República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1015913-4 A2

(22) Data do Depósito: 01/07/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 18/08/2020

(54) Título: DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DI-HIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA, O RESPECTIVO PREPARO E A RESPECTIVA UTILIZAÇÃO FARMACÊUTICA COMO INIBIDORES DE FOSFORILAÇÃO DE AKT (PKB)

(51) Int. Cl.: C07D 239/36; C07D 403/12; C07D 409/12; C07D 413/12; A61K 31/513; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/07/2009 FR 0903239.

(71) Depositante(es): SANOFI.

(72) Inventor(es): JEAN-CHRISTOPHE CARRY; VICTOR CERTAL; FRANK HALLEY; KARL ANDREAS KARLSSON; LAURENT SCHIO; FABIENNE THOMPSON.

(86) Pedido PCT: PCT FR2010051375 de 01/07/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/001114 de 06/01/2011

(85) Data da Fase Nacional: 30/12/2011

(57) Resumo: DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DI-HIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA, O RESPECTIVO PREPARO E A RESPECTIVA UTILIZAÇÃO FARMACÊUTICA COMO INIBIDORES DE FOSFORILAÇÃO DE AKT (PKB)".COMO INIBIDORES DE FOSFORILAÇÃO DE AKT (PKB)". A presente invenção refere-se a presente invenção refere-se aos novos produtos de fórmula (I): (I) na qual R1 representa um radical arila ou heteroarila eventualmente substituídos; R representa H ou forma com R1 um ciclo com 5 ou 6 cadeias fundido em um resto arila ou heterorila contendo eventualmente um ou vários O, S, N, NH e Nalq, sendo eventualmente substituído por um ou vários Hal; R4 representa H; R5 representa um H ou alquila eventualmente substituída por um ou vários átomos de halogênio; esses produtos estado sob todas as formas isômeras e os sãos, a título de medicamentos notadamente como inibidores de fosforilação de AKT (PKB).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DI-HIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA, O RESPECTIVO PREPARO E A RESPECTIVA UTILIZAÇÃO FARMACÊUTICA COMO INIBIDORES DE FOSFORILAÇÃO DE AKT (PKB)".**

A presente invenção refere-se aos novos compostos químicos (6-oxo-1,6-di-hidro–pirimidin-2-il)-amida), derivados de pirimidinonas, o respectivo processo de preparo, os novos intermediários obtidos, a respectiva aplicação à título de medicamentos, as composições farmacêuticas que os contêm e a nova utilização desses derivados.

A presente invenção se refere assim também a utilização desses derivados para o preparo de um medicamento destinado ao tratamento técnico.

Mais particularmente, a invenção se refere aos novos derivados de pirimidinonas e à respectiva utilização farmacêutica para a prevenção e o tratamento de afecções capazes de serem moduladas pela inibição da via PI3K/AKT/mTOR. AKT é um ator chave na via de sinalização. Um nível elevado de fosforilação de AKT é o marcador da ativação da via que é encontrada em numerosos cânceres humanos.

Os produtos da presente invenção podem assim notadamente ser utilizados para a prevenção ou ao tratamento de afecções capazes de serem moduladas pela inibição da fosforilação de AKT (P-AKT). A inibição de P-AKT pode ser notadamente obtida pela inibição da via PI3K/AKT/mTOR, em particular pela inibição de quinases pertencentes a essa via como os receptores com atividade tirosina, tais como EGFR, IGFR, ErbB2, a 3'-fosfoinositida-dependente proteína quinase-1 (PDK1), a fosfoinositida quinase PI3K, a serina treonina quinase AKT, a quinase mTOR.

A inibição e a regulagem da via PI3K/AKT/mTOR constitui notadamente um novo e potente mecanismo de ação para o tratamento de um grande número de doenças cancerígenas, incluindo tumores sólidos e líquidos.

Essas afecções que os produtos do presente pedido podem tratar são os tumores humanos sólidos ou líquidos.

Papel da via **PI3K/AKT/mTOR**

A via de sinalização PI3K/AKT/mTOR é uma rede complexa que regula múltiplas funções celulares, como o crescimento, a sobrevida, a proliferação e a motilidade celular que são processos chaves da tumorigênese.

Essa via de sinalização é um alvo importante no tratamento do câncer, pois a maior parte de seus efeitos são alterados nos tumores humanos. Os principais efeitos que contribuem para a ativação da via são (I) os oncógenos, tais como ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), PIk3CA e AKT ativados por mutação, amplificação ou super expressão; (II) a deficiência dos genes supresores de tumores, tais como PTEN, TSC1/2, LKB E PML que são inativados em consequências de mutações ou deleções (Jiang L-Z & Liu L-Z, Biochim Biophys Acta, 2008, 1784:150; Vivanco I & Sawyers CL, 2002, Nat Rev Cancer, 2:489; Cully M et al., Nature Rev. Cancer, 2006, 6:184).

A ativação dos oncógenos dessa via de sinalização é encontrada em numerosas doenças cancerígenas humanas;

- as mutações ativadoras de PIK3CA estão presentes em 15 – 30% dos cânceres do cólon, do seio, do endométrio, do fígado, do ovário e da próstata (TL Yuan and LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497; Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; KE. Bachman et al. Cancer Biol Ther, 2004, 3:772; DA Levine et al. Clin Canc Res. 2005, 11:2875; C. Hartmann et al. Acta Neuropathol. 2005, 109:639);

- as amplificações, mutações ativadoras e super expressões dos RTKs, tais como EGFR e HER2 nos cânceres do cérebro do seio e do pulmão (NSCLC);

-a amplificação e a superexpressão ativadora de AKT nos cânceres do cérebro, do pulmão (NSCLC), do seio, do rim, do ovário e do pâncreas (Testa JR. and Bellacosa A., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:10983; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 9267; Bellacosa et al., Int. J. Cancer, 1995, 64:280; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93:3636; Yuan et al., Oncogene, 2000, 19:2324).

A deficiência dos genes supressores de tumores dessa via de

sinalização é também encontrada em numerosas doenças cancerígenas humanas:

- a deleção de PTEN em 50% dos cânceres do pulmão, do fígado, do rim, da próstata, do seio, do cérebro, do pâncreas, do endométrio e do cólon (Maxwell GL et al. Canc. Res. 1998, 58:2500; Zhou X-P et al. Amer. J. Pathol., 2002, 161:439; Endersby R & Baker SJ, Oncogene, 2008, 27:5416; Li et al. Science, 1997, 275:1943; Steack PA et al., Nat. Genet., 1997, 15:356);

- as mutações de TSC1/2 em mais de 50% das escleroses tuberosas;

-as mutações ou deleções de LKB1 (ou STK11) que predispõe aos cânceres do trato gastro-intestinal e alcance do pâncreas e que são encontradas em particular em 10-38% dos adenocarcinomas do pulmão (Shah U. et al. Câncer Res. 2008, 68 :3562);

- as modificações de PML notadamente por translocação nos tumores humanos (Gurrieri C Et al, J. NAtl Câncer Inst. 2004, 96 :269).

Além disso, essa via de sinalização é um fator maior de resistência à quimioterapia, à radioterapia e a terapias alvejadas, tais como os inibidores de EGFR e HER2, por exempl, (C. Sawyers et al. Nat Ver 2002).

Papel de AKT

AKT (proteína quinase B; PKB) é uma serina-treonina que ocupa um lugar central em uma das vias maiores de sinalização celular, a via PI3K/AKT. AKT é notadamente implicada no crescimento na proliferação e na sobre vida das células tumorais. A ativação de AKT é feita em duas etapa (I) por fosforilação da treonina 308 (P-T308) por PDK1 e (2) por fosforilação da serina 473 (P-S473) por mTORC2 (ou complexo mTOR-Rictor), resultando em uma ativação total. AKT, por sua vez, regula um grande número de proteínas das quais mTOR (mammalian target of Rapamycin), BAD, GSK3, p21, p27, FOXO ou FKHRL1 (Manning BD & Cantley LC, Cell, 2007 129:1261). A ativação de AKT promove a internalização dos nutrientes, o que aciona um processo de metabolização anabolizante sustentando o crescimento e a proliferação celular. Em particular, AKT controla a iniciação da

síntese protéica através de uma cascata de interações que procede por intermédio de TSC1/2 (complexo de esclerose tuberosa), Rheb, e TOR para chegar a dois alvos críticos da via de sinalização, p70S6K e 4EBP. AKT induz também uma fosforilação inibidora do fator de transcrição Forkhead e a inativação de GSK3β que levam à inibição da apoptose e à progressão do ciclo celular (Franke TF, Oncogene, 2008, 27: 6473). AKT é, portanto, um alvo para a terapia anticancerígena e a inibição da ativação de AKT pela inibição de sua fosforilação pode induzir a apoptose das células malignas e apresentar um tratamento para o câncer.

Os receptores com atividade tirosina quinase como IGF1R.

Níveis anormalmente elevados de atividade proteína quinase foram implicados em numerosas doenças resultantes de funções celulares anormais. Isto pode ser proveniente direta ou indiretamente de um disfuncionamento nos mecanismos de controle da atividade quinase, ligado, por exemplo, a uma mutação, uma superexpressão ou uma ativação inapropriada da enzima ou por uma super ou sub-produção de citoquinas ou fatores de crescimento, também implicados na transducção dos sinais a montante ou a jusante das quinases. Em todos esses casos, uma inibição seletiva da ação das quinases deixa esperar um efeito benéfico.

O receptor de tipo 1 para o 'insulin-like growth factor (IGF-I-R)' é um receptor transmembranário com atividade tirosina quinase que se liga, em primeiro lugar, ao IGFI, mas também ao IGFII e a insulina com uma afinidade mais baixa. A ligação do IGFI ao seu receptor acarreta uma oligomerização do receptor, a ativação da tirosina quinase, a autofosforilação intermolecular e a fosforilação de substratos celulares (principais substratos> IRS1 e Shc). O receptor ativado por seu ligante induz uma atividade mitogênica nas células normais. Todavia, IGF-I-R exerce um papel importante no crescimento dito anormal.

Várias relações clínicas sublinham o papel importante da via IGF-I no desenvolvimento dos cânceres humanos.

IGF-I-R é frequentemente encontrado super-expresso em numerosos tipos tumorais (seio, cólon, pulmão, sarcoma, próstata, mieloma múlti-

plo) e sua presença é frequentemente associada a um fenótipo mais agressivo.

Fortes concentrações de IGF1 que circulam são muito correlacionadas a um risco de câncer da próstata, pulmão e seio.

Além disso, foi amplamente documentado que IGF-I-R é necessário ao estabelecimento e à manutenção do fenótipo transformado in vitro como in vivo [Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, páginas 1-6]. A atividade quinase de IGF-I-R é essencial à atividade de transformação de vários oncógenos: EGFR, PDGFR, o antígeno maior T do vírus SV40, Ras ativado, Raf e v-Src. A expressão de IGF-I-R nos fibroblastos normais induz um fenótipo neoplásico, que pode, em seguida, acarretar a formação do tumor in vivo. A expressão de IGF-I-R exerce um papel importante no crescimento independente do substrato. IGF-I-R foi também mostrado como um protetor da apoptose induzida como quimioterapia, radiação, e apoptose induzida por citoquinas. Além disso, a inibição de IGF-I-R endógena por um dominante negativo, a formação de tripla hélice ou a expressão de um anti-sentido provoca supressão da atividade transformante *in vitro* e a diminuição do crescimento de tumores nos modelos animais.

