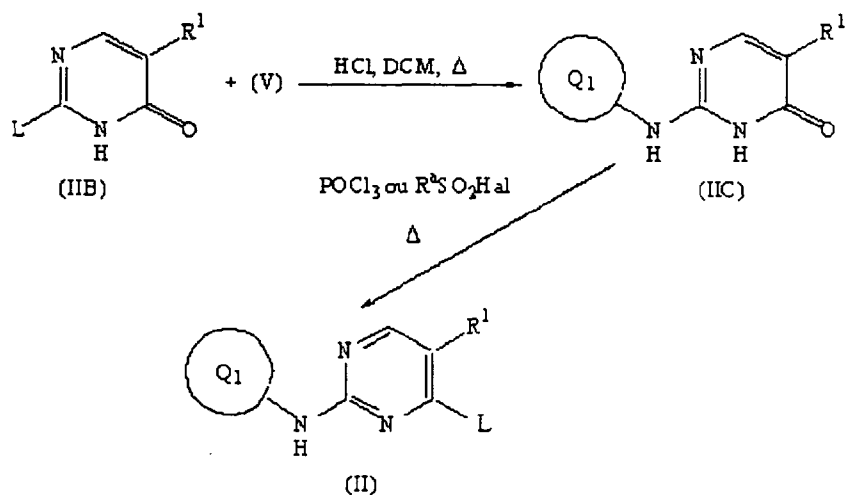
Processo a)

As pirimidinas da fórmula (II) e os compostos da fórmula (III) podem ser reagidos juntos:

i) opcionalmente na presença de um ácido adequado, por exemplo um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou um ácido orgânico tal como ácido acético ou ácido fórmico. A reação é preferivelmente realizada em um solvente ou diluente inertes adequados, por exemplo diclorometano (DCM), acetonitrila, butanol, tetrametileno sulfona, tetraidrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida ou N-metilpirrolidin-2-ona, e a uma temperatura na faixa, por exemplo, de 0° a 150°C, convenientemente na temperatura de refluxo ou próximo a ela; ou

ii) sob as condições padrão de Buchwald (por exemplo ver J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 e 6066) por exemplo na presença de acetato de paládio, em um solvente adequado por exemplo um solvente aromático tal como tolueno, benzeno ou xileno, com uma base adequada por exemplo uma base inorgânica tal como carbonato de cézio ou uma base orgânica tal como t-butóxido de potássio, na presença de um ligando adequado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila e a uma temperatura na faixa de 25 a 80°C.

As pirimidinas da fórmula (II) podem ser preparadas de acordo com o seguinte esquema:



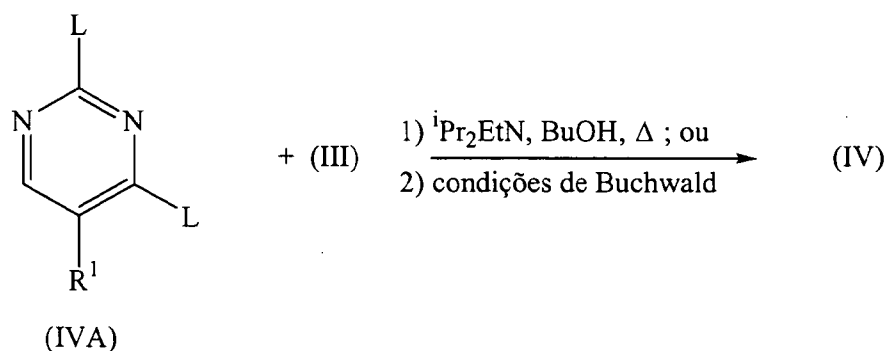
em que L é um grupo removível como definido acima.

Os compostos da fórmula (IIB) e (III) são comercialmente disponíveis ou são preparados pelos processos conhecidos na técnica.

Processo b)

- 5 As pirimidinas da fórmula (IV) e as anilinas da fórmula (V) podem ser reagidas juntas, i) na presença de um solvente adequado por exemplo uma cetona tal como acetona ou um álcool tal como etanol ou butanol ou um hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou N-metil pirrolidina, opcionalmente na presença de um ácido adequado tal como
- 10 aqueles definidos acima (ou um ácido de Lewis adequado) e a uma temperatura na faixa de 0°C até o refluxo, preferivelmente no refluxo; ou ii) sob as condições padrão de Buchwald como descrito acima.

As pirimidinas da fórmula (IV) são preparadas de acordo com o seguinte esquema:



- 15 em que L é um grupo removível como definido acima.

As anilinas da fórmula (V) são comercialmente disponíveis ou são preparadas por processos conhecidos na técnica.

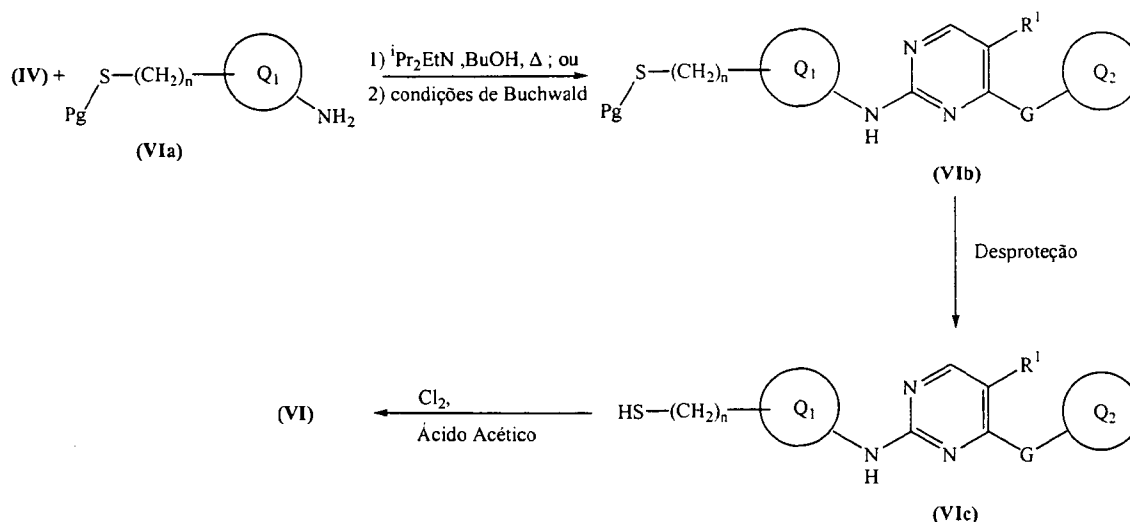
- As pirimidinas da fórmula (IVA) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas, por exemplo, reagindo-se um composto
- 20 da fórmula (IVA) em que L é -OH (isto é, uma uracila), com POCl₃ para dar um composto da fórmula (IVA) em que L é -Cl.

Processo c)

Os compostos da fórmula (VI) e as aminas da fórmula (VII) pode ser ligados juntos na presença de uma base, por exemplo uma amina

terciária tal como trietilamina e na presença de um catalisador por exemplo dimetilaminopiridina. Os solventes adequados para a reação incluem nitrilas tais como acetonitrila e amidas tais como dimetilformamida. A reação é convenientemente realizada a uma temperatura na faixa de 0 a 120°C.

- 5 Os compostos da fórmula (VI) (por exemplo quando L é cloro) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema:



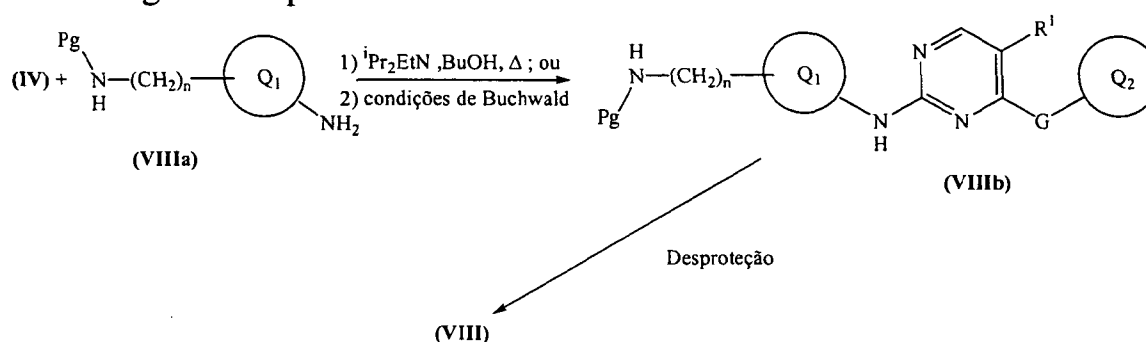
em que Pg é um grupo de proteção de enxofre adequado tal como aqueles descritos abaixo.

- 10 As aminas da fórmula (VII) e as aminas da fórmula (VIa) são comercialmente disponíveis ou são preparadas por processos conhecidos na técnica.

Processo d)

Os compostos da fórmula (IX) e as aminas da fórmula (VIII) pode ser ligados juntos sob as condições descritas no processo c) acima.

- 15 As aminas da fórmula (VIII) podem ser preparadas de acordo com o seguinte esquema:



em que Pg é um grupo de proteção de amino adequado tal como aqueles descritos abaixo.

Os compostos da fórmula (IX) são comercialmente disponíveis ou são preparados por processos conhecidos na técnica.

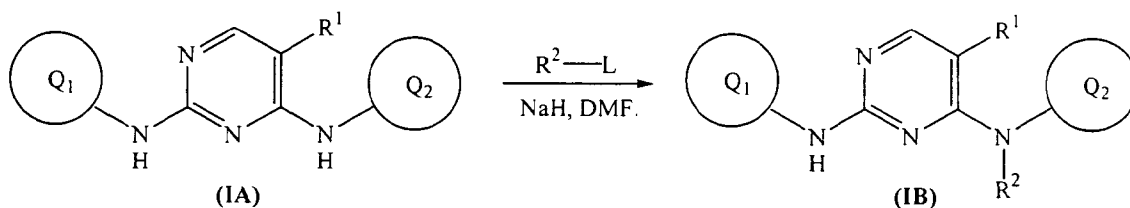
5 Processo e)

Os compostos da fórmula (VI) e as amins da fórmula (X) podem ser ligados juntos sob as condições descritas no processo c) acima.