PDK1

A proteína 3'-fosfoinositida-dependente quinase-1 (PDK1) é uma das componentes essenciais da via de sinalização PI3K-AKT. É uma serina-treonina (Ser/Thr) quinase cujo o papel é de fosforilar e de ativar outras Ser/Thr quinases da família das AGC implicadas no controle do crescimento da proliferação, da sobrevida celular e na regulagem do metabolismo. Essas quinases incluem a proteína quinase B (PKB ou AKT), SGK '(ou serum and glucocorticoïd regulated kinase)', RSK '(ou p90 ribosomal S6 kinase)', p70S6K '(ou p70 ribosomal S6 kinase)', assim como diversas isoformas da proteína quinase C (PKC) (Vanhaesebroeck B. &Alessi DR., Biochem J, 2000, 346:561);. Um dos papéis chaves de PDK1 é, portanto, a ativação de AKT: em presença de PIP3, o segundo mensageiro gerado por PI3K, PDK-1 é recrutado na membrana plásmica via seu domínio PH '(plekstrin homology)' e fosforila AKT sobre a treonina 308 situado no circuito de ativação,

uma modificação essencial da ativação de AKT. PDK1 é expressa de forma ubiquitária e é uma quinase constitutivamente ativa. PDK1 é um elemento chave na via de sinalização PI3K/AKT para regulagem de processos chaves na tumorigênese, como a proliferação e a sobrevida celular. Essa via sendo ativada em mais de 50% dos cânceres humanos. PDK1 representa um alvo para terapia anticancerígena. A inibição de PDK1 deveria resultar em uma inibição efetiva da proliferação e da sobrevida das células cancerígenas e, portanto, fornecer um benefício terapêutico para os cânceres humanos (Bayascas JR, Cell cycle, 2008, 7:2978; Peifer C. & Alessi DR, ChemMedChem, 2008, 3:1810).

As fosfoinositidas- 3 quinases (PI3Ks)

O lipídio quinase PI3K é um alvo importante nessa via de sinalização para oncologia. As PI3Ks da classe I são repartidas na classe Ia (PI3Kα,β, δ) ativada pelos receptores com atividade tirosina quinase (RTKs), os receptores acoplados às proteínas G (GPCRs), as GTPases da família Rho, p21-Ras e em classe IB (PI3Kγ) ativado pelos GPCRs e por p21-Ras. As PI3Ks da classe Ia são heterodímeros que consistem em uma subunidade catalítica p110α, β, δ e uma subunidade reguladora p85 ou p55. A classe Ib (p110γ) é monomérica. As PI3Ks da classe I são lipídios/proteínas quinases que são ativadas pelas RTKs, e as GPCRs ou Ras após recrutamento à membrana. Essas PI3Ks da classe I fosforilam o fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP2) sobre a posição 3 do inositol para dar o fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3), mensageiro secundário chave dessa via de sinalização. Por sua vez, PIP3 recruta AKT e PDK1 à membrana onde se fixam por seu domínio homólogo na pleckstrina (domínio PH), levando à ativação de AKT por fosforilação de PDK1 sobre a treonina 308. AKT fosforila numerosos substratos, exercendo um papel chave em numerosos processos que chegam à transformação celular com a proliferação, o crescimento e a sobrevida celular, assim como a angiogênese.

As PI3Ks de classe I são implicadas nos cânceres humanos: Mutações somáticas do gene PIK3CA que codificam para PI3Kα se acham em 15-35% dos tumores humanos notadamente duas mutações oncogêni-

cas principais H1047R (no domínio quinase) e E545k/E542K (no domínio helical) (Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; TL Yuan and LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497). Inibidores de PI3K são esperados eficazes para o tratamento de numerosos cânceres humanos que apresentam alterações genéticas que chegam a ativação da via PI3k/AKT/mTOR (Vogt P. et al., Virology, 2006, 344 :131; Zhao L & Vogt OK, Oncogenese, 2008, 27 :5486).

Derivados morfolino pirimidinonas inibidores de quinases são conhecidos do técnico.

A aplicação WO2008/148074 descreve produtos que possuem uma atividade inibidora de mTOR. Esses produtos são pirido[1,2-1] pirimidin-4-onas que diferem dos produtos da presente invenção, em razão de seu caráter inteiramente aromático e de suas substituições.

A aplicação WO2008/064244 descreve a aplicação dos produtos TGX-221 e TGX-155 inibidores de PI3Kβ úteis do câncer e notadamente no câncer do seio. Esses produtores são pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas anteriormente descritos nas aplicações WO2004/016607 e WO2001/053266 que diferem dos produtos da presente invenção, em razão de seu caráter inteiramente aromática e suas substituições.

As aplicações WO2006/109081, WO2006/109084 e WO2006/126010 descrevem produtos inibidores DNA-PK úteis para o tratamento dos cânceres ATM deficientes. Esses produtos são pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que diferem dos produtos da presente invenção, em razão de seu caráter inteiramente aromático e de suas substituições.

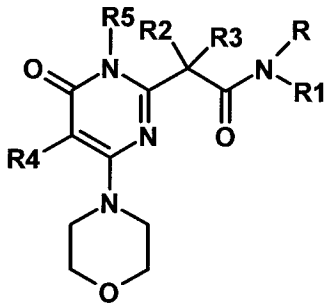
A aplicação WO2003/024949 descreve produtos inibidores de DNA-PK úteis para o tratamento dos cânceres ATM deficientes. Esses produtos são pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que diferem dos produtos da presente invenção, em razão de seu caráter inteiramente aromático e de suas substituições .

Derivados morfolino pirimidina inibidores de quinase são também conhecidos do técnico.

As aplicações WO2009/007748, WO2009/007749, WO2009/007750 e WO2009/007751 descrevem produtos que possuem uma

atividade inibidora de mTOR e/ou de PI3K para o tratamento dos cânceres. Esses produtos são pirimidinas substituídas em 2,4, e 6, e os produtos da presente invenção deles diferem em razão da presença do grupamento carbonila sobre a pirimidinona, assim como pelos diferentes substituintes.

A presente invenção tem por objeto os produtos de fórmula (I):



na qual:

R1 representa um radical arila ou heteroarila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, CN, nitro, -COOH, -COOalq, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -CORy, -NRxCO2Rz, alcóxi, fenóxi, alquil tio, alquila, alquileno, alquinila, cicloalquila, O-cicloalquila, heterocicloalquila; arila e heteroarila;

esses últimos radicais alcóxi, fenóxi, alquil tio, alquila, alquileno, alquinila, heterocicloalquila, arila e heteroarila sendo eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alcóxi, NRvRw; heterocicloalquila ou heteroarila;

os radicais arila e heteroarila sendo, além disso, eventualmente substituídos por um ou vários radicais alquila e alcóxi eles próprios eventualmente substituídos por yn ou vários átomos de halogênio;

os radicais heterocicloalquila e heteroarila podendo, além disso, conter um radical oxo,

R representa um átomo de hidrogênio ou forma com R1 um ciclo com 5 ou 6 cadeias saturado ou parcialmente ou totalmente insaturado fundido com um resto de arila ou heteroarila e contendo eventualmente um ou

vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, N, NH e Nalq, esse radical bicíclico sendo eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais CO-NH2, hidroxila, alquila e alcóxi; este radical alquila sendo ele próprio eventualmente substituído por um radical hidroxila, alcóxi, NH2, NHAlq ou N(alq)2;

R2, **R3**, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio;

R4 representa um átomo de hidrogênio;

R5 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio;

NRvRw sendo tal que Rv representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Rw representa um átomo de hidrogênio, um radical cicloalquila CO2alq ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os radicais hidroxila, alcóxi, NRvRw e heterocicloalquila; seja Rx e Ry formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados um radical cíclico contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

NRvRw sendo tal que Rv representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Rw representa um átomo de hidrogênio, um radical cicloalquila, ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os radicais hidroxila, alcóxi, heterocicloalquila; seja Rv e Rw formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados um radical cíclico contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

os radicais cíclicos que podem formar Rx e Ry ou Rv e Rw respectivamente com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, esco-

lhidos dentre os átomos de halogênio, os radicais alquila, hidroxila, oxo, alcóxi, NH2; NHalq e N(alq)2;

Rz representa os valores de Ry com exceção do hidrogênio;

Rx, Ry e Rz nos radicais –NRxCORy, -CORy e $NRxCO_2Rz$ sendo escolhidos dentre as significações indicadas acima para Rx, Ry e Rz;

todos os radicais alquila (alq), alcóxi e alquiltio acima sendo lineares ou ramificados e contendo de 1 a 6 átomos de carbono,

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

os produtos de fórmula (I), de acordo com a invenção, são, portanto, tais que:

- ou R representa H e R1 representam um radical arila ou heteroarila eventualmente substituídos, tais como definidos acima ou abaixo;

- sou R forma com R1 um ciclo com 5 ou 6 cadeias saturado ou parcial ou totalmente insaturado fundido com um resto arila ou heteroarila e contendo eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, N, NH e Nalq, esse radical bicíclico sendo eventualmente substituído, tal como definido acima ou abaixo, os substituintes R2, R3, R4 e R5 desses produtos de fórmula (I) tendo as definições indicadas acima,

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

A presente invenção tem assim por objeto os produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, na qual:

R1 representa um radical fenila, piridina, tienila, benzoxazolila, benzofurila, indazolila, indolila, benzotienila, benzimidazol, benzoxazinila, tetra-hidroquinolila, eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais CN, nitro, -COOH, -COOalq, -NRxRy, alcóxi, alquila, alquilnila e cicloalquila;

estes últimos radicais alcóxi, alquila e alquinila, sendo eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alcóxi, NRvRw; piperidila, pirrolidinila ou heteroarila;

os radicais fenila e heteroarila sendo, além disso, eventualmente substituídos por um ou vários radicais alquila e alcóxi;

R representa um átomo de hidrogênio ou forma com um ciclo benzoxazinila, di-hidroindolila, tetra-hidroisoquinolila, tetra-hidroquinolila, di-hidropirrolopiridila, esses ciclos sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais CO-NH2, hidroxila, alquila e alcóxi;

este último radical sendo ele próprio eventualmente substituído por um radical hidroxila, alcóxi, NH2, NHAlq ou N(alq)2;

R2, **R3,** idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor ou um radical alquila;

R4 representa um átomo de hidrogênio;

R5 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila;

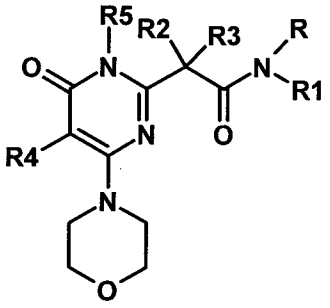
NRxRy sendo tal como Rx representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Ry representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila; seja Rx e Ry formam com o átomo de nitrogênio, ao qual são ligados, um radical cíclico contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

NRvRw sendo tal como Rv representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Rw representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila;

todos os radicais alquila (alq) e alcóxi acima sendo lineares ou ramificados e contendo de 1 a 6 átomos de carbono,

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis, racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

A presente invenção tem por objeto os produtos de fórmula (I):



na qual:

R1 representa um radical arila ou heteroarila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, CN, nitro, -COOH, -COOalq, -NRxRy, CONRxRY, -NRxCORy, CORy, -NRxCO2Rz, alcóxi, fenóxi, alquiltio, alquila, alquileno, alquinila, cicloalquila, O-cicloalquila, heterocicloalquila; arila e heteroarila;

esses últimos radicais alcóxi, fenóxi, alquiltio, alquila, alquenila, alquinila, heterocicloalquila, arila e heteroarila sendo eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alcóxi e NRvRw;

os radicais arila e heteroarila sendo, além disso, eventualmente substituídos por um ou vários radicais alquila e alcóxi eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogênio;

os radicais heterocicloalquila e heteroarila podendo, além disso, conter radical oxo,

R representa um átomo de hidrogênio ou forma com R1 um ciclo com 5 a 6 cadeias saturada ou parcialmente ou totalmente insaturada fundido um resto arila ou heteroarila e contendo eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, N, NH e Nalq, esse radical bicíclico sendo eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alquila e alcóxi;

R2 e R3, idênticos ou diferentes, representam independente-

mente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio;

R4 representa um átomo de hidrogênio;

R5 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio;

NRxRy sendo tal que Rx representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Ry representa um átomo de hidrogênio, um radical cicloalquila ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os radicais hidroxila, alcóxi, NRvRw e heterocicloalquila; seja Rx e Ry formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados um radical cíclico, contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

NRvRw sendo tal que Rv representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Rw representa um átomo de hidrogênio, um radical cicloalquila ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os radicais hidroxila, alcóxi, heterocicloalquila; seja Rv e Rw formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados um radical cíclico, contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

os radicais cíclicos que podem formar Rx e Ry ou Rv e Rw respectivamente com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio, os radicais alquila, hidroxila, oxo, alcóxi, NH2; NHalq e N(alq)2;

Rz representa os valores de Ry com exceção do hidrogênio;

Rx, Ry e Rz nos radicais –NRxCORy, CORy e $NRxCO_2Rz$ sendo escolhido dentre as significações indicações acima para Rx, Ry e Rz;

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis, racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e

orgânicas desses produtos de fórmula (I).

Nos produtos de fórmula (I):

- o termo radical alquila (ou alq) designa radicais, lineares e, se for o caso, ramificados, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, hexila, isohexila e também heptila, octila, nonila e decila assim como seus isômeros de posição lineares ou ramificados: preferem-se radicais alquilas, contendo de 1 a 6 átomos de carbono e mais particularmente os radicais alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono da lista acima;

- o termo radical alcóxi designa os radicais lineares e, se for o caso, ramificados, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi linear, secundário ou terciário, pentóxi ou hexóxi assim como seus isômerosde posição lineares ou ramificados: preferem-se os radicais alcóxi, contendo de 1 a 4 átomos de carbono da lista acima;

- o termo radical alquiltio designa os radicais lineares e, se for o caso, ramificados, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio linear, secundário ou terciário, pentiltio ou hexiltio, assim como seus isômeros de posição lineares ou ramificados: preferem-se os radicais alquiltio contendo de 1 a 4 átomos de carbono da lista acima;

- o termo átomo de halogênio designa os átomos de cloro, de bromo, de iodo ou de flúor e, de preferência, o átomo de cloro, de bromo ou de flúor;

- o termo radical cicloalquila designa um radical carboxílico saturado, contendo de 3 a 10 átomos de carbono e designa assim notadamente os radicais ciclopropila, ciclo butila, ciclo pentila e ciclo hexila e particularmente os radicais ciclopropila, ciclo pentila e ciclo hexila;

- no radical –O-cicloalquila, cicloalquila é tal como definido acima:

- o termo radical heterocicloalquila designa assim um radical carbocíclico mono cíclico ou bicíclico, contendo de 3 a 10 cadeias interrompido por um ou vários hetero átomos, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de oxigênio, de nitrogênio ou de enxofre: podem-se citar,

por exemplo, os radicais morfolinila, tiomorfolinila, homo morfolinila, aziridila, azetidila, piperazinila, piperidila, homo piperazinila, pirrolidinila, imidazo lidinila, pirazo lidinila, tetra-hidro furila, tetra-hidro tienila, tetra-hidro pirano, oxo di-hidro piridazinila, ou ainda oxoetanila, todos esses radicais sendo eventualmente substituídos; podem-se citar notadamente os radicais morfolinila, tiomorfolinila, homo morfolinila, piperazinila, piperidila, homo piperazinila ou ainda pirrolidinila;

- os termos arila e heteroarila designam radicais insaturados ou parcialmente insaturados, respectivamente carboxílicos e hetero cíclico, mono cíclicos ou bicíclicos, contendo no máximo 12 cadeias, podendo eventualmente conter uma cadeia –C(O), os radicais hetero cíclicos contendo um ou vários hetero átomos, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre O, N, ou S com N, se for o caso, eventualmente substituído;

o termo radical **arila** designa assim radicais mono cíclicos ou bicíclicos contendo de 6 a 12 cadeias, tais como, por exemplo, os radicais fenila, naftila, bifenila, indenila, fluorenila e antracenila, mais particularmente os radicais fenila e naftila e ainda mais particularmente o radical fenila. Pode-se notar que um radical carboxílico contendo uma cadeia –C(O) é, por exemplo, o radical tetralona;

o termo radical heteroarila designa assim radicais mono cíclicos ou bicíclicos contendo 5 a 12 cadeias: radicais heteroarilas mono cíclicos, tais como, por exemplo, os radicais tienila, tal que 2-tienila e 3-tienila, furila, tal que 2-furila, 3-furila, piranila, pirrolila, pirrolinila, pirazolinila, imidazolila, pirazolila, piridila, tal que 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, tiazolila, isotiazolila, diazolila, tiadiazolila, tiatriazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tal que 3- ou 4-isoxazolila, furazanila, tetrazolila livre ou salificado, todos esses radicais sendo eventualmente substituídos dentre os quais mais particularmente os radicais tienila, tal que 2-tienila e 3-tienila, tiazolila, furila, tal que 2-furila, pirrolila, pirrolinila, pirazolinila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, piridazinila, esses radicais sendo eventualmente substituídos; radicais heteroarilas bicíclicos, tais como, por exemplo, os radicais benzotienila (benzo tiofeno), tal como 3-benzotienila,

benzo tiazolila, quinolila, isoquinolila, di-hidroquinolila, quinolona, tetralona, adamentil, benzofurila, isobenzofurila, di-hidro benzo furano, etileno dióxi fenila, tiantrenila, benzo pirrolila, benzimidazolila, benzoxazinila, benzoxazolila, tionaftila, indolila, di-hidroindolila, aza indolila, indazolila, purinila, tieno pirazolila, tetra-hidro indazolila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila tetra-hidro ciclo penta pirazolila, di-hidro furo pirazolila, di-hidropirrolopiridila, tetra-hidro pirrolo pirazolila, oxo tetra-hidro pirrolo pirazolila, tetra-hidro pirano pirazolila, tetra-hidro piridino pirazolila ou oxo di-hidro piridino-pirazolila, todos esses radicais sendo eventualmente substituídos;

Como exemplos de radicais heteroarilas ou bicíclicos, podem-se citar mais particularmente os radicais pirimidinila, piridila, pirrolila, azaindolila, indazolila ou pirazolila, benzo tiazolila ou benzimidazolila eventualmente substituídos por um ou vários substituintes idênticos ou diferentes conforme indicado acima;

O ou os radicais carbóxi dos produtos de fórmula (I) podem ser salificados ou esterificados pelos grupamentos diversos conhecidos do técnico, dentre os quais se podem citar, por exemplo:

- dentre os compostos de salificação, bases minerais, tais como, por exemplo, um equivalente de sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio ou de amônio ou bases orgânicas, tais como, por exemplo, a metilamina, a propil amina, a trimetil amina, a dietil amina, a trietil amina, a N,N-dimetil etanol amina, a tris (hidroximetil) amino metano, a etanol amina, a piridina, a picolina, a diciclo-hexil amina, a morfolina, a benzil amina, a procaína, a lisina, a arginina, a histidina, a N-metil glucamina;

- dentre os compostos de esterificação, os radicais alquila para formar grupos alcóxi carbonila, tal como, por exemplo, metóxi carbonila, etóxi carbonila, terc-butóxi carbonila ou benzilóxi carbonila, esses radicais alquilas podem ser substituídos por radicais escolhidos, por exemplo, dentre os átomos de halogênio, os radicais hidroxila, alcóxi, acila, acilóxi, alquiltio, amino ou arila como, por exemplo, nos grupamentos cloro metila, hidróxi propila, metoximetila, propionilóxi metila, metil tiometila, dimetilamino etila, benzila ou fenetila.

Os sais de adição de ácido minerais ou orgânicos dos produtos de fórmula (I) podendo ser, por exemplo, os sais formados com os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiônico, acético, trifluoro acético, fórmico, benzoico, maléico, fumárico, succínico, tátrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, os ácidos alcoil mono sulfônicos, tais como, por exemplo, o ácido metano sulfônico, o ácido etano sulfônico, o ácido propano sulfônico, os ácidos alcoil di-sulfônicos, tais como, por exemplo, o ácido metano di-sulfônico, o ácido alfa, beta-etano di-sulfônico, os ácidos aril mono sulfônicos, tais como o ácido benzeno sulfônico, e os ácidos aril di-sulfônicos.

Podem-se lembrar que a estereoisomeria pode ser definida em seu sentido amplo como a isomeria de compostos tendo as mesmas fórmulas desenvolvidas, mas cujos diferentes grupos são dispostos diferentemente no espaço, tais como notadamente em ciclo-hexanos mono-substituídos, cujo substituinte pode estar em posição axial ou equatorial, e as diferentes conformações rotacionais possíveis dos derivados do etano. Todavia, existe um outro tipo de estereosiomeria, Devido às disposições espaciais diferentes de substituintes fixados, seja sobre duplas ligações, seja sobre ciclos, que se denomina frequentemente isomeria geométrica ou isomeria cis-trans. O termo estereoisômeros é utilizado no presente pedido em seu sentido o mais amplo e se refere, portanto, ao conjunto dos compostos indicados acima.

A presente invenção tem por objeto os produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, na qual:

R1 representa um radical fenila, piridina, tienila, benzoxazol-4-ila e indazol-6-ila, eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais CN, nitro, -COOH, -COOalq, -NRxRy, alcóxi, alquila, alquinila e cicloalquila;

estes últimos radicais alcóxi, alquila e alquinila, sendo eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes ou escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alcóxi e NRvRw;

os radicais fenila e heteroarila sendo, além disso, eventualmente

substituídos por um ou vários radicais alquila ou alcóxi;

R representa um átomo de hidrogênio ou forma com R1 um ciclo 1,4-benzoxazin-4-ila ou 2,3-di-hidro-indol-1-ila, esses ciclos sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alquila e alcóxi;

R2, R3, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor ou um radical alquila;

R4 representa um átomo de hidrogênio;

R5 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila;

NRxRy sendo tal que Rx representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Ry representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila; seja Rx e Ry formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados um radical cíclico, contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

NRvRw sendo tal que Rv representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Rw representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila;

todos os radicais alquila (alq) e alcóxi acima sendo lineares ou ramificados e contendo de 1 a 6 átomos de carbono,

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis, racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

Notadamente, quando NRxRy ou NRvRw forma um ciclo conforme definido acima, esse ciclo aminado pode ser escolhido notadamente dentre os radicais pirrolidinila, pirazolidinila, pirazolinila, piperidila, azepinila, morfolinila, homo morfolinila, piperazinila ou homo piperazinila, esses radicais sendo eles próprios eventualmente substituídos conforme indicado acima ou a seguir.