As amins da fórmula (X) são comercialmente disponíveis ou são preparadas por processos conhecidos na técnica.

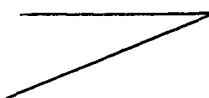
10 Os exemplos de conversões de um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I) são:

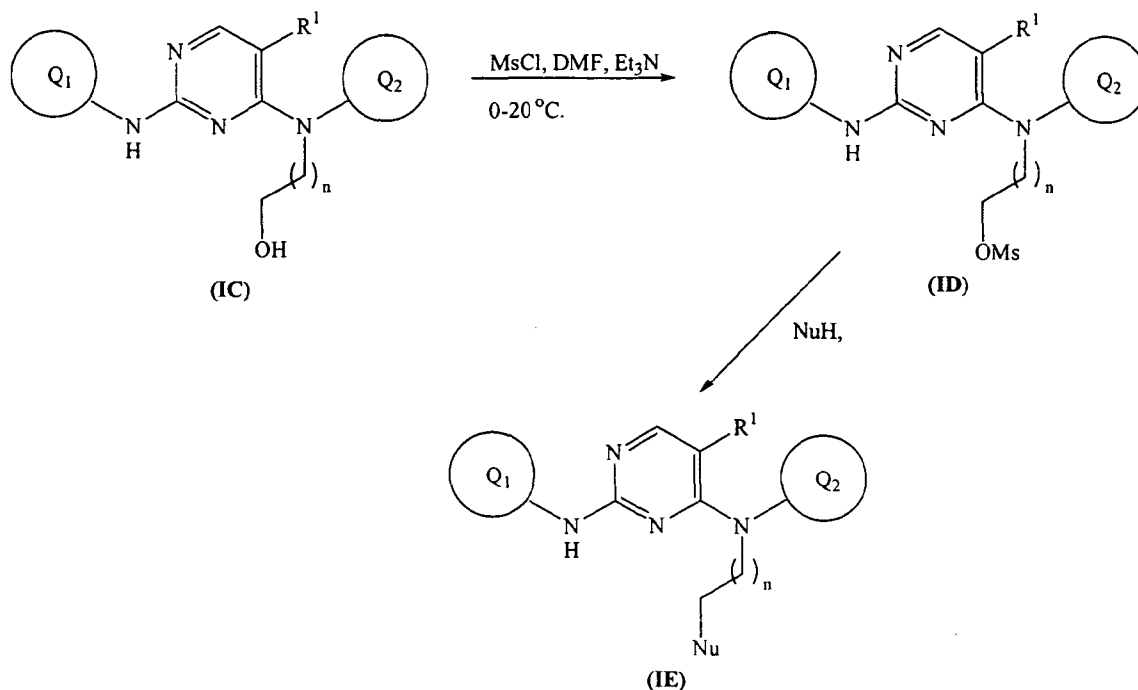
i) onde G é $-NR^2-$; a conversão de R^2- como hidrogênio em um outro R^2 por exemplo:



em que L é um grupo removível;

15 ii) onde G é $-NR^2-$; a conversão de R^2 como uma cadeia lateral substituída por uma outra cadeia lateral substituída, por exemplo:





em que Ms é metanossulfonila, e Nu é um nucleófilo que introduz um substituinte que é um substituinte opcional para R2 como definido na fórmula (I) (NB a porção hidroxila não tem de estar necessariamente no carbono terminal como representado acima);

5 iii) a conversão de uma cadeia lateral da fórmula (Ia) em uma outra cadeia lateral da fórmula (Ia).

iv) a conversão de um valor de R1 em um outro valor de R1, usando técnicas padrão, por exemplo, a conversão de R1 como hidróxi em alcóxi C₁₋₄.

10 O leitor habilitado avaliará que a formação da cadeia lateral (Ia) ou (Ia') descritas nos processos c), d) e e) acima e da cadeia lateral R2 em i) e ii) acima também pode ser realizada em intermediários.

Um processo preferido da invenção é o Processo b).

15 Será avaliado que alguns dos vários substituintes do anel nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos por reações de substituição de aromático padrão ou gerados por modificações de grupo funcional convencionais antes ou imediatamente depois dos processos mencionados acima, e como tais estão incluídos no aspecto de processo da

invenção. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, a introdução de um substituinte por meio de uma reação de substituição de aromático, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na técnica química. Os exemplos particulares de reações de substituição de aromático incluem a introdução de um grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acila usando, por exemplo, um haleto de acila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob as condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila usando um haleto de alquila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob as condições de Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halo. Os exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro a um grupo amino por exemplo, pela hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou tratamento com ferro na presença de ácido clorídrico com aquecimento; oxidação de alquiltio a alquilsulfinila ou alquilsulfonila.

Também será avaliado que em algumas das reações aqui mencionadas pode ser necessário/desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os exemplos onde a proteção é necessária ou desejável e os métodos adequados para a proteção são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Os grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração ver T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Assim, se os reagentes incluem grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi pode ser desejável proteger o grupo em algumas das reações aqui mencionadas.

Um grupo de proteção adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcoxicarbonila, por exemplo um grupo metoxicarbonila, etoxicarbonila ou t-butoxicarbonila, um grupo

arilmetoxycarbonila, por exemplo benziloxycarbonila ou um grupo aroíla, por exemplo benzoíla. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente varia com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um grupo alcanoíla ou alcoxycarbonila ou um grupo aroíla podem ser removidos por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo acila tal como um grupo t-butoxycarbonila pode ser removido, por exemplo, pelo tratamento com um ácido adequado como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxycarbonila tal como um grupo benziloxycarbonila pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono ou pelo tratamento com um ácido de Lewis por exemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla que pode ser removido pelo tratamento com uma alquilamina, por exemplo dimetilaminopropilamina ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo benzoíla ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima variarão necessariamente com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um grupo alcanoíla ou um aroíla pode ser removido, por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou de sódio. Alternativamente um grupo arilmetila tal como um grupo benzila pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo tio é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila,

um grupo aroila, por exemplo grupo benzoíla ou um arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima variarão necessariamente com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um grupo alcanoíla ou um aroila pode ser
5 removido, por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo acetila ou benzoíla pode ser removido, por exemplo, pela clivagem com sódio e amônia.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por
10 exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo um grupo metila ou um etila que pode ser removido, por exemplo, pela hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio ou por exemplo um grupo t-butila que pode ser removido, por exemplo, pelo tratamento com um ácido, por exemplo um ácido orgânico tal como o ácido trifluoroacético ou por exemplo um grupo
15 benzila que pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente na síntese usando-se técnicas convencionais bem conhecidas no ramo químico.

20 Muitos dos intermediários aqui definidos são novos, por exemplo, aqueles da fórmula II e IV e estes são fornecidos como uma outra característica da invenção.

ENSAIOS

Como anteriormente estabelecido o derivado de pirimidina
25 definido na presente invenção possui atividade anti-proliferação celular tal como atividade anticâncer que acredita-se surja da atividade inibidora de CDK do composto. Estas propriedades podem ser avaliadas, por exemplo, usando-se o procedimento apresentado abaixo:

Ensaio de Inibição de CDK4

As seguintes abreviações foram usadas:

HEPES é N-(2-Hidroxietil)piperazina-N'-(ácido 2-etanossulfônico)

DTT é Ditionitretiol

PMSF é Fluoreto de fenilmetilsulfonila

5 Os compostos foram testados em um ensaio de quinase *in vitro* em formato de 96 reservatórios usando-se o Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA - obtido da Amersham) para medir a incorporação de Trifosfato de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -Adenosina em um substrato de teste (GST-Retinoblastoma). Em cada reservatório foi colocado o composto a ser testado
10 (diluído em DMSO e água para corrigir as concentrações) e em reservatórios de controle p16 como um controle de inibidor ou DMSO como um controle positivo.

Aproximadamente 0,5 μl de enzima CDK4/Ciclina D1 parcialmente purificada (quantidade dependente da atividade da enzima)
15 diluído em 25 μl de tampão de incubação foi adicionado a cada reservatório depois 20 μl de mistura de GST-Rb/ATP/ATP33 (contendo 0,5 μg GST-Rb e 0,2 μM ATP e 0,14 μCi Trifosfato de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -Adenosina), e a mistura resultante suavemente agitada, depois incubada na temperatura ambiente durante 60 minutos.

20 A cada reservatório foram depois adicionados 150 μl de solução de parada contendo (0,8 mg/reservatório de pérolas de Proteína A-PVT SPA (Amersham)), 20 μM /reservatório de Anti-Glutationa Transferase, IgG de Coelho (obtida da Molecular Probes), 61 mM de EDTA e 50 mM de HEPES pH 7,5 contendo 0,05% de azida de sódio.

25 As placas foram seladas com seladores de placa Topseal-S, deixadas durante duas horas depois giradas a 2500 rpm, 1124xg., durante 5 minutos. As placas foram lidas em uma Topcount durante 30 segundos por reservatório.

O tampão de incubação usado para diluir as misturas de

enzima e substrato conteve 50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MnCl_2 , 1 mM DTT, 100 μM de vanadato de sódio, 100 μM de NaF, 10 mM de Glicerofosfato de Sódio, BSA (1 mg/ml final).

Como um controle, um outro inibidor de CDK4 conhecido
5 pode ser usado no lugar do p16.

Substrato de Teste

Neste ensaio apenas parte da retinoblastoma (Science 1987
Mar 13; 235 (4794): 1394 a 1399; Lee W. H., Bookstein R., Hong F., Young
L. J., Shew J. Y., Lee E. Y.) foi usada, fundida a um rótulo GST. A PCR dos
10 aminoácidos de retinoblastoma 379 a 928 (obtidos do plasmídeo de
retinoblastoma ATCC pLRbRNL) foi realizada, e a sequência clonada no
vetor de fusão pGEX 2T (Smith D. B. e Johnson, K. S. Gene 67, 31 (1988);
que conteve um promotor tac para a expressão indutível, o gene interno lac I^q
para o uso em qualquer hospedeiro de *E. Coli*, e uma região codificadora para
15 a clivagem de trombina - obtida da Pharmacia Biotech) que foi usada para
amplificar os aminoácidos de 792 a 928. Esta sequência foi novamente
clonada no pGEX 2T.