O ciclo NRxRy ou NRvRw pode mais particularmente ser escolhido dentre os radicais pirrolidinila, morfolinila eventualmente substituído por

um ou dois radicais alquila ou piperazinila eventualmente substituído sobre o segundo átomo de nitrogênio por um radical alquila, fenila, ou e CH2-fenila, eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais alquila, hidroxila e alcóxi.

A presente invenção tem particularmente por objeto os produtos de fórmula (I), tais como definidos correspondendo às seguintes fórmulas:

1) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-fenilacetamida

2) -N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

3) –N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

4) –N-[3-(dimetilamino) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

5) –N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

6) –N-(3,4-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

7) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(tio fen-3-il) acetamida

8) –N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

9) –N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

10) –N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

11) –N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

12) –N-(2,3-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

13) –N-(3,5-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetamida

14) –N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

15) –N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

16) –N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

17) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(trifluorometil) fenil] acetamida

18) –N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

19) –N-[3-(2-metilpropanmetilpropan-2-il) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

20) -3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

21) –ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoico

22) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan-2-il) fenil] acetamida

23) –N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

24) –N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

25) –N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

26) –N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

27) –N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

28) –N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

29) –N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetamida

30) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(piridin-3-il) acetamida

31) –N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

32) –N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiri midin-2-il] acetamida

33) –N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

34) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida

35) –N-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

36) –N-(3-ciclopropilciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

37) –N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiri-midin-2-il] acetamida

38) –N-[3-(difluorofluorometóxidifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

39) –N-(4-fluoro-3- metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanamida

40) –N-(2,3-di metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

41) -N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

42) –N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

43) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(tri fluorometóxi) fenil] acetamida

44) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan -2- il óxi) fenil] acetamida

45) –N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetamida

46) –{2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) fenil] etil} carbamato de 2-metilpropan-2-ila

47) –N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

48) –N-(3-etilnil fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

49) –N-[3-(ciclopentilóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

50) –N-(4-fluoro-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

51) -2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

52) –N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

53) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,3,4-trifluorofenil) acetamida

54) –N-[4-fluoro 3-(trifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

55) –N-[3-(2-hidroxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

56) –N-(3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

57)-2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

58) –N-(3-etóxi fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

59) –N-(2,4-di-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

60) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida

61) –N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetamida

62)-2-[2-(2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin 4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

63) –N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

64) –ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidro pirimidsin-2-il] acetil} amino) benzoico

65) –N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

66) –N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

67) –N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

68) –N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

69) –N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

70) 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(4-fluorofenil) acetamida

71) –N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

72) –N-(4-fluorofenil)-3-metil-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butanamida

73) –N-[4-fluoro 3-(metoximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

74) –N-(4-fluoro-3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

75)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(1,1,2,2-tetra fluoro etóxi) fenil] acetamida

76) –N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

77) -2,2-difluoro –N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-

di-hidropirimidin-2-il] acetamida

78) –N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

79) -2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

80) –N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

81) –N-[4-fluoro 3-(hidroximetil) fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

82) –N-(3-ciclopropil fenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

83) –N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

84) –N-(1-benzofur-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

85) -2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida

86) –N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

87) –N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

88) -2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(mor fo-lin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

89) -2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

90) –N-(3-etinil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

91) -2-[2-(4-hidróxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

92) -2-[2-(4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(mor folin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

93) –N-(4-fluoro-3-iodo- fenil)-2-(1-metil-4- morfolin-4-il -6-oxo-

1,6-di-hidro–pirimidin-2-il)-acetamida

94) -2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

95) -2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

96) -2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

97) –N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

98)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida

99) –N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

100) -2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

101) -2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

102) -2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

103) -2-[2-(5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4-ona

104) -2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

105) –N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

106) -2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

107) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N- {2-[2-(piperidin 1-il) etóxi] fenil} acetamida

108) –N-[2-(2-metoxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

109) -2-[2-(4-hidróxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-

6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

110) -2-[2-(4-metóxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

111) -2-[2-(3,4-di-hidro isoquinolin-2 (1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

112) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-{2-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] fenil} acetamida

113) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-il metóxi) fenil] acetamida

114) -3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

115) -2-(2-{3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

116) -2-[2-(4-bromo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

117) -2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

118) -2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

119) 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

120) -2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

121) -2-[2-(4-etóxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

122) -1-{[4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} -2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida

123) -3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

124) -2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

125) -2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-

(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

126) -2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

127) -2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

128) -2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

129) -2-[2-(1,3-di-hidro-2H-isso indol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

130) –N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

131) -2-[2-(5-cloro-3,4-di-hidro quinolin-1 (2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

132) -2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

133) –N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-il metóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

134) -2-[2-(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4- ona

135)-2-[2-(4-bromo 2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H- pirimidin-4- ona

136) 2-(2-{(3S)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

137) -2-(2-{(3R)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

138) –N-[4-fluoro-2-(2-metoxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

139) –N-(1H-benzimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

140) –metil-2-hidróxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato

141) -2-[2-(4-metóxi -2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-

4-il-3H- pirimidin-4- ona

142) –N-(3-bromo-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

143) –N-(3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

144) –metil-5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato

145) -2-(2-{3-[(dietilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

146) -2-[2-(2,3-di-hidro-1H-pirrolo [3,2-b] piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

147)-2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro–indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4-ona

148) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetra-hidro quinolin-8-il) acetamida

149) -2-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

150) –N-(2-hidróxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

151) –N-(2-hidróxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

152) –N-(3-ciano-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

153) –N-[2-hidróxi-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

154)-2-[2-(3,3-di metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicos desses produtos de fórmula (I).

A presente invenção tem partículas por objeto os produto de fórmula (I), tais como definidos acima correspondendo às seguintes fórmulas:

1)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-fenilacetamida

2)-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

3) –N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

4) –N-[3-(dimetilamino) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

5) –N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiri midin-2-il] acetamida

6) –N-(3,4-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

7)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(tio fen-3-il) acetamida

8) –N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

9) –N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimi din-2-il] acetamida

10) –N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimi din-2-il] acetamida

11) –N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimi din-2-il] acetamida

12) –N-(2,3-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

13) –N-(3,5-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

14) –N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimi din-2-il] acetamida

15) –N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimi din-2-il] acetamida

16) –N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimi din-2-il] acetamida

17)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(trifluorometil) fenil] acetamida

18) –N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

19) –N-[3-(2-metilpropanmetilpropan-2-il) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

20)-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

21) –ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoico

22)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan-2-il) fenil] acetamida

23) –N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

24) –N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

25) –N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiri midin-2-il] acetamida

26) –N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiri midin-2-il] acetamida

27) –N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

28) –N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

29) –N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

30)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(piridin-3-il) acetamida

31) –N-(4-fluoro-2- metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

32) –N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

33) –N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

34)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida

35) –N-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

36) –N-(3-ciclopropilciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

37) –N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiri midin-2-il] acetamida

38) –N-[3-(difluorofluorometóxidifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

39) –N-(4-fluoro-3- metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanamida

40) –N-(2,3-di metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

41)-N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

42) –N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

43)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(tri fluorometóxi) fenil] acetamida

44)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan -2- il óxi) fenil] acetamida

45) –N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

46) –{2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) fenil] etil} carbamato de 2-metilpropan-2-ila

47) –N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

48) –N-(3-etilnil fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

49) –N-[3-(ciclopentilóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

50) –N-(4-fluoro-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

51)-2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

52) –N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

53)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,3,4-trifluorofenil) acetamida

54) –N-[4-fluoro 3-(trifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

55) –N-[3-(2-hidroxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

56) –N-(3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

57)-2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

58) –N-(3-etóxi fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

59) –N-(2,4-di-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

60)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida

61) –N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

62)-2-[2-(2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin 4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

63) –N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

64) –ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidro pirimidsin-2-il] acetil} amino) benzoico

65) –N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

66) –N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

67) –N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

68) –N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

69) –N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

70) 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(4-fluorofenil) acetamida

71) –N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

72) –N-(4-fluorofenil)-3-metil-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butanamida

73) –N-[4-fluoro 3-(metoximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

74) –N-(4-fluoro-3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

75)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(1,1,2,2-tetra fluoro etóxi) fenil] acetamida

76) –N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

77)-2,2-difluoro –N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

78) –N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

79)-2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

80) –N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

81) –N-[4-fluoro 3-(hidroximetil) fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

82) –N-(3-ciclopropil fenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

83) –N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

84) –N-(1-benzofur -4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiri midin-2-il] acetamida

85)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida

86) –N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

87) –N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

88)-2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

89)-2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

90) –N-(3-etinil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

91)-2-[2-(4-hidróxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

92)-2-[2-(4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

Assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I)

A presente invenção tem ainda por objeto qualquer processo de preparo dos produtos de fórmula (I), tais como definidos acima.

Os produtos, de acordo com a invenção, podem ser preparados a partir de métodos convencionais de química orgânica.

Preparo de compostos de fórmula (I)

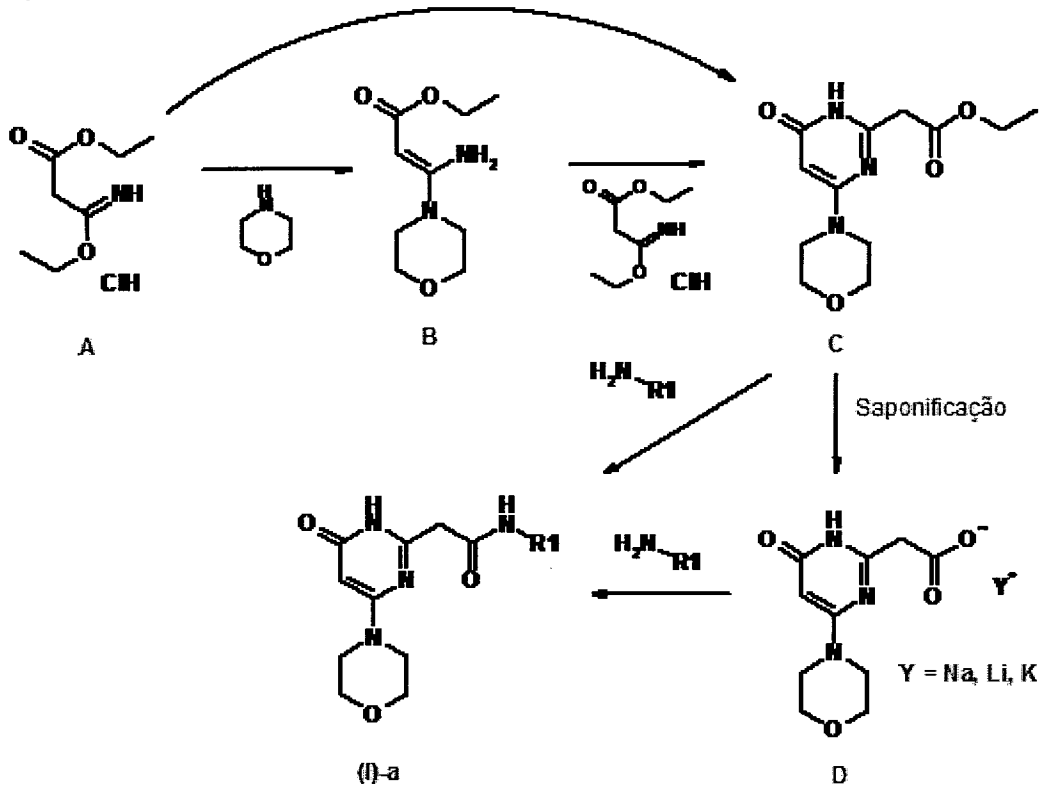
Os produtos de fórmula geral (I), de acordo com a invenção, po-

dem notadamente ser preparados conforme indicado nos esquemas gerais 1A – 1C abaixo. A esse respeito, os métodos descritos não constituiriam uma limitação do alcance da invenção, no que se refere aos métodos de preparo dos compostos reivindicados.