A sequência de retinoblastoma de 792 a 928 assim obtida foi
expressada na *E. Coli* (células BL21 (DE3) pLisS) usando técnicas de
20 expressão indutíveis padrão e purificadas como segue.

A pasta de *E. coli* foi recolocada em suspensão em 10 ml/g de
tampão NETN (50 mM de Tris pH 7,5, 120 mM de NaCl, 1 mM de EDTA,
0,5% v/v de NP-40, 1 mM de PMSF, 1 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina, 1 $\mu\text{g/ml}$ de
aprotinina e 1 $\mu\text{g/ml}$ de pepstatina) e sonificados por 2 x 45 segundos por 100
25 ml de homogenado. Depois da centrifugação, o sobrenadante foi carregado
em uma coluna glutationa Sefarose de 10 ml (Pharmacia Biotech, Herts, UK),
e lavada com tampão NETN. Depois da lavagem com tampão de quinase (50
mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de MgCl_2 , 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 1 $\mu\text{g/ml}$
de leupeptina, 1 $\mu\text{g/ml}$ aprotinina e 1 $\mu\text{g/ml}$ pepstatina) a proteína foi eluída

com 50 mM de tampão de glutathione em tampão de quinase. As frações contendo GST-Rb(792-927) foram reunidas e dialisadas durante a noite contra tampão de quinase. O produto final foi analisado por Dodeca Sulfato de Sódio (SDS) PAGE (gel de Poliacrilamida) usando 8 a 16% de géis de Tris-Glicina (Novex, San Diego, USA).

CDK4 e Ciclina D1

CDK4 e Ciclina D1 foram clonados a partir do RNA da linha de célula MCF-7 (obtida da ATCC número: HTB22, linha de adenocarcinoma de mama) como segue. O RNA foi preparado a partir de células MCF-7, depois transcrito de modo reverso usando-se iniciadores oligo dT. A PCR foi usada para amplificar a sequência codificadora completa de cada gene [CDK4 aminoácidos de 1 a 303; Ref. Cell 1992 Oct 16; 71 (2): 323 a 334; Matsushime H., Ewen M. E., Stron D. K., Kato J. Y., Hanks S. K., Roussel M. F., Sherr C. J. e Cyclin D1 amino acids 1 a 296; Ref. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 1991; 56: 93 a 97; Arnold A., Motokura T., Bloom T., Kronenburg, Ruderman J., Juppner H., Kim H. G.].

Depois de seqüenciar os produtos de PCR foram clonados usando-se técnicas padrão no vetor de expressão de inseto pVL1393 (obtido da Invitrogen 1995 número de catálogo V 1392-20). Os produtos de PCR foram depois duplamente expressados [usando uma técnica de co-infecção Baculogold de vírus padrão] no sistema de célula de inseto SF21 (células de *Spodoptera Frugiperda* derivadas do tecido de ovário do Fall Armi Worm - Comercialmente disponíveis).

Os seguintes Exemplo fornecem detalhes da produção de Ciclina D1/CDK4 em células SF21 (em TC100 + 10% de FBS (TCS) + 0,2% de Pluronic) tendo infecção dupla de MOI 3 para cada vírus de Ciclina D1 & CDK4.

Produção de Exemplo de Ciclina D1/CDK4

Células SF21 cultivadas em uma cultura de garrafa roladora

para $2,33 \times 10^6$ células/ml foram usadas para inocular 10 x garrafas roladoras de 500 ml a $0,2 \times 10^6$ células/ml. As garrafas roladoras foram incubadas em um equipamento rolador a 28°C.

Depois de 3 dias (72 horas) as células foram contadas e a
 5 média de 2 garrafas verificada ser $1,86 \times 10^6$ células/ml. (99% viáveis). As culturas foram depois infectadas com os vírus duplos a uma MOI 3 para cada vírus.

10 10 x 500 ml foram infectados com título de vírus JS303
 Ciclina D1 - 9×10^7 pfu/ml. Título de vírus JS304 CDK4 - 1×10^8 pfu/ml.

Ciclina D1

$$\frac{1,86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{0,9 \times 10^8} = 31 \text{ ml de vírus para cada garrafa de 500 ml.}$$

CDK4

$$\frac{1,86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{1 \times 10^8} = 28 \text{ ml de vírus para cada garrafa de 500 ml.}$$

Os vírus foram misturados juntos antes da adição às culturas e as culturas retornaram para o equipamento rolador a 28°C.

Depois de 3 dias (72 horas) após a infecção os 5 litros de cultura foi colhido. A contagem de célula total na colheita foi $1,58 \times 10^6$
 15 células/ml (99% viáveis). As células foram giradas a 2500 rpm, 30 minutos, 4°C em Heraeus Omnifuge 2.0 RS em lotes de 250 ml. O sobrenadante foi descartado. 20 pelotas de $\sim 4 \times 10^8$ células/pelota foram instantaneamente congeladas em LN₂ e armazenadas a -80°C em ambiente frio por CCRF. As células SF21 foram depois hipotonicamente lisadas recolocando-se em
 20 suspensão em tampão de lise (50 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de cloreto de magnésio, 1 mM de DTT, 10 mM de glicerofosfato, 0,1 mM de PMSF, 0,1 mM de fluoreto de sódio, 0,1 mM de ortovanadato de sódio, 5 µg/ml de aprotinina, 5 µg/ml leupeptina e 20% p/v sacarose) e adicionando-se água deionizada esfriada em gelo. Depois da centrifugação, o sobrenadante foi

carregado em uma coluna trocadora de ânion Poros HQ/M 1,4/100 (PE Biosystems, Hertford, UK). A CDK4 e a Ciclina D1 foram co-eluídas com 375 mM de NaCl em tampão de lise e a sua presença checada pelo Western blot, usando anticorpos anti-CDK4 e anti-Ciclina D1 adequados (obtidos da

5 Santa Cruz Biotechnology, Califórnia, US).

Controle p16 (Nature 366.: 704 a 707; 199.; Serrano M. Hannon GT Beach D)

O p16 (o inibidor natural das CDK4/Ciclina D1) foi amplificado a partir de cDNA de HeLa (células HeLa obtidas da ATCC

10 CCL2, carcinoma de epitelóide humano da nuca; Cancer Res. 12: 264, 1952), clonado no pTB 375 NBSE que teve um rótulo 5' His e transformado usando-se técnicas padrão nas células BL21 (DE3) pLysS (obtidas da Promega; Ref. Studier F. W. e Moffat B. A., J. Mol. Biol., 189, 113, 1986). Uma cultura de 1 litro foi cultivada até a OD apropriada, depois induzida com IPTG para

15 expressar p16 durante a noite. As células foram depois lisadas pela sonificação em 50 mM de fosfato de sódio, 0,5 M de cloreto de sódio, PMSF, 0,5 µg/ml de leupeptina e 0,5 µg/ml de aprotinina. A mistura foi girada, o sobrenadante adicionado às pérolas de quelato de níquel e misturadas durante 1 ½ hora. as pérolas foram lavadas em fosfato de sódio, NaCl pH 6,0 e o

20 produto de p16 eluído em fosfato de sódio, NaCl pH 7,4 com 200 mM de imidazol.

O pTB NBSE foi construído a partir do pTB 375 NBPE como segue:

pTB375

25 O vetor de fundo usado para a geração de pTB 375 foi o pZEN0042 (ver a patente UK 2253852) e conteve a seqüência de resistência à tetraciclina indutível tetA/tetR a partir do plasmídeo RP4 e a seqüência de estabilidade cer a partir do plasmídeo pKS492 em um fundo derivado de pAT153. O pTB375 foi gerado pela adição de um cassete de expressão

consistindo do promotor 10 do gene T7, o sítio de clonagem múltipla e a sequência de terminação 10 do gene T7. Além disso, uma sequência terminadora planejada para reduzir a transcrição de uma sequência de ácidos nucleicos além de sua sequência de terminação normal transcricional do vetor de fundo foi incluída à montante do cassete de expressão.

pTB 375 NBPE

O sítio de restrição EcoRI único presente no pTB 375 foi removido. Um novo sítio de clonagem múltiplo contendo as sequências de reconhecimento para as enzimas de restrição NdeI, BamHI, PstI e EcoRI foi introduzido no pTB 375 entre os sítios NdeI e BamHI que destroem o sítio BamHI original presente no pTB 375.

pTB 375 NBSE

Um novo sítio de clonagem múltiplo contendo as sequências de reconhecimento para as enzimas de restrição NdeI, BamHI, SmaI e EcoRI foi introduzido no pTB 375 NBPE entre os sítios NdeI e EcoRI. O oligonucleotídeo contendo estes sítios de restrição também contiveram 6 códon de histidina localizados entre os sítios NdeI e BamHI na mesma matriz de leitura como o códon iniciador (ATG) presente dentro do sítio NdeI.

Por analogia ao exposto acima, ensaios planejados para estimar a inibição de CDK2 e CDK6 podem ser construídos. A CDK2 (EMBL Acesso Nº X62071) pode ser usada junto com a Ciclina A ou Ciclina E (ver EMBL Acesso Nº M73812), e mais detalhes para tais ensaios estão contidos na Publicação Internacional PCT Nº WO 99/21845, as seções Biochemical & Biological Evaluation relevantes da qual são por meio deste aqui incorporadas por referência.

Se usar CDK2 com Ciclina E a co-purificação parcial pode ser obtida como segue: as células Sf21 são recolocadas em suspensão em tampão de lise (50 mM de Tris pH 8,2, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 10 mM de

glicerofosfato, 0,1 mM de ortovanadato de sódio, 0,1 mM de NaF, 1 mM de PMSF, 1 µg/ml de leupeptina e 1 µg/ml de aprotinina) e homogeneizado durante 2 minutos em um homogeneizador Dounce de 10 ml. Depois da centrifugação, o sobrenadante é carregado em uma coluna trocadora de ânion
 5 Poros HQ7M 1,4/100 (PE Biosystems, Hertford, UK). A CDK2 e a Ciclina E são co-eluídas no começo de um gradiente de 0 a 1 M de NaCl (conduzido em tampão de lise menos inibidores de protease) em 20 volumes de coluna. A co-eluição é checada pelo western blot usando tanto o anticorpo anti-CDK2 quanto o anti-Ciclina E (Santa Cruz Biotechnology, California, US).