Os preparos dos exemplos da presente invenção dão ilustrações dos esquemas abaixo.

Esses sistemas de síntese fazem parte da presente invenção: a presente invenção tem assim por objeto os processos de preparo dos produtos de fórmula C a (I)-d, tais como definidos nos Esquemas Gerais 1A-1C abaixo.

Esquema Geral 1A:



No Esquema Geral 1A:

O ceteno animal B pode ser obtido a partir do imino-éter A ou de seu tautômero amino-acrilato comercial, por reação com a morfolina em um solvente, tal como o etanol, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do solvente, segundo o processo descrito por Landwehr J. et Coll. Dans J. Med. Chem. 2006, 49, 4327-4332.

O éster C pode ser obtido por reação do ceteno animal B com o

imino-éter A, ou seu tautômero amino-acrilato, em um solvente tal como o eatnol, a uma temperatura compreendida entre 20°C e o ponto de ebulição do solvente.

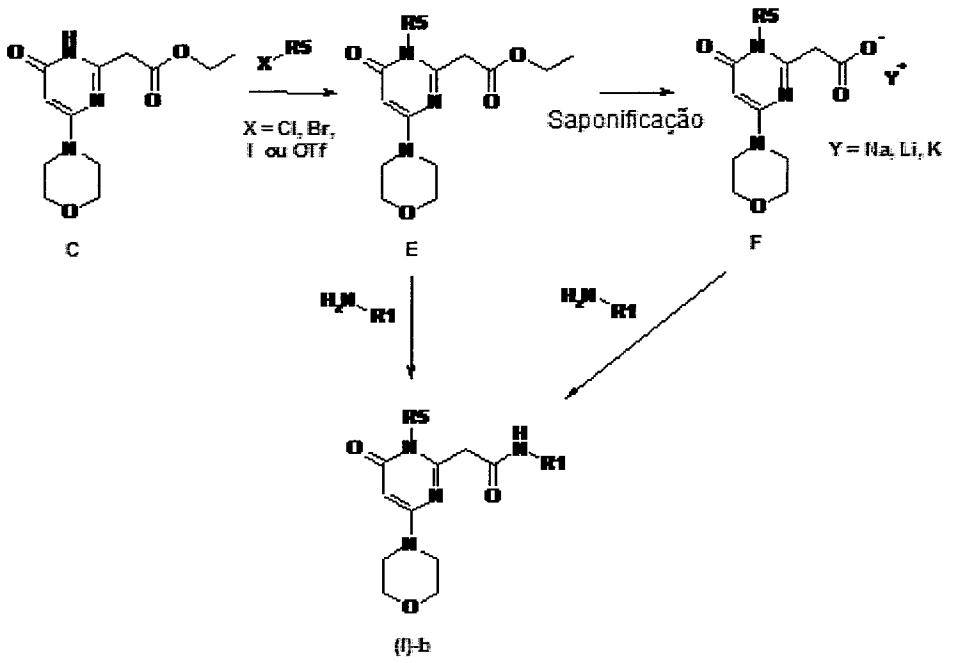
Alternativamente, o éster C pode ser obtido por reação "one-pot" entre a morfolina e um excesso (por exemplo, , 3 equivalentes) do amino - éster A (ou de seu tautômero amino-acrilato), em um solvente, tal como o etanol, a uma temperatura compreendido entre 20°C e o ponto de ebulição do solvente.

O carboxilato D pode ser obtido por hidrólise do éster C em presença de uma basae tal como a soda ou a litina, em um solvente, tal como o tetra-hidro furano ou o metanol, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 30°C.

As amidas (I)-a podem ser obtidas a partir do carboxilato D por condensação de uma amina R1-NH2 em presença de um agente de acoplamento peptídico, tal como, por exemplo, o EDCI (etil dimetilamino propila carbodiimida), o DMT-MM [cloreto de 4-(4,6-di metóxi -1,2,3-triazin-2-il) 4-metil morfolínio], o BOP [hexa fluoro fosfato de benzo triazol-1-ilóxi tris-dimetilamino fosfônio], o PyBOP [hexa fluoro fosfato de benzo triazol-1-ilóxi tris pirrolidino fosfônio], o PyBROP [hexa fluoro fosfato de bromo tris-pirrolidino fosfônio], o HATU [hexa fluoro fosfato de O-(7-aza benzo triazol-1-il)-1,1,3,3-tetra metil urônio)] ou uma mistura HOBT/EDCI [hidróxi benzo triazolo/ etil dimetilamino propila carbodiimida], em um solvente, tal como a N,N-dimetil formamida, a piridina, o etanol, a água ou o metanol, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 50°C, como, por exemplo, nas condições descritas por Kunishima M. et Coll. Ans Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.

As amidas (I)-a podendo também ser obtidas a partir do éster C por reação de uma amina R1-NH2 em presença de um agente, tal como o trimetil alumínio ou o tercio butilato de potássio, em um solvente, tal como o tolueno, o tetra – hidro furano ou a N.N-dimetil formamida, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 150°C, como, por exemplo, nas condições descritas por Perreux L. et Coll. Em Tetrahedron 2003 (59) 2185-2189 et par Auzeloux, P et Coll. em J. Med. Chem. 2000, 43 (2), 190-197.

Esquema Geral 1B:



No Esquema Geral 1B:

Os ésteres E podem ser obtidos a partir do éster C por reação com um composto R5-X (X = Cl, BR, I ou triflato), em presença de uma base, tal como a soda, o tercio butilato de potássio ou o carbonato de césio, em um solvente tal como o metanol, o etanol ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C, segundo, por exemplo, o processo descrito por Noël D. D'Angelo et Coll. Dans J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

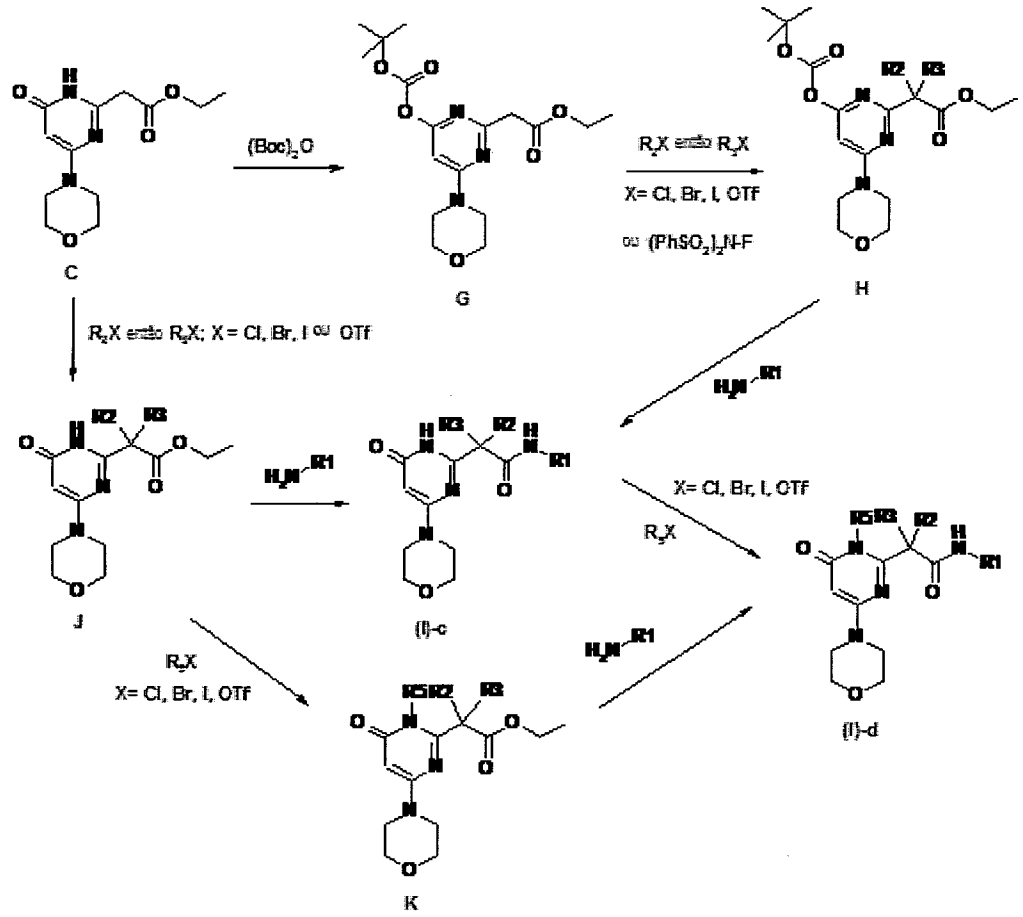
Os carboxilatos F podem ser obtidos por hidrólise dos ésteres E, em presença de uma base tal como a soda ou a litina, em um solvente tal como o tetra-hidro furano ou o metanol, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 30°C.

As amidas (I)-b podem ser obtidas a partir dos carboxilatos F por condensação de uma amina R1-NH2 em presença de um agente de acoplamento peptídico, tal como, por exemplo, o EDCI (etil dimetilamino propila carbodiimida), o DMT-MM ([cloreto de 4-(4,6-di metóxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metil morfolínio], o BOP [hexa fluoro fosfato de benzo triazol-1-ilóxi tris-dimetilamino fosfônio], o PyBOP [hexa fluoro fosfato de benzo triazol-1-ilóxi

tris pirrolidino fosfônio], o PyBROP [hexa fluoro fosfato de bromo tris-pirrolidino fosfônio], o HATU [hexa fluoro fosfato de O-(7-aza benzo triazol-1-il)-1,1,3,3-tetra metil urônio)] ou uma mistura HOBT/EDCI [hidróxi benzo triazol/ etil dimetilamino propila carbodiimida], em um solvente, tal como a N,N-dimetil formamida, a piridina, o etanol, a água ou o metanol, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 50°C, como, por exemplo, nas condições descritas por Konishima M. et Coll. dans Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.

As amidas (I)-b podem também ser obtidas a partir dos ésteres E por reação de uma amina R1-NH2, em presença de um agente, tal como o trimetil alumínio, em um solvente tal como o tolueno, a uma temperatura compreendida entre 20°C e o ponto de ebulição do solvente, como, por exemplo, nas condições descritas por Auzeloux, P et Coll. dans J. Med. Chem. 2000, 43(2), 190-197.

Esquema Geral 1C:



No Esquema Geral 1C:

O éster G pode ser obtido a partir do éster C por reação com o

(Boc)2O (dicarbonato de tercio butila), em um solvente, tal como a N,N-dimetil formamida, o dioxano, a acetonitrila ou o dicloro metano, em presença de uma base como, por exemplo, o hidreto de sódio, a trietil amina, a N,N-diiso propil etil amina ou a piridina, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 60°C, segundo, por exemplo, o processo descrito por Hioki K. et Coll. Synthesis 2006, 12, 1931-1933.

Os produtos H podem ser obtidos a partir de éster G por reação com R2-X, depois eventualmente com R3-X (X = Cl, Br, I ou OTf e R2 e R3 são grupos alquilas), em presença de uma base tal como a soda, o tercio butilato de potássio ou o carbonato de césio, em um solvente tal como o metanol, o etanol ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C, segundo, por exemplo, o processo descrito por Noël D. D'Angelo et Coll. Dans J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

O produto H no qual R2 = R3 = F pode ser obtido por reação do produto G com a N-fluoro benzeno sulfonimida, em presença de uma base tal como o sal de potássio do hexa-metil–disililazano, em um solvente, tal como o tetra-hidro furano, a uma temperatura compreendida entre -78°C e 20°C, segundo, por exemplo, o processo descrito por Christopher S. Burgey et Coll. dans J. Med. Chem. 2003, 46, 461-473.

Os ésteres J, nos quais os grupos R2 e R3 são radicais alquilas, podem ser obtidos a partir do éster C da mesma forma que os produtos H, em presença de uma base tal como o butil lítio, o hidreto de sódio, o tercio butilato de potássio ou o carbonato de césio em um solvente tal como o metanol, o etanol, o tetra-hidro furano, o N,N-dimetil formamida ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C.

As amidas (I)-c podem ser obtidas a partir dos ésteres H ou J por reação de uma amina R1-NH2, em presença de um agente tal como o trimetil alumínio, em um solvente tal como o tolueno, a uma temperatura compreendida entre 20°C e o ponto de ebulição do solvente, como, por exemplo, nas condições descritas por Auzeloux, P et Coll J. Med. Chem. 2000, 43 (2), 190-197.

As amidas (I)-d pode ser obtidas a partir das amidas (I)-c por re-

ação com o composto R5-X (X = Cl, Br, I ou triflato), em presença de uma base tal como a soda, o tercio butilato de potássio ou o carbonato de césio, em um solvente tal como o metanol, o etanol ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C, segundo, por exemplo, o processo descrito por Noël D. D'Angelo et Coll. Dans J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

Alternativamente, as amidas (I)-d podem ser obtidas a partir dos ésteres K por reação de uma amida R1-NH2, em presença de um agente tal como o trimetil alumínio, em um solvente tal como o tolueno, a uma temperatura compreendida entre 20°C e o ponto de ebulição do solvente, como, por exemplo, nas condições descritas por Auzeloux, P et Coll J. Med. Chem. 2000, 43 (2), 190-197.

Os ésteres K podem ser obtidos a partir dos ésteres J por reação com um composto R5-X (X = Cl, Br, I ou triflato), em presença de uma base tal como a soda, o tercio butilato de potássio ou o carbonato de césio, em um solvente tal como o metanol, o etanol ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C, segundo, por exemplo, o processo descrito por Noël D. D'Angelo et Coll. Dans J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

Dentre os produtos de partidas de fórmula A ou B determinados são conhecidos e podem ser obtidos, seja comercialmente, seja segundo os métodos usuais conhecidos do técnico, por exemplo, a partir dos produtos comerciais.

Naturalmente, para o técnico que, para a aplicação dos processos, de acordo com a invenção, descritos anteriormente, pode ser necessário introduzir grupamento s protetores das funções amino, carboxila, e álcool, a fim de evitar reações secundárias,

A lista seguinte, não exaustiva, dos exemplos de proteção de funções reagentes pode ser citada:

- os grupamentos hidroxila podendo ser protegidos, por exemplo, pelos radicais alquila, tais como terc-butila, trimetil silila, terc-butil dimetil silila, metoximetila, tetra-hidro piranila, benzila ou acetila,

- os grupamentos amino podem ser protegidos, por exemplo, pelos radicais acetilas, tritila, benzila, terc-butóxi carbonila, BOC, benzilóxi carbonila, ftalimido ou outros radicais conhecidos na química dos peptídeos.

As funções ácido podem ser protegidas, por exemplo, sob a forma de ésteres formados com os ésteres facilmente cliváveis, tais como os ésteres benzílicos ou ter butílicos ou ésteres conhecidos na química dos peptídeos.

Encontrar-se-á uma lista de diferenets grupamentos protetores utilizáveis nos manuais conhecidos do técnico e, por exemplo, na patente BF 2 499 995.

Pode-se notar que se podem submeter, se desejado e se necessário, produtos intermediários ou produtos de fórmula (I) assim obtidos pelos processos indicados acima, para serem obtidos outros intermediários ou outros produtos de fórmula (I), a uma ou varais reações de transformações conhecidas do técnico, tais como, por exemplo:

a) uma reação de esterificação de função ácido;

b) uma reação de saponificação de função éster em função ácido;

c) uma reação de redução da função carbóxi livre ou esterificado em função álcool;

d) uma reação de transformação da função alcóxi em função hidroxila, ou ainda de função hidroxila em função alcóxi;

e) uma reação de eliminação dos grupamentos protetores que podem portar as funções reativas protegidas;

f) uma reação de salificação por um ácido mineral ou orgânico ou por uma base para se obter o sal correspondente;

g) uma reação de desdobramento das formas racêmicas em produtos desdobrados;

esses produtos de fórmula (I) assim obtidos estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeros e diastereoisômeros.

As reações a) a g) podem ser realizadas nas condições usuais

do técnico, tais como, por exemplo, aquelas indicadas a seguir.

a) Os produtos descritos acima podem, se desejado, constituir o objeto, sobre as eventuais funções carbóxi, de reações de esterificação que podem ser realizadas segundo métodos usuais conhecidos do técnico.

b) As eventuais transformações de funções éster em função ácido dos produtos descritos acima podem ser,s e desejado, realizadas nas condições usuais conhecidas do técnico, notadamente por hidrólise ácida ou alcalina, por exemplo, pela soda ou pela potassa em meio alcoólico, tal como, por exemplo, em metanol ou ainda pelo ácido clorídrico ou sulfúrico.

A reação de saponificação pode ser realizada segundo os métodos usuais conhecidos do técnico, tais como, por exemplo, em um solvente tal como o metanol ou o etanol, o dioxano ou o dimetóxi etano, em presença da soda ou de potassa.

c) As eventuais funções carbóxi livre ou esterificada dos produtos descritos acima podem ser, se desejado, reduzidas em função álcool pelos métodos conhecidos do técnico: as eventuais funções carbóxi esterificado podem ser, se desejado, reduzidas em função álcool pelos métodos conhecidos do técnico e notadamente pelo hidreto de lítio e de alumínio em um solvente, tal como, por exemplo, o tetra-hidro furano ou ainda o dioxano ou o éter etílico.

As eventuais funções carbóxi livre dos produtos descritos acima podem ser, se desejado, reduzidas em função álcool notadamente pelo hidreto de boro.

d) As eventuais funções alcóxi tais como notadamente metóxi dos produtos descritos acima podem ser, se desejado, transformadas em função hidroxila nas condições usuais conhecidas do técnico, por exemplo, pelo tribrometo de boro em um solvente, tal como, por exemplo, o cloreto de metileno, por bromidrato ou cloridrato de piridina ou, ainda, pelo ácido bromídrico ou clorídrico na água ou do ácido trifluoro acético ao refluxo.

e) A eliminação de grupamentos protetores, tais como, por exemplo, aqueles indicados acima pode ser efetuada nas condições usuais conhecidas do técnico notadamente por uma hidrólise ácida efetuada com

um ácido, tal como o ácido clorídrico, benzeno sulfônico ou paratolueno sulfônico, fórmico ou trifluoro acético, ou ainda por uma hidrogenação catalítica.

O grupamento ftalimido pode ser eliminado pela hidrazina.

f) Os produtos descritos acima podem, se desejado, constituir o objeto de reações de salificação, por exemplo, por um ácido mineral ou orgânico ou por uma base mineral ou orgânico, segundo os métodos usuais conhecidos do técnico: essa reação de salificação pode ser realizada, por exemplo, em presença de ácido clorídrico, por exemplo, ou ainda de ácido tártrico, cítrico ou metano sulfônico, em um álcool, tal como, por exemplo, o etanol ou o metanol.

g) As eventuais formas opticamente ativas dos produtos descritos acima podem ser preparados por desdobramento dos racêmicos, segundo os métodos usuais conhecidos do técnico.

Os produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, assim como seus sais de adição de ácido apresentam interessantes propriedades farmacológicas notadamente em razão de suas propriedades inibidoras de quinases, assim como indicado acima.

Os produtos da presente invenção são notadamente úteis para a terapia de tumores.

Os produtos da invenção podem também assim aumentar os efeitos terapêuticos de agentes anti-tumorais comumente utilizados.

Essas propriedades justificam sua aplicação em terapêutica e a invenção tem particular mente por objeto a título de medicamentos, os produtos de fórmula (I), tal como definida acima, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis, racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas, farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I).

A invenção tem particularmente por objeto, a título de medicamentos, os produtos correspondentes às seguintes fórmulas:

1) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-fenilacetamida

2) N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

3) N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

4) N-[3-(dimetilamino) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

5) N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

6) N-(3,4-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

7) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(tio fen-3-il) acetamida

8) N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

9) N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

10) N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

11) N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

12) N-(2,3-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

13) N-(3,5-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

14) N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

15) N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

16) N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

17) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(trifluorometil) fenil] acetamida

18) N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

19) N-[3-(2-metilpropanmetilpropan-2-il) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

20) 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

21) ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoico

22) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan-2-il) fenil] acetamida

23) N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

24) N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

25) N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

26) N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

27) N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

28) N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

29) N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

30) 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(piridin-3-il) acetamida

31) N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

32) N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

33) N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

34) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida

35) N-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

36) N-(3-ciclopropilciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

37) N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

38) N-[3-(difluorofluorometóxidifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

39) N-(4-fluoro-3- metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanamida

40) N-(2,3-di metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

41) N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

42) N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

43) 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(tri fluorometóxi) fenil] acetamida

44) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan-2-il óxi) fenil] acetamida

45) N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

46) {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) fenil] etil} carbamato de 2-metilpropan-2-ila

47) N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

48) N-(3-etilnil fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

49) N-[3-(ciclopentilóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

50) N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

51) 2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

52) N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

53) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,3,4-trifluorofenil) acetamida

54) N-[4-fluoro 3-(trifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

55) N-[3-(2-hidroxietóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

56) N-(3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

57) 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

58) N-(3-etóxi fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

59) N-(2,4-di-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

60) 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida

61) N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

62) 2-[2-(2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

63) N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

64) ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidro pirimidsin-2-il] acetil} amino) benzoico

65) N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

66) N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

67) N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-pirimidin-2-il] acetamida

68) N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

69) N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

70) 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(4-fluorofenil) acetamida

71) N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimi-din-2-il] acetamida

72) N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butanamida

73) N-[4-fluoro 3-(metoximetil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

74) N-(4-fluoro-3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

75) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(1,1,2,2-tetra fluoro etóxi) fenil] acetamida

76) N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

77) 2,2-difluoro –N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

78) N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

79) 2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

80) N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

81) N-[4-fluoro 3-(hidroximetil) fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