10 Embora as propriedades farmacológicas dos compostos da fórmula (I) variem com a mudança estrutural, no geral, a atividade possuída pelos compostos da fórmula (I) nos ensaios acima pode ser demonstrada nas concentrações IC_{50} ou doses na faixa de 250 µM a 1 nM.

Quando testada no ensaio *in vitro* acima a atividade inibidora
 15 de CDK2 do Exemplo 23 foi medida como $IC_{50} = 0,347 \mu M$.

A atividade *in vivo* dos compostos da presente invenção pode ser estimada por técnicas padrão, por exemplo medindo-se a inibição do desenvolvimento celular e estimando-se a citotoxicidade.

A inibição do desenvolvimento celular pode ser medido
 20 tingindo-se as células com Sulforodamina B (SRB), um pigmento fluorescente que tinge proteínas e dá portanto uma estimativa da quantidade de proteína (isto é, células) em um reservatório (ver Boyd, M. R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac Oncol* 10: 1 a 12). Assim, os seguintes detalhes são fornecidos de medir a
 25 inibição do desenvolvimento celular:

As células foram colocadas em placa em meio apropriado em um volume de 100 µl em placas de 96 reservatórios; o meio foi o meio de Eagle modificado por Dulbecco para MCF-7, SK-UT-1B e SK-UT-1. As células foram deixadas ligar durante a noite, depois os compostos inibidores

foram adicionados em várias concentrações em uma concentração máxima de 1% de DMSO (v/v). Uma placa de controle foi ensaiada para dar um valor para as células antes da dosagem. As células foram incubadas a 37°C, (5% de CO₂) durante três dias.

5 No final dos três dias TCA foi adicionado às placas a uma concentração final de 16% (v/v). as placas foram depois incubadas a 4°C durante 1Hora, o sobrenadante removido e as placas lavadas em água de torneira. Depois da secagem, 100 µl de pigmento SRB (0,4% de SRB em 1% de ácido acético) foi adicionado durante 30 minutos a 37°C. O SRB em
10 excesso foi removido e as placas lavadas em 1% de ácido acético.

 O SRB ligado à proteína foi solubilizado em 10 mM de Tris pH 7,5 e agitado durante 30 minutos na temperatura ambiente. As ODs foram lidas a 540 nm e a concentração de inibidor que causa 50% de inibição do desenvolvimento foi determinada a partir de uma plotagem de semi-log da
15 concentração de inibidor versus a absorbância. A concentração de composto que reduziu a densidade óptica até abaixo daquela obtida quando as células foram colocadas em placa no início do experimento deu o valor para a toxicidade.

 Os valores de IC₅₀ típicos para os compostos da invenção
20 quando testados no ensaio SRB estão na faixa de 1 mM a 1 nM.

 De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecido uma composição farmacêutica que compreende um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmaceuticamente aceitáveis, como anteriormente definido em associação com um diluente ou
25 veículo farmaceuticamente aceitáveis.

 A composição pode estar em uma forma adequada para a administração oral, por exemplo como um tablete ou cápsula, para a injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) como uma solução, suspensão ou emulsão, estéreis para a

administração tópica como um ungüento ou creme ou para a administração retal como um supositório.

No geral as composições acima podem ser preparadas em uma maneira convencional usando-se excipientes convencionais.

5 A pirimidina será normalmente administrada a um animal de sangue quente em uma dose unitária dentro da faixa de 5 a 5000 mg por metro quadrado de área corpórea do animal, isto é, aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg, e esta normalmente fornece uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dose unitária tal como um tablete ou cápsula conterà
10 usualmente, por exemplo 1 a 250 mg de ingrediente ativo. Preferivelmente uma dose diária na faixa de 1 a 50 mg/kg é utilizada. Entretanto, a dose diária será necessariamente variada dependendo do hospedeiro tratado, da via particular de administração e da gravidade da doença que é tratada. Conseqüentemente a dosagem ótima pode ser determinada pelo clínico que
15 está tratando qualquer paciente em particular.

 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacêuticamente aceitáveis, como anteriormente definido para o uso em um método de tratamento profilático ou terapêutico de
20 um animal de sangue quente, tal como o homem.

 A Requerente verificou que os derivados de pirimidina definidos na presente invenção ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacêuticamente aceitáveis, são inibidores do ciclo celular eficazes (agentes anti-proliferação celular), cuja propriedade (sem estar ligado pela
25 teoria) acredita-se originar das suas propriedades inibidoras de CDK. Conseqüentemente supõe-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento de doenças ou condições médicas mediadas sozinhas ou em parte pelas enzimas CDK, isto é, os compostos podem ser usados para produzir um efeito inibidor de CDK em um animal de sangue quente em

necessidade de tal tratamento. Assim os compostos da presente invenção fornecem um método para tratar a proliferação de células malignas caracterizado pela inibição das enzimas CDK, isto é, os compostos podem ser usados para produzir um efeito anti-proliferativo mediado sozinho ou em parte pela inibição de CDKs. Espera-se que tais derivados de pirimidina da invenção possuam uma faixa ampla de propriedades anticâncer visto que as CDKs foram implicadas em muitos cânceres humanos comuns tais como a leucemia e os cânceres de mama, pulmão, cólon, retal, estômago, próstata, bexiga, pâncreas e ovário. Assim, é esperado que um derivado de pirimidina da invenção possua atividade anticâncer contra estes cânceres. É esperado além disso que um derivado de pirimidina da presente invenção possuirá atividade contra uma faixa de leucemias, malignidades linfóidicas e tumores sólidos tais como carcinomas e sarcomas em tecidos tais como o fígado, rim, próstata e pâncreas. Em particular, tais compostos da invenção são esperados diminuir vantajosamente o desenvolvimento de tumores sólidos primários e recorrentes, por exemplo, do cólon, mama, próstata, pulmões e pele. Mais particularmente tais compostos da invenção ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitáveis, são esperados inibir o desenvolvimento daqueles tumores sólidos primários e recorrentes que estão associados com a CDK, especialmente aqueles tumores que são significativamente dependentes da CDK para o seu desenvolvimento e disseminação, incluindo por exemplo, certos tumores do cólon, mama, próstata, pulmão, vulva e pele.

É ainda esperado que um derivado de pirimidina da presente invenção possuirá atividade contra outras doenças de proliferação celular em uma faixa ampla de outros estados de doença incluindo leucemias, distúrbios fibroproliferativos e diferenciativos, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e crônica, doenças

ósseas e doenças oculares com proliferação de vaso retinal.

Assim de acordo com este aspecto da invenção é fornecido um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitáveis, como anteriormente definido para o uso como um medicamento; e o uso de um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitáveis como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito inibidor do ciclo celular (anti-proliferação celular), anticâncer em um animal de sangue quente tal como o homem. Particularmente, um efeito inibidor do ciclo celular é produzido na fase S ou G1-S pela inibição de CDK2, CDK4 e/ou CDK6, especialmente CDK2.

De acordo com uma outra característica deste aspecto da invenção é fornecido um método para produzir um efeito inibidor do ciclo celular (anti-proliferação celular), anticâncer em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um derivado de pirimidina como definido imediatamente acima. Particularmente, um efeito inibidor é produzido na fase S ou G1-S pela inibição de CDK2, CDK4 e/ou CDK6, especialmente CDK2.

Como estabelecido acima o tamanho da dose requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de uma doença de proliferação celular particular será necessariamente variado dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração e da gravidade da doença a ser tratada. Uma dose unitária na faixa, por exemplo, de 1 a 100 mg/kg, preferivelmente de 1 a 50 mg/kg é considerada.

A atividade inibidora de CDK anteriormente definida pode ser aplicada como uma terapia única ou pode envolver, além de um composto da invenção, uma ou mais substâncias e/ou tratamentos outros. Tal tratamento conjunto pode ser obtido por via da administração simultânea, seqüencial ou

separada dos componentes individuais do tratamento. No campo da oncologia médica é prática normal usar uma combinação de formas diferentes de tratamento para tratar cada paciente com câncer. Na oncologia médica o(s) outro(s) componente(s) de tal tratamento conjunto além do tratamento inibidor do ciclo celular anteriormente definido pode ser: cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode abranger três categorias principais de agente terapêutico:

(i) outros agentes inibidores do ciclo celular que trabalham pelos mesmos ou por mecanismos diferentes daqueles anteriormente definidos;

(ii) agentes citostáticos tais como anti-estrogênios (por exemplo tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno), progestogênios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogesterogênios, antiandrogênios (por exemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo, acetato de goserelina, luprolide), inibidores de testosterona 5 α -diidroreductase (por exemplo, finasteride), agentes anti-invasão (por exemplo, inibidores de metaloproteinase como marimastat e inibidores da função receptora do ativador plasminogênico de uroquinase) e inibidores da função do fator de desenvolvimento, (tais fatores de desenvolvimento incluem por exemplo fator de desenvolvimento derivado de plaqueta e fator de desenvolvimento hepatócito, tais inibidores incluem anticorpos de fator de desenvolvimento, anticorpos do receptor de fator de desenvolvimento, inibidores de tirosina quinase e inibidores de serina/treonina quinase); e

(iii) medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e suas combinações, como usados na oncologia médica, tais como antimetabólitos (por exemplo antifoliatos como metotrexato, fluoropirimidinas como análogos de 5-fluorouracila, purina e adenosina, citosina arabinosida);

antibióticos anti-tumor (por exemplo, antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo cisplatina, carboplatina); agentes de alquilação (por exemplo mostarda de nitrogênio, melfalan, 5 clorambucil, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosouréias, tiotepa); agentes antimitóticos (por exemplo alcalóides de vinca como vincristina e taxóides como taxol, taxotere); inibidores de topoisomerase (por exemplo epipodofilotoxinas como etoposida e teniposida, ansacrina, topotecan). De acordo com este aspecto da invenção é fornecido um produto farmacêutico 10 que compreende um derivado de pirimidina da fórmula (I) como anteriormente definido ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacêuticamente aceitáveis, e uma substância anti-tumor adicional como anteriormente definido para o tratamento conjunto de câncer. Um anti-emético também pode ser utilmente administrado, por exemplo quando do 15 uso de tal tratamento conjunto como descrito acima.

Além do seu uso na medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis também são úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores da 20 atividade do ciclo celular em animais de laboratório tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa por novos agentes terapêuticos.

Nas outras composições farmacêuticas, processos, métodos, usos e características de fabricação de medicamento, acima as formas de 25 realização alternativas e preferidas dos compostos da invenção aqui descritas também se aplicam.

A invenção será agora ilustrada nos seguintes Exemplos não limitantes, em que técnicas padrão conhecidas pelo químico habilitado e técnicas análogas àquelas descritas nestes Exemplos podem ser usadas onde

apropriadas, e em que, a menos que de outro modo estabelecido:

(i) as evaporações foram realizadas pela evaporação rotativa em vácuo e os procedimentos de trabalho foram realizados depois da remoção dos sólidos residuais tais como agentes de secagem por filtração;

5 (ii) as operações foram realizadas na temperatura ambiente, tipicamente na faixa de 18 a 25°C e ao ar a menos que de outro modo estabelecido ou ao menos que a pessoa habilitada possa de outro modo operar sob uma atmosfera de um gás inerte tal como argônio;

10 (iii) a cromatografia de coluna (pelo procedimento relâmpago) e cromatografia líquida de média pressão (MPLC) foram realizada em gel de sílica Merck (Art. 9385) ou sílica de fase reversa Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) obtida da E. Merck, Darmstadt, Alemanha;

(iv) os rendimentos são dados apenas para ilustração e não são necessariamente o máximo obtível;

15 (v) os pontos de fusão onde dados foram determinados usando um aparelho de ponto de fusão automático Mettler SP62, um aparelho de banho de óleo ou um aparelho de placa quente Koffler.

(vi) as estruturas dos produtos finais da fórmula (I) foram, no geral, confirmados pela ressonância magnética nuclear (no geral de próton) 20 (RMN) e técnicas espectrais de massa; os valores de mudança química de ressonância magnética de próton foram medidos em DMSO-d₆ deuterado (a menos que de outro modo estabelecido) na escala delta (ppm em campo descendente a partir de tetrametilsilano) usando um espectrômetro Varian Gemini 2000 operando em uma intensidade de campo de 300 MHz, a menos 25 que de outro modo estabelecido; e as multiplicidades de pico são mostradas como segue: s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; m, multipletto; br, amplo; a espectrometria de massa (MS) foi realizada pela eletropulverização em uma plataforma VG;

(vii) os intermediários não foram no geral, completamente

caracterizados e a pureza foi estimada pela cromatografia de camada fina (TLC), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), infravermelho (IR), análise de MS ou RMN;

(viii) as seguintes abreviações podem ser usadas anteriormente

5 ou a seguir:

DMF	N,N-dimetilformamida;
NMP	N-metilpirrolidin-2-ona;
DMSO	sulfóxido de dimetila;
Rt	tempo de retenção;

10 (ix) Sistema A:

Coluna	4,6 mm x 10 cm Hichrom RPB 5A
Solvente	A = 95% de água, 5% de acetonitrila + 0,1% de Ácido fórmico B = 95% de acetonitrila, 5% de água + 0,1% de Ácido fórmico
15 Tempo de permanência	10 minutos com um gradiente de 9,5 minutos de 5 a 95% de B
Comprimento de onda	254 nm largura de faixa 10 nm
Detector de massa	Platform LC

Exemplo 1

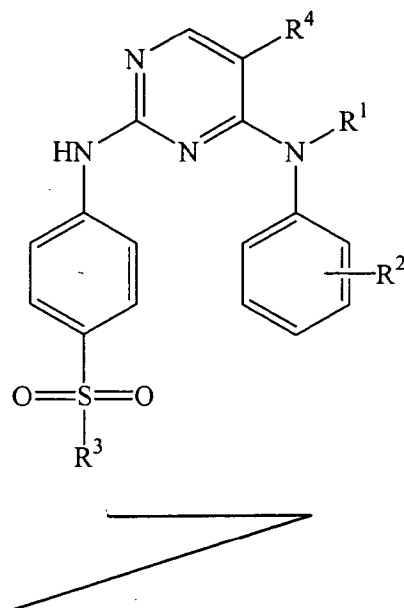
20 2-(4-Sulfamoilanolino)-4-(2-cianoanilino)pirimidina

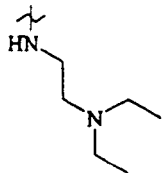
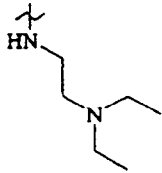
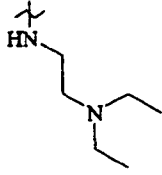
25 2-Cloro-4-(2-cianoanilino)pirimidina (250 mg, 1,09 mmol) foi dissolvido em n-butanol (3 ml) e sulfanilamida (150 mg, 0,87 mmol) foi adicionado. A suspensão resultante foi tratada com metanol até que todo o sólido dissolveu. A mistura de reação foi aquecida a 95°C durante 12 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi depois basificada até o pH 9-10 usando amônia metanólica e evaporada em sílica (5 ml). O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com 0 a 15% de solução 2,0 M de amônia metanólica em diclorometano para produzir um produto sólido (256 mg). RMN (303,1 K): 6,58 (d, 1H), 7,24 (br

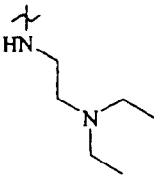
s, 2H), 7,56 (m, 5H), 7,69 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 10,88 (br s, 1H), 11,07 (br s, 1H); MS (M + H)⁺: 367,1.

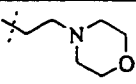
Exemplos de 2 a 11

- Os seguintes compostos foram preparados por um método análogo àquele descrito no Exemplo 1 usando-se os intermediários de 4-sulfonil anilina e 2-cloro-4-anilinopirimidina apropriados.



Ex	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR, 400MHz @ 373k	MS (M+H) ⁺
2	H	4-Br		H	0.90 (m, 6H), 2.41 (m, 6H), 2.86 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.78 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.89 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 9.24 (br s, 2H)	519.3, 521.3
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Br		H	0.99 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.92 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 5.97 (d, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 9.29 (s, 1H)	629.4, 631.4
4	-CH ₂ CH=CHBr	4-Br		H	0.84 (t, 6H), 2.37 (m, 6H), 2.78 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.40 (m, 2H), 6.66 (br s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.75 (dd, 2H), 7.92 (d, 1H), 9.19 (br s, 1H)	637.3, 639.3, 641.3

5	-CH ₂ CH=CHPh	4-Br		H	0.89 (t, 6H), 2.43 (m, 6H), 2.83 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.29 (m, 7H), 7.61 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 9.25 (s, 1H)	635.4, 637.4
6	H	2-CN	-CH ₃	H	3.09 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)	366.3
7	H	2-F, 5-CH ₃	-NH ₂	H	(303.1K) 2.28 (s, 3H), 6.55 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.64 (t, 4H), 8.09 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H)	374.3
8	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-F, 5-CH ₃	-CH ₃	H	1.86 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 5.88 (d, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 9.31 (s, 1H)	483.4

9	-CH ₂ CH=CHPh	2-F, 5-CH ₃	-CH ₃	H	2.32 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 4.65 (d, 2H), 5.97 (d, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.28 (m, 8H), 7.66 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 9.35 (s, 1H)	489.5
10	-CH ₂ CH=CHBr	2-F, 5-CH ₃	-CH ₃	H	2.33 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 9.37 (s, 1H)	491.3, 493.3
11	-CH ₂ CH=CHPh	2-F, 5-CH ₃	-NH ₂	Cl	2.28 (s, 3H), 4.71 (d, 2H), 6.39 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.75 (br s, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.69 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.38 (br s, 1H) ²	524.5, 526.4
12	H	H		Br	NMR(temp. ambiente) 2.2 (m, 4H), 2.5 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.8 (s, 1H)	518, 520

¹ Produto purificado pela cromatografia de coluna duas vezes seguido pela recristalização a partir de metanol.

² realizado em uma máquina de RMN a 500 MHz.

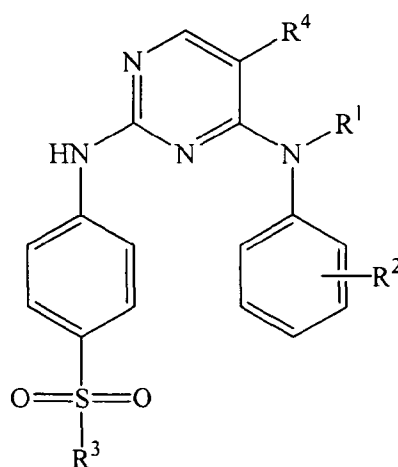
Exemplo 13

5 2-(4-Sulfamoilanolino)-4-[2-fluoro-5-metil-N-(4,4,4-trifluorobutil)anolino]-pirimidina

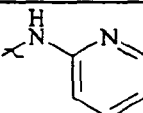
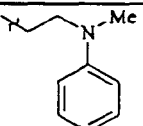
2-Cloro-4-(N-4,4,4,-trifluorobutil-2-fluoro-5-metilanolino)-pirimidina (215 mg, 0,62 mmol) foi dissolvido em n-butanol (2 ml) e sulfanilamida (85 mg, 0,50 mmol) foi adicionada. A suspensão resultante foi
 10 tratada com metanol até que todo o sólido dissolveu. A mistura de reação foi aquecida a 95°C durante 12 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O sólido que precipitou foi coletado por filtração, lavado com um volume pequeno de metanol e secado a vácuo para produzir um sólido branco (132 mg). RMN (400 MHz @ 373 K): 1,85 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,35 (s,
 15 3H), 3,97 (t, 2H), 6,04 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,67 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 10,00 (br s, 1H); MS (M + H)⁺: 484,4.

Exemplos de 14 a 22

Os seguintes compostos foram preparados por um método análogo àquele descrito no Exemplo 13 usando os intermediários 4-sulfonil
 20 anilina e 2-cloro-4-anilinopirimidina apropriados.