82) N-(3-ciclopropil fenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

83) N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

84) N-(1-benzofur-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

85) 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida

86) N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

87) N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

88) 2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

89) 2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

90) N-(3-etinil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

91) 2-[2-(4-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

92) 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

93) N-(4-fluoro-3-iodo- fenil)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il -6-oxo-1,6-di-hidro–pirimidin-2-il)-acetamida

94) 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

95) 2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

96) 2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

97) N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

98) 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida

99) N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

100) 2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

101) 2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

102) 2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

103) 2-[2-(5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

104) 2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

105) N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

106) 2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

107) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N- {2-[2-(piperidin-1-il) etóxi] fenil} acetamida

108) N-[2-(2-metoxietóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

109) 2-[2-(4-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

110) 2-[2-(4-metóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

111) 2-[2-(3,4-di-hidro isoquinolin-2 (1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

112) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-{2-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] fenil} acetamida

113) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-il metóxi) fenil] acetamida

114) 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

115) 2-(2-{3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

116) 2-[2-(4-bromo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

117) 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

118) 2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

119) 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

120) 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

121) 2-[2-(4-etóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morflin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

122) 1-{[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil}-2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida

123) 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

124) 2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

125) 2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

126) 2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

127) 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

128) 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

129) 2-[2-(1,3-di-hidro-2H-isso indol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

130) N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

131) 2-[2-(5-cloro-3,4-di-hidro quinolin-1 (2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

132) 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

133) N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-il metóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

134) 2-[2-(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4- ona

135) 2-[2-(4-bromo 2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H- pirimidin-4- ona

136) 2-(2-{(3S)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

137) 2-(2-{(3R)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

138) N-[4-fluoro-2-(2-metoxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

139) N-(1H-benzimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

140) metil-2-hidróxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato

141) 2-[2-(4-metóxi -2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4- ona

142) N-(3-bromo-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

143) N-(3,4-di-hidro-2H-1,4- benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

144) metil 5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato

145) 2-(2-{3-[(dietilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

146) 2-[2-(2,3-di-hidro-1H-pirrolo [3,2-b] piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

147) 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro–indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

148) 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetra-hidro quinolin-8-il) acetamida

149) 2-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

150) N-(2-hidróxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

151) N-(2-hidróxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

152) N-(3-ciano -2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

153) N-[2-hidróxi-3-(trifluorometil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

154) 2-[2-(3,3-di metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

A invenção se refere também às composições farmacêuticas contendo a título de princípio ativo pelo menos produtos de fórmula (I), tais como definidos acima ou um sal farmaceuticamente aceitável desse produto ou profármaco desse produto e, se for o caso, um suporte farmaceuticamente aceitável.

A invenção se estende assim às composições farmacêuticas, contendo, a título de princípio ativo pelo menos um dos medicamentos, tais como definidos acima.

Essas composições farmacêuticas da presente invenção podem tb podem também, se for o caso, conter princípios ativos de outros medicamentos antimitóticos, tais como notadamente aquele à base de taxol, cisplatina, os agentes intercalantes do ADN e outros.

Essas composições farmacêuticas podem ser administradas por via bucal, por via parenteral ou por via local em aplicação tópica sobre a pele e as mucosas ou por injeção por via intravenosa ou intramuscular.

Essas composições podem ser sólidas ou líquidas e se apresentar sob todas as formas farmacêuticas comumente utilizadas em medicina humana, como, por exemplo, os comprimidos simples ou drageificados, as pílulas, os tabletes, as cápsulas, as gotas, os granulados, os preparados injetáveis as pomadas, os cremes ou os géis; elas são preparadas segundo os métodos usuais. O princípio ativo pode ser aí incorporado a excipientes habitualmente empregados nessas composições farmacêuticas, tais como talco, a goma arábica, a lactose, o amido, o estearato de magnésio, a manteiga de cacau, os veículos aquoso ou não, os corpos graxos, de origem animal ou vegetal, os derivados parafínicos, os glicóis, os diversos agente umedecedores, dispersantes ou emulsionantes, os conservantes.

A posologia usual, variável segundo o produto utilizado, o indivíduo tratado e a afecção em causa, pode ser, por exemplo, de 0,05 a 5 g por dia no adulto, ou, de preferência, de 0,1 a 2 g por dia.

Esse medicamento pode notadamente ser destinado ao tratamento ou à prevenção de uma doença em um mamífero.

A presente invenção tem notadamente por objeto a utilização de um produto de fórmula (I), tal como definido acima para o preparo de um medicamento destinado à prevenção ou ao tratamento de doenças, ligadas a uma proliferação não controlada.

A presente invenção tem assim particularmente por objeto a utilização de um produto de fórmula (I), tal como definido acima para o preparo de um medicamento destinado ao tratamento ou à prevenção de doenças em oncologia e notadamente destinado ao tratamento de cânceres.

Dentre esses cânceres, se interessa pelo tratamento de tumores sólidos ou líquidos, pelo tratamento de cânceres resistentes a agentes citotóxicos.

Os produtos da presente invenção citados podem notadamente ser utilizados para o tratamento de tumores primários e/ou de metástases

em particular nos cânceres gástricos, hepáticos, renais, ovarianos, do cólon, da próstata, do endométrio, do pulmão (NSCLC e SCLC), os glioblastomas, os cânceres da tireoide, da bexiga, do seio, no melanoma, nos tumores hematopoéticos, linfoides ou mieloides, nos sarcomas, nos cânceres do cérebro, da laringe, do sistema linfático, cânceres dos ossos e do pâncreas, nos hamartomas.

A presente invenção tem também por objeto a utilização dos produtos de fórmula (I), tal como definida acima para o preparo de medicamentos destinados à quimioterapia de cânceres.

A presente invenção tem também por objeto a utilização dos produtos de fórmula (I), tais como definidos acima para o preparo de medicamentos destinados à quimioterapia de cânceres.

A presente invenção tem também por objeto os produtos de fórmula (I) tais como definidos acima para sua utilização para o tratamento de cânceres.

A presente invenção tem por objeto os produtos de fórmula (I) tais como definidos acima para a utilização para o tratamento de tumores sólidos ou líquidos.

A presente invenção tem por objeto os produtos de fórmula (I) tais como definidos acima para a utilização para o tratamento de cânceres resistentes a agentes citotóxicos.

A presente invenção tem, portanto, por objeto os produtos de fórmula (I) tais como definidos acima para a sua utilização para o tratamento de tumores primários e/ou de metástases, em particular nos cânceres gástricos, hepáticos, renais, ovarianos, do cólon, da próstata, do endométrio, do pulmão (NSCLC e SCLC), os glioblastomas, os cânceres da tireoide, da bexiga, do seio, no melanoma, nos tumores hematopoéticos, linfoides ou mieloides, nos sarcomas, nos cânceres do cérebro, da laringe, do sistema linfático, cânceres dos ossos e do pâncreas, nos hamartomas.

A presente invenção tem, portanto, por objeto os produtos de fórmula (I) tais como definidos acima para a utilização para a quimioterapia de cânceres.

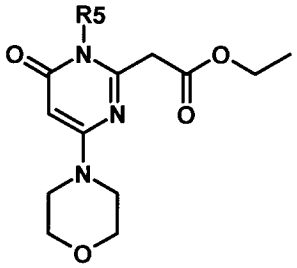
Esses medicamentos destinados na quimioterapia de cânceres podem ser utilizados sozinhos ou em associação.

A presente invenção tem por objeto os produtos de fórmula (I) tais como definidos acima para sua utilização para a quimioterapia de cânceres, sozinhos ou em associação.

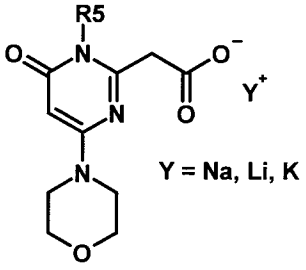
Os produtos do presente pedido podem notadamente ser administrados sozinhos ou em associação com a quimioterapia ou a radioterapia, ou ainda em associação, por exemplo, com outros agentes terapêuticos.

Esses agentes terapêuticos podem ser agentes antitumorais comumente utilizados.

A presente invenção tem ainda por objeto a título de produtos industriais novos, os intermediários de síntese de fórmula C, D, E e F, tais como definidos acima e lembrados a seguir:



C,E



D, F

nas quais R5 tem a definição indicada em qualquer uma das reivindicações 1 a 2.

Os exemplos seguintes que são produtos de fórmula (I) ilustram a invenção, sem, todavia, limitá-la.

Parte experimental

A nomenclatura dos compostos dessa presente invenção foi efetuada com o programa ACDLASBS versão 10.0.

O forno de microondas utilizado é um aparelho Biotage, Initiator™ 2.0, 400w Max, 2450 MHz.

Os espectros RMN ^1H a 400 MHz e ^1H a 500 MHz foram efetuados sobre espectrômetro BRUKER AVANCE DRX-400 ou BRUKER AVANCE DPX-500 com os deslocamentos químicas (δ em ppm) no solvente dimetil sulfóxido-d_6 (DMSO-d_6) referência com 2,5 ppm à temperatura de 303K.

Os espectros de massa (SM) podem ser obtidos seja pelo método A, seja pelo método B:

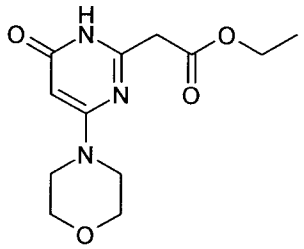
Aparelho WATERS UPLC-SWD; ionização : eletrospray em modo positivo e/ou negativo (ES +/-); Condições cromatográficas : Coluna : ACQUITY BEH C18 1,7 µm – 2,1 x 50 mm; Solventes : A : H_2O (0,1% ácido fórmico) B : CH_3CN (0,1% ácido fórmico); Temperatura de coluna : 50°C; Vazão : 1 ml/min; Gradiente (2 min): 5 a 50% de B em 0,8 min; 1,2 min : 100$ de B; 1,85 min : 100% de B; 1,95 : 5% de B; Tempos de retenção = Tr (min)

Método B:

Aparelho WATERS ZQ; ionização : eletrospray em modo positivo e/ou negativo (ES +/-); Condições cromatográficas : Coluna : XBridge C18 2,5 µm – 3 x 50 mm; Solventes : A : H_2O (0,1% ácido fórmico) B : CH_3CN (0,1% ácido fórmico); Temperatura de coluna : 70°C; Vazão : 0,9 ml/min; Gradiente (7 min): de 5 a 100% de B em 5,3 min; 5,5 min: 100% de B; 6,3 min : 5% de B; Tempos de retenção = Tr (min).