Ex	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR, 400MHz @ 373k	MS (M+H) ⁺
14	-CH ₂ CH=CHBr	2-F, 5-CH ₃	-NH ₂	H	2.34 (s, 3H), 4.50 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.69 (m, 4H), 8.05 (d, 1H), 9.99 (br s, 1H)	492.3, 494.3
15	-CH ₂ CH=CHPh	2-F, 5-CH ₃	-NH ₂	H	2.33 (s, 3H), 4.69 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.28 (m, 8H), 7.69 (s, 4H), 8.05 (d, 1H), 10.00 (br s, 1H)	490.5
16	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CN	-NH ₂	H	1.91 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.06 (d, 1H), 7.62 (m, 6H), 7.89 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 9.70 (br s, 1H)	477.4
17	-CH ₂ CH=CHBr	2-CN	-NH ₂	H	4.59 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 6.07 (dd, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.65 (m, 6H), 7.90 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.79 (br s, 1H)	485.3, 487.3

18	-CH ₂ CH=CHPh	2-CN	-NH ₂	H	(500MHz @ 373K) 4.74 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.61 (m, 6H), 7.85 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.51 (br s, 1H)	483.4
19	H	H		Br	Rt=2.46 ¹	498
20	H	H	NHCH ₃	Br	Rt=2.56 ¹	435
21	H	H	NH ₂	Br	Rt=2.40 ¹	421
22	H	H		Br	(temperatura ambiente) 2.7 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 6.55 (d, 2H), 6.6 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H)	538, 540

¹ A cromatografia e MS foram realizadas pela LCMS em um sistema Micromass OpenLinux usando o Sistema A:

Exemplo 23

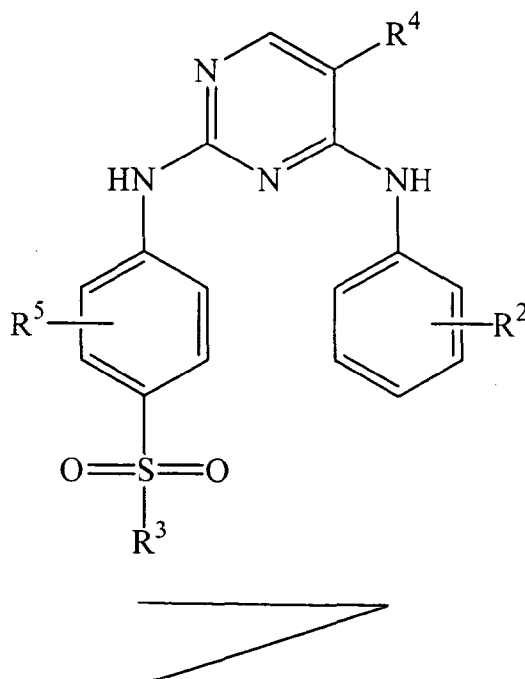
2-(4-Sulfamoilanolino)-4-(2-cianoanilino)-5-cloropirimidina

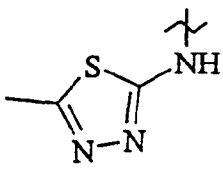
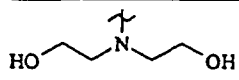
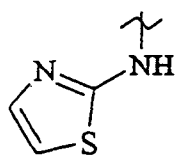
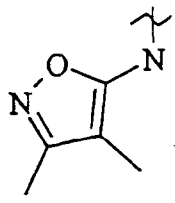
5 2,5-Dicloro-4-(2-cianoanilino)pirimidina (265 mg, 1,00 mmol) foi dissolvida em n-butanol (1 ml) e sulfanilamida (207 mg, 1,20

mmol) foi adicionado. A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo durante 2 horas e deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi depois basificada usando-se amônia metanólica e evaporada em sílica. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com 0 a 15% de solução 2,0 M de amônia metanólica em diclorometano para produzir um produto sólido (42,6 mg). RMN (303,1 K): 7,09 (2H, s), 7,41 - 7,59 (5H, m), 7,65 (1H, d), 7,74 - 7,86 (1H, m), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, s), 9,46 (1H, s), 9,78 (1H, s); MS (M + H)⁺: 401, 403.

Exemplos de 24 a 28

Os seguintes compostos foram preparados por um método análogo àquele descrito no Exemplo 23 usando-se a 4-sulfonil anilina apropriada.



Ex	R ⁴	R ⁵	R ²	R ³	NMR, 400MHz @ 373k	MS
24	Cl	H	2-CN		2.46 (3H, s), 7.38-7.58 (6H, m), 7.79 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.25 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.80 (1H, s), 13.79 (1H, s)	497, 499 (M-H)
25	Cl	H	2-CN		3.09 (4H, t), 3.50 (4H, dt), 4.77 (1H, t), 7.46 (2H, d), 7.50 (1H, t), 7.55-7.68 (3H, m), 7.80 (1H, t), 7.94 (1H, d), 8.27 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.83 (1H, s)	487, 489 (M-H)
26	Cl	2-OMe	2-CN	-NH ₂	3.83 (3H, s), 7.08 (3H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.49 (1H, dd), 7.65-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.30-8.35 (1H, m), 9.16 (1H, s)	431, 433 (M+H)
27	Cl	H	2-CN		6.81 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.40-7.57 (5H, m), 7.62 (1H, d), 7.79 (1H, t), 7.91 (1H, d), 8.24 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.76 (1H, s), 12.57 (1H, s)	484, 486 (M+H)
28	Cl	H	2-CN		1.60 (3H, s), 2.08 (3H, s), 7.39 (2H, d), 7.46-7.67 (4H, m), 7.79 (1H, t), 7.91 (1H, d), 8.28 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.91 (1H, s), 10.75 (1H, s)	496, 498 (M+H)

Exemplo 29**2,4-Di-(4-sulfamoilanolino)-5-bromopirimidina**

Uma solução de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (228 mg, 1,0 mmol), 4-sulfanilamida (180 mg, 1,05 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (174 µl, 1,0 mmol) em n-butanol (30 ml) foi aquecida a 100°C durante 16 horas. Uma goma formou-se da solução. Éster dietílico (20 ml) foi adicionado, fazendo com que a goma solidificasse e outra precipitação ocorresse. O sólido foi coletado por filtração e triturado com metanol quente, dando o produto do título (55 mg) como um sólido branco.

RMN: (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,88 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,88 (s, 1H).

Exemplo 30**2-(3-Sulfomoilanolino)-4-[(2-morfolino)anilino]pirimidina**

Neste exemplo as operações foram realizadas usando-se um robô Zimate XP com adições de solução por intermédio de uma Central de laboratório Zymate Master e agitadas em uma Stem RS5000 Reacto-Station. A estrutura do composto foi confirmada pela LCMS em um sistema Micromass OpenLinux usando-se o Sistema A.

À 3-aminobenzenossulfonamida (172 mg, 1,0 mmol) em 1,4-dioxano (8 ml) foi adicionado 2-Cloro-4-[(2-morfolino)anilino]-pirimidina (290 mg, 1 mmol) e cloreto de hidrogênio (solução 4,0 M em 1,4-dioxano, 50 µl). A mistura foi aquecida a 100°C durante 60 horas. A mistura de reação foi esfriada, o sólido resultante filtrado, lavado com 1,4-dioxano e secada (a vácuo a 48°C) para dar um sólido marrom claro (358 mg). Rt 5,88; MS (M + H)⁺: 427.

Exemplo 31**2-(4-Sulfamoilanolino)-4-(4-metoxifenóxi)-5-cloropirimidina**

Uma solução de 2,5 dicloro-4-(4-metoxifenóxi)pirimidina (Método 25; 0,65 g, 2,4 mmoles) e sulfanilamida (0,38 g, 2,2 mmoles) em

NMP (1,5 ml) foi aquecido a 100°C durante 4 horas. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila. A solução orgânica foi evaporada e o resíduo purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com 0,1% de ácido fórmico, 4% de metanol em diclorometano para produzir um produto sólido (0,17 g, 19%).

RMN: 3,81 (s, 3H), 7,05 (d, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,50 (d, 4H), 8,50 (s, 1H), 10,6 (br s, 1H); MS [M - H]⁻: 405, 407.

Preparação de Materiais de Partida

Os materiais de partida para os exemplos acima são comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados pelos métodos padrão a partir de compostos conhecidos. Os seguintes são métodos usados na preparação de alguns dos materiais de partida usados nas reações acima.

Método 1

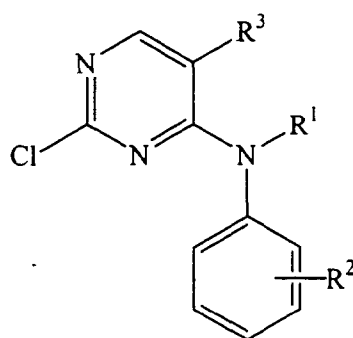
2-Cloro-4-(2-fluoro-5-metil(N-4,4,4-trifluorobutilanilino)pirimidina

2-Cloro-4-(2-fluoro-5-metilanilino)pirimidina (750 mg, 3,16 mmoles), 4,4,4-trifluoro-1-bromobutano (725 mg, 3,80 mmoles) e carbonato de potássio (525 mg, 3,80 mmoles) foram dissolvidos em N,N-Dimetilformamida (3 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 12 horas e depois evaporada em sílica (5 ml) e purificada pela cromatografia de coluna eluindo-se com acetato de etila (0 a 40%) : isoexano, para produzir um sólido na evaporação (976 mg).

RMN (373 K): 1,79 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,19 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 8,03 (d, 1H); MS (M + H)⁺: 347, 349.

Métodos de 2 a 10

Os seguintes compostos foram preparados por um método análogo àquele descrito no Método 1 usando-se a 2-cloro-4-anilino-pirimidina apropriada e o agente de alquilação relevante.



Método	R ¹	R ²	R ³	MS (M+H) ⁺
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Br	H	393, 395 ¹
3	-CH ₂ CH=CHBr	4-Br	H	401, 403, 405 ¹
4	-CH ₂ CH=CHPh	4-Br	H	400.2, 402.2
5	-CH ₂ CH=CHBr	2-F, 5-CH ₃	H	355, 357 ¹
6	-CH ₂ CH=CHPh	2-F, 5-CH ₃	H	354.3, 356.3
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CN	H	340 ¹
8	-CH ₂ CH=CHBr	2-CN	H	348, 350, 352 ¹
9	-CH ₂ CH=CHPh	2-CN	H	347.2, 349.3
10	-CH ₂ CH=CHPh	2-F, 5-CH ₃	Cl	388.3, 390.3

¹ onde a massa mostrada é um M⁺.

Método 11

2-Cloro-4-(2-cianoanilino)pirimidina

2,4-Dicloropirimidina (3 g, 0,02 mol), antranilonitrila (2,38 g, 0,02 mol) e ácido clorídrico concentrado (quantidade cat.) foram adicionados à água (5 ml). A mistura de reação foi aquecida a 40°C para dissolver os materiais de partida e a solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 12 horas. O precipitado sólido que formou foi coletado por filtração e secado a vácuo para produzir um sólido amarelo claro (5,14 g).
 RMN: 6,78 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 10,22 (br s, 1H); MS (M + H)⁺: 231,1, 233,1.

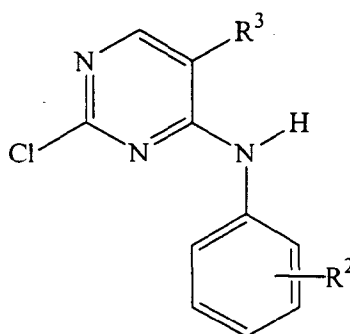
Método 12

2-Cloro-4-(4-bromoanilino)pirimidina

2,4-Dicloropirimidina (3 g, 20,14 mmoles), 4-bromoanilina (3,46 g, 20,14 mmoles) e di-isopropiletilamina (3,86 ml, 22,15 mmoles) foram dissolvidos em n-butanol (5 ml). A mistura de reação foi aquecida a 120°C durante 12 horas, esfriada e evaporada em sílica (5 ml). O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna e eluída com acetato de etila (50%) : isoexano para produzir um sólido na evaporação (4,77 g). RMN: 6,74 (d, 1H), 7,55 (m, 4H), 8,16 (d, 1H), 10,09 (br s, 1H); MS (M + H)⁺: 284,1, 286,1, 288,0.

Métodos de 13 a 17

Os seguintes compostos foram preparados por um método análogo àquele descrito no Método 12 usando-se a 2,4-dicloropirimidina apropriada e a anilina relevante.



Método	R ²	R ³	NMR, 400MHz	MS (M+H) ⁺
13	2-F, 5-CH ₃	H		238.1, 240.1
14	2-F, 5-CH ₃	Cl	2.29 (s, 3H), 7.17 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)	
15	H	Br		282.1, 284.1, 286.1
16	2-CN	Cl		265.1, 267.1
17	2-	H		291, 293

Método 18

4-[2-(N,N-Dietilamino)etilamino]benzenossulfonamida

O material de partida acima foi preparado como descrito em

Therapie, 1965, 20 (4), p. 917 a 929.

Método 19

2,4,5-Tricloropirimidina

5 5-Clorouracila (10,0 g, 68,5 mmoles) foi dissolvido em
oxicloreto de fósforo (60 ml) e pentacloreto de fósforo (16,0 g, 77 mmoles)
foi adicionado. A mistura de reação foi depois agitada ao refluxo (110°C)
durante 16 horas depois deixada esfriar até 20°C. A mistura de reação foi
depois lenta e cuidadosamente vertida em água (200 ml) a 25°C com agitação
vigorosa. Depois bem agitada durante 90 minutos antes da adição de EtOAc
10 (250 ml). A camada orgânica separada e a camada aquosa re-extraída em
EtOAc (250 ml). As camadas orgânicas foram depois combinadas e lavadas
com bicarbonato de sódio (200 ml de solução aquosa), salmoura (200 ml) e
depois evaporadas até um líquido amarelo. O material bruto foi purificado
pela cromatografia de coluna eluindo-se com diclorometano para produzir o
15 produto como um líquido amarelo (6,37 g, 51%). RMN (CDCl₃): 8,62 (s,
1H); MS (M⁺): 182, 184, 186.

Método 20

Cloridreto de 4-[2-hidróxi-3-(dimetilamino)propóxi]anilina

20 Uma solução de 4-[2-hidróxi-3-(dimetilamino)propóxi]-
nitrobenzeno (Método 21, 3,75 g) em etanol (40 ml) foi cataliticamente
hidrogenado em 10% de paládio em carbono (0,4 g) durante a noite. O
catalisador foi removido por filtração através de terra diatomácea e o filtrado
foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico contendo uma
pequena quantidade de isopropanol e cloreto de hidrogênio etérico (1 M, 16
25 ml) foi adicionado. O éter dietílico foi removido por evaporação e o resíduo
sólido foi colocado em suspensão em isopropanol. A mistura foi aquecida em
um banho de vapor durante alguns minutos e depois deixada esfriar. O sólido
insolúvel foi coletado por filtração, lavado com isopropanol e éter e secado
para dar o produto (3,04 g, 72,4%). RMN: 2,80 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,88

(m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,93 (br s, 1H), 6,88 (m, 4H); MS ($M + H$)⁺: 211; C₁₁H₁₈N₂O₂·1,6 HCl requer: C; 49,2, H; 7,4, N; 10,4, Cl; 21,7%; encontrado: C; 49,2, H; 7,2, N; 10,1; Cl; 19,1%.

Método 21

5 4-[2-Hidróxi-3-(dimetilamino)propóxi]nitrobenzeno.

4-(2,3-Epoxipropóxi)nitrobenzeno (obtido como descrito em Synthetic Communications, 1994, 24, 833; 4,3 g,) foi dissolvido em metanol (30 ml) e DMF (10 ml). Uma solução de dimetilamina em metanol (2 M, 17 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada durante a noite. O material volátil
10 foi removido pela evaporação e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio saturado (100 ml) e acetato de etila (100 ml). A camada orgânica foi separada e lavada com cloreto de sódio saturado (2 x 100 ml) e secada (MgSO₄). A concentração deu o produto como um óleo que lentamente cristalizou sob alto vácuo (4,79 g, 89,9%). RMN (CDCl₃): 2,33 (s, 6H), 2,98
15 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 4,00 (m, 3 H), 7,00 (d, 2H), 8,20 (d, 2H); MS ($M + H$)⁺: 241.

Método 22

4-{2-[(N-Metil-N-fenil)amino]etilsulfonil}anilina

A uma solução de 4-{2-[(N-metil-N-fenil)amino]etilsulfonil}-
20 nitrobenzeno (Método 23; 10 g, 31,25 mmoles) em etanol (100 ml) foram adicionados 5 ml de água, 1 ml de HCl (conc.) e 25 g de pó de pino de ferro. A reação foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. A reação foi esfriada, basificada pela adição de cáustico e filtrada. O resíduo de ferro foi extraído com um adicional de 100 ml de etanol em ebulição e filtrado mais uma vez.
25 Aos filtrados combinados foi adicionado água (400 ml), o produto foi coletado por filtração. O material bruto foi dissolvido em acetona (80 ml) tratado com carvão vegetal, filtrado e precipitado pela adição de água. O produto foi coletado por filtração. (6 g). Pf 158 a 159°C; RMN: 2,8 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 6,5 (d, 2H), 6,6 (m, 3H), 7,1 (t, 2H), 7,5

(d, 2H); MS (M + H)⁺: 291.

Método 23

4-{2-[(N-Metil-N-fenil)amino]etil}sulfonyl}nitrobenzene

A uma solução de 1-[(2-cloroetil)sulfonyl]-4-nitrobenzene (US 5.716.936; 5 g, 22,8 mmoles) em água (50 ml) foi adicionado acetato de sódio (3 g, 36,6 mmoles) e N-metilanilina (3,3 g, 30,8 mmoles). A reação foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. Depois de esfriar ligeiramente, o sobrenadante aquoso quente foi decantado. O óleo residual foi lavado com água fria. O sólido resultante foi coletado por filtração e secado ao ar. O material bruto foi recristalizado a partir de benzeno/éter de petróleo para dar cristais vermelhos (5,3 g). Pf 111 a 113°C. Este material foi usado sem outra caracterização.

Método 24

4-[(2-[N-Morfolino]etil)sulfonyl]aniline

O composto do título pode ser preparado por um método análogo àquele usado no Método 22 acima (partes A-C) usando morfolina no lugar de N-metilanilina. RMN: 2,2 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 6,05 (br s, 2H), 6,6 (d, 2H), 7,4 (d, 2H); MS (M + H)⁺: 271.

Método 25

5-Dicloro-4-(4-metoxifenóxi)pirimidina

Uma solução de 2,4,5-tricloropirimidina (1,0 g, 5,4 mmoles) e 4-metoxifenol (0,64 g, 5,2 mmoles) em NMP (2,5 ml) foi tratada com carbonato de potássio anidro (1,65 g, 12 mmoles). A mistura de reação foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo purificado pela cromatografia de coluna eluindo-se com 10% de acetato de etila em isoexano para produzir um produto sólido (1,33 g, 90%). RMN: 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 8,77 (s, 1H); MS (M + H)⁺ 271, 273.

Exemplo 32

O seguinte ilustra formas de dosagem farmacêutica representativas contendo o composto da fórmula (I) ou um sal ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacêuticamente aceitáveis (daqui em diante composto X), para o uso terapêutico ou profilático em seres humanos:

5

(a): Tablete I	mg/Tablete
Composto X	100
Lactose Ph. Eur	182,75
Croscarmellose sódica	12,0
Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(b): Tablete II	mg/Tablete
Composto X	50
Lactose Ph. Eur	223,75
Croscarmellose sódica	6,0
Amido de milho	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(c): Tablete III	mg/Tablete
Composto X	1,0
Lactose Ph. Eur	93,25
Croscarmellose sódica	4,0
Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v)	0,75
Estearato de magnésio	1,0

(d): Cápsula	mg/cápsula
Composto X	10
Lactose Ph. Eur	488,5
Estearato de magnésio	1,5

(e): Injeção I	(50 mg/ml)
Composto X	5,0% p/v
Solução de hidróxido de sódio 1 M	15,0% v/v
Ácido clorídrico 0,1 M	(para ajustar o pH a 7,6)
Polietileno glicol 400	4,5% p/v
Água para injeção	até 100%

(f): Injeção II	10 mg/ml
Composto X	1,0% p/v
Fosfato de sódio BP	3,6% p/v
Solução de hidróxido de sódio 1 M	15,0% v/v
Água para injeção	até 100%

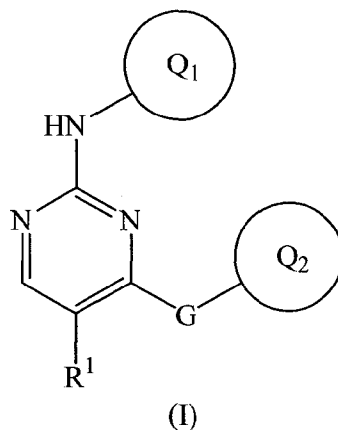
(g): Injeção III	(1 mg/ml, tamponado até o pH 6)
Composto X	0,1% p/v
Fosfato de sódio BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietileno glicol 400	3,5% p/v
Água para injeção	até 100%

Nota

As formulações acima podem ser obtidas pelos procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica farmacêutica. Os tabletes de (a) a (c) podem ser revestidos entéricos por meios convencionais, por exemplo para fornecer um revestimento de ftalato acetato de celulose.

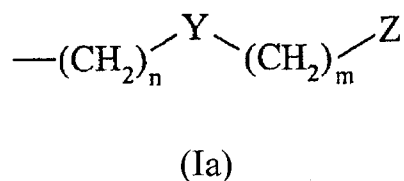
REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirimidina, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



em que:

- 5 Q₁ e Q₂ são independentemente selecionados fenila; e um de Q₁ e Q₂ ou tanto Q₁ quanto Q₂ é substituído em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄)sulfamoíla, N,N-di-(alquil C₁₋₄)sulfamoíla (opcionalmente substituído por hidróxi), alquil C₁₋₄ sulfonila ou um substituinte da fórmula (Ia):



- 10 em que:

Y é -S(O)₂NH- ou -S(O)₂-;

Z é R^bR^cN- ou um grupo heterocíclico; em que o dito grupo heterocíclico é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um ou mais grupos selecionados de R^h;

- 15 R^b e R^c são independentemente selecionados de alquila C₁₋₄ e fenila;

n é 0;

m é 2, além disso m pode ser 0 quando Z é um grupo heterocíclico;

G é -O- ou -NR²-;

R² é selecionado de hidrogênio, alquila C₁₋₆ e alquenila C₃₋₆; em que os ditos alquila C₁₋₆ e alquenila C₃₋₆ são opcionalmente substituídos
5 por um ou mais grupos selecionados de Rⁿ;

R¹ é selecionado de hidrogênio e halo;

Q₁ é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um substituinte alcóxi C₁₋₄;

Q₂ é opcionalmente substituído em um carbono do anel por
10 um a quatro substituintes independentemente selecionados de halo, ciano, alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ e grupo heterocíclico;

Rⁿ é selecionado de halo e fenila; e

R^h é selecionado de alquila C₁₋₄;

em que o dito grupo heterocíclico é selecionado de morfolino,
15 1,3,4-tiadiazolila, tiazolila, isoxazolila e piridinila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Derivado de pirimidina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de Q₁ e Q₂ ou ambos de Q₁ e Q₂ são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla,
20 mesila, N-(2-dietilaminoetil)sulfamoíla, 2-(N-metil-N-fenilamino) etilsulfonila, 2-morfolinoetilsulfonila, N-(5-metil-tiadiazol-2-il)sulfamoíla, N,N-di-(2-hidroxietil)sulfamoíla, N-(tiazol-2-il)-sulfamoíla, N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)sulfamoíla, N-(pirid-2-il)sulfamoíla e N-metilsulfamoíla ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 3. Derivado de pirimidina de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Q₁ é fenila substituído nas posições para ou meta em relação ao -NH- por sulfamoíla, N-(alquil C₁₋₄) sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), N,N-di-(alquil C₁₋₄)sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), alquil C₁₋₄

sulfonila (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi) ou um substituinte da fórmula (Ia) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Derivado de pirimidina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que G é -O-, -NH-, -(4,4,4-trifluorobutil)N-, -(3-bromo-2-propenil)N- ou -(3-fenil-2-propenil)-N- ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Derivado de pirimidina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Q₂ é opcionalmente substituído em um carbono do anel por um a dois substituintes independentemente selecionados de halo, ciano, metila, metóxi e morfolino ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Derivado de pirimidina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

2-(4-sulfamoilanolino)-4-(2-cianoanolino)pirimidina;

2-(4-N-metilsulfamoilanolino)-4-anilino-5-bromopirimidina;

2-(4-sulfamoilanolino)-4-anilino-5-bromopirimidina;

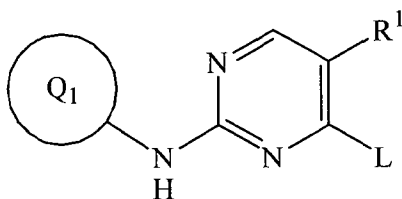
2,4-di-(4-sulfamoilanolino)-5-bromopirimidina; ou

2-(4-sulfamoilanolino)-4-(4-metoxifenóxi)-5-cloropirimidina;

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Processo para preparar um derivado de pirimidina ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende:

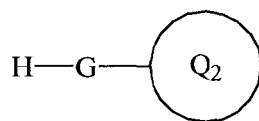
a) para os compostos da fórmula (I) onde G é -NR²-; reagir uma pirimidina da fórmula (II):



(II)

em que L é um grupo removível como definido abaixo, com um composto da

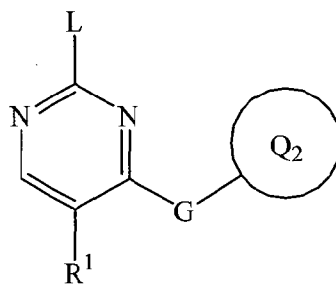
fórmula (III):



(III)

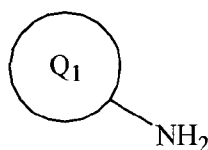
onde G é $-NR^2-$;

b) reação de uma pirimidina da fórmula (IV):



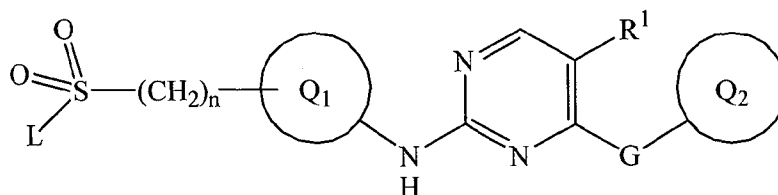
(IV)

em que L é um grupo removível como definido abaixo, com um composto da
5 fórmula (V):



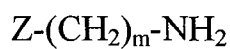
(V)

c) para os compostos da fórmula (I) em que a cadeia lateral é
da fórmula (Ia) e Y é $-S(O)_2NH-$; pela reação de um composto da fórmula
(VI):



(VI)

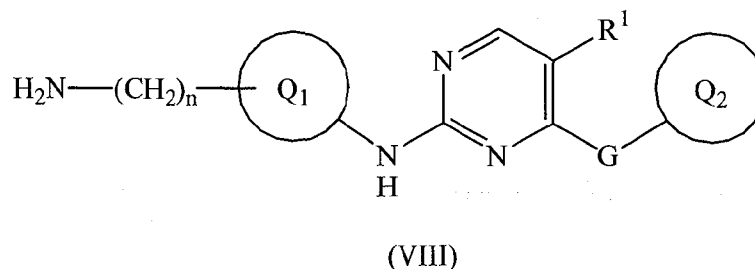
onde L é um grupo removível; com uma amina da fórmula (VII):



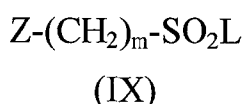
(VII)

d) para os compostos da fórmula (I) em que a cadeia lateral é

da fórmula (Ia) e Y é -NHS(O)₂ pela reação de uma amina da fórmula (VIII):

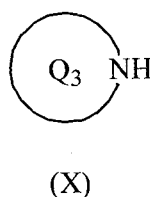


com um composto da fórmula (IX):



onde L é um grupo removível;

5 e) para os compostos da fórmula (I) em que a cadeia lateral é da fórmula (Ia'); pela reação de um composto da fórmula (VI) com uma amina da fórmula (X):



e depois disso se necessário:

i) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);

10 ii) remover quaisquer grupos de proteção;

iii) formar um sal farmaceuticamente aceitável.

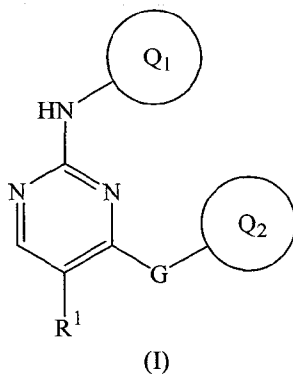
8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um derivado de pirimidina da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15

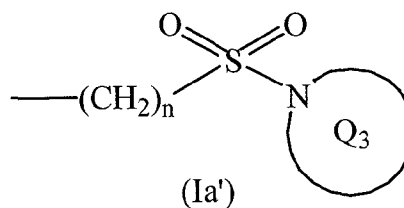
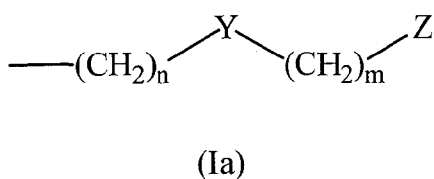
RESUMO

“DERIVADO DE PIRIMIDINA, PROCESSO PARA PREPARAR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Derivados de pirimidina da fórmula (I)



- 5 em que: Q_1 e Q_2 são independentemente selecionados de arila ou heteroarila ligada a carbono opcionalmente substituído como definido dentro; e um de Q_1 e Q_2 ou tanto Q_1 quanto Q_2 são substituídos em um carbono do anel por um grupo selecionado de sulfamoíla, N-(alquil C_{1-4})sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), N,N-di-(alquil C_{1-4})
- 10 sulfamoíla (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi), alquil C_{1-4} sulfonila (opcionalmente substituído por halo ou hidróxi) ou um substituinte da fórmula (Ia) ou (Ia')



- em que Q_1 , Q_2 , G, R^1 , Y, Z, Q_3 , n e m são como definidos dentro; e seus sais e ésteres hidrolisáveis *in vivo* farmacêuticamente aceitáveis são descritos. Os
- 15 processos para a sua fabricação, composições farmacêuticas e seu uso como inibidores da serina/treonina quinases (CDK) dependentes de ciclina também são descritas.