Exemplo 1: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-fenilacetamida

Etapa 1:



A uma solução de 25 g de morfolina em 400 ml de etanol aquecida a 95°C são acrescentados 168,5 ml de cloridrato de 3-etóxi-3-imino propanoato de etila, depois 155 ml de N,N-diisopropil etil amina em 200 ml de etanol. A mistura reacional é aquecida a 95°C durante 30 horas, depois é deixada voltar à temperatura ambiente. O precipitado formado é filtrado sobre vidro calcinado, depois lavado com 100 ml de etanol, duas vezes 500 ml de água e, enfim, 500 ml de éter etílico. O sólido é secado sob vácuo para dar 35 g [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

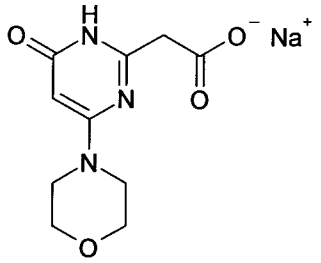
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,38 to 3,44 (m, 4 H); 3,56 (s, 2H); 3,61 (dd, J=4,0 e 5,7 Hz, 4 H); 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 11,69 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa : método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,48

[M+H]+ : m/z 268; [M-H]- : m/z 266

Etapa 2:



A uma solução de 10 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparada na etapa 1 do exemplo 1 em 300 ml de tetra-hidro furano, são acrescentados 18,7 ml de soda 2M. A mistura reacional é agitada durante 48 horas à temperatura ambiente. O precipitado formado é filtrado sobre vidro calcinado, lavado ao acetato de etila e enxaguado várias vezes ao éter etílico. O sólido obtido é então secado ao evaporador rotativo para dar 8,7 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

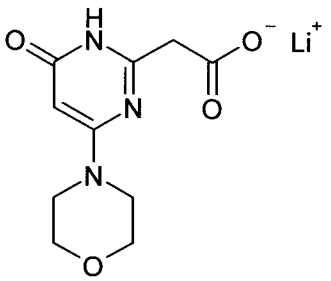
Espectro RMN ^{1}H 3,08 (s, 2 H); 3,38 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,61 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 5,08 (s, 1 H); 13,16 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = o,29;

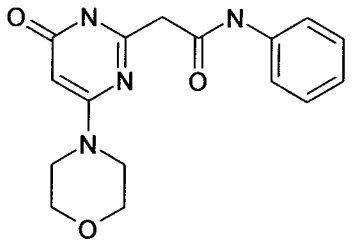
[M+H]+ : m/z 240; [M-H]- : m/z 238

Etapa 2:



A uma solução de 2 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 em 75 ml de metanol, são acrescentados 7,5 ml de água e 197 mg de hidróxido de lítio. Após 48 horas de agitação à temperatura ambiente a mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida. São acrescentados 50 ml de água. A fase aquosa é então lavada ao acetato de etila, depois liofilizada. São obtidos 1,73 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de lítio sob a forma de sólido branco, cujas características são similares ao produto da etapa 2.

Etapa 3:



A uma solução de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 3 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 370 mg de benzo triazol-1-il óxi tris (dimetilamino) fosfônio hexa-fluoro fosfato, 113 mg de 1-hidróxi benzo triazol e 0,140 ml de anilina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. Acrescenta-se água e acetato de etila e agita assim durante 30 minutos. O princípio formado é secado no evaporador rotativo. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: dicloro metano/metanol 90/10, são obtidos 161 mg do 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-fenilacetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes::

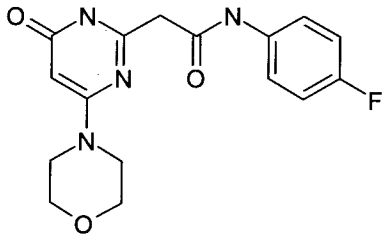
Espectro RMN ^1H 3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,06 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,31 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 7,56 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 10,14 (s, 1 H); 11,64 (amplo s, 1H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,55;

[M+H]+ : m/z 315; [M-H]- : m/z 313

Exemplo 2: Síntese do N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado seguindo-se o modo operacional descrito na etapa 3 do exemplo 1 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1, 595 mg de benzo triazol-1-ilóxi tris (dimetilamino) fosfônio hexa fluoro fosfato, 182 mg de 1-hidróxi benzo triazol e 0,235 ml de 4-fluoro anilina ao invés da anilina. São obtidos 110 mg do N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido quebrado, cujas características são as seguintes:

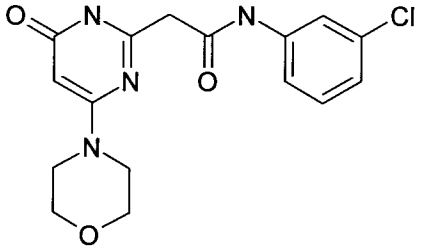
Espectro RMN ^{1}H 3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,55 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2 H); 7,58 (dd, J=5,6 e 9,0 Hz, 2 H); 10,20 (s, 1 H); 11,65 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 2,86;

[M+H]+: m/z 333; [M-H]-: m/z 331

Exemplo 3: Síntese do N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado segundo o modo operacional descrito na etapa 3 do exemplo 1 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de lítio obtido na etapa 2' do exemplo 1 e 0,235 ml de 3-cloro anilina ao invés da anilina. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purifica-se: dicloro metano/metanol/acetonitrila 90/5/5,

são obtidos 71 mg do N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida, cujas características são as seguintes:

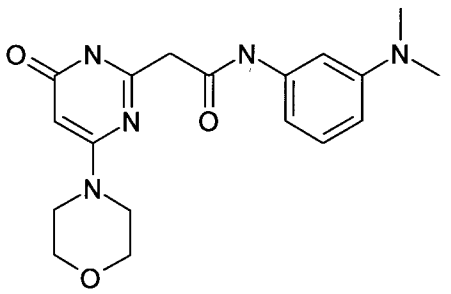
Espectro de RMN ^{1}H 3,42 (d, J=5,1 Hz, 4 H); 3,53 a 3,69 (m, 6 H); 5,20 (s,1 H); 7,12 (d, J=9,0 Hz, 1 H); 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,42 (dt, J=1,3 e 7,8 Hz, 1 H); 7,77 (t, J=2,1 Hz, 1H); 10,34 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 0,68;

[M+H]+ : m/z 349; [M-H]- : m/z 347

Exemplo 4: Síntese do N-[3-(dimetilamino) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



A uma solução de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 4 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 0,160 ml de piridina, 240 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'-etil carbodiimida cloridrato e 400 mg de N,N-dimetil –m- fenileno diamina. Agita-se à temperatura ambiente durante 1 noite, depois o meio reacional é concentrado sob pressão reduzida. São acrescentados água e acetato de etila e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado ao éter etílico e secado no evaporador rotativo. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica em depósito sólido, purificador: dicloro metano/ metanol 95/5, obtém-se um sólido que se retoma em uma mistura de dicloro metano, de metanol e de éter etílico. O sólido é filtrado e secado. São obtidos 30 mg de N-[3-(dimetilamino) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN ^{1}H: 2,86 (s, 6 H); 3,41 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,57 (s,

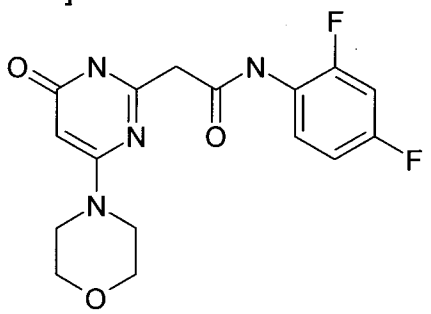
2 H); 3,60 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 5,19 (s, 1 H); 6,44 (d, J=9,3 Hz, 1 H); 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 7,09(t, J=8,3 Hz, 1 H); 9,98 (amplo s, 1 H); 11,61 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 0,40;

[M+H]+ : m/z 358; [M-H]-: m/z 356

Exemplo 5: Síntese do N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



A uma solução de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 2 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 2,5 ml de piridina, 233 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]–N'-etil carbodiimida cloridrato e 400 mg de 2,4-difluoro anilina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. São acrescentados água e de acetato de etila e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com a água, o éter etílico e o éter de petróleo. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos 205 mg de N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido rosado, cujas características são as seguintes:

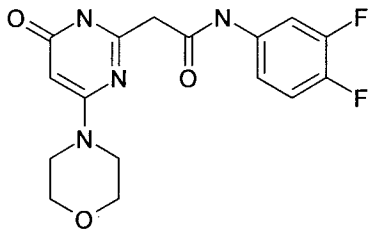
Espectro RMN ^{1}H 3,43 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,61 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,66 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,01 a 7,13 (m, 1 H); 7,25 a 7,40 (m, 1 H); 7,83 (q, J=7,1 Hz, 1H); 9,97 (amplo s, 1H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 0,59;

[M+H]+ : m/z 351; [M-H]- : m/z 349

Exemplo 6: Síntese do N-(3,4-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



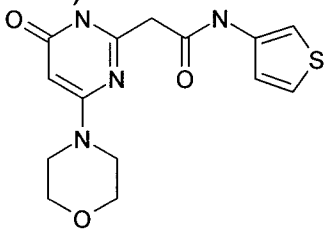
O produto é preparado no seguinte modo operacional descrito no exemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 400 mg de 3,4-difluoro anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 210 mg de N-(3,4-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,27 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,39 (dt, J=9,0 e 10,6 Hz, 1 H); 7,64 a 7,79 (m, 1 H); 10,38 (s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Tempo de retenção Tr (min) = 0,64;

[M+H]+ : m/z 351; [M-H]- : m/z 349

Exemplo 7: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(tio fen-3-il) acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 400 mg de 3-amino tiofeno clorídrico, ao invés de 2,4-difluoro anilina. São obtidos 252 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(tio fen-3-il) acetamida sob a forma de sólido bege, cujas características são as seguintes:

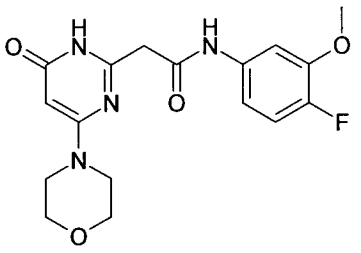
Espectro RMN ^{1}H 3,41 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,51 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,08 (d, J=5,6 Hz, 1 H); 7,35 a 7,56 (m, 2 H); 10,55 (amplo s, 1 H); 11,64 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,52;

[M+H]+ : m/z 321; [M-H]- : m/z 319

Exemplo 8: Síntese do N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado seguindo-se o exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 520 mg de 4-fluoro-3-metóxi anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 262 mg de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

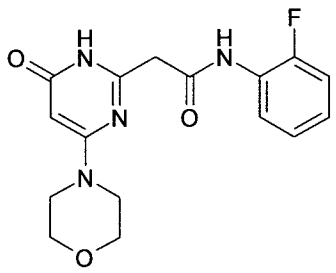
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,56 a 3,62 (m, 6 H); 3,79 (s, 3H); 5,20 (s, 1 H); 7,02 a 7,09 (m, 1 H); 7,10 a 7,17 (m, 1 H); 7,47 (dd, J=2,4 e 8,1 Hz, 1 H); 10,20 (s, 1 H);11,64 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,60;

[M+H]+ : m/z 363; [M-H]- : m/z 361

Exemplo 9: Síntese do N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



Em um tubo micro-ondas, introduzem-se 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 em 1 ml de N,N-dimetil formamida, 623 mg de 2-fluoro anilina e 378 mg de terc-butilato de potássio. São acrescentados em seguida 2 ml de N,N-dimetil formamida. O tubo é então aquecido sob microondas a 150°C durante 20 minutos. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzi-

da. São acrescentados 30 ml de água e 10 ml de acetato de etila e agita assim durante uma hora e 30 minutos. O precipitado formado é filtrado e enxaguado com o acetato de etila, éter etílico, depois éter de petróleo. O sólido obtido é secado no evaporador rotativo e são obtidos assim 93 mg de N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,42 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,61 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,67(s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 7,12 a 7,20 (m, 2 H); 7,21 a 7,32 (m, 1 H); 7,81 a 7,98 (m, J=8,3 e 8,3 Hz, 1 H);10,00 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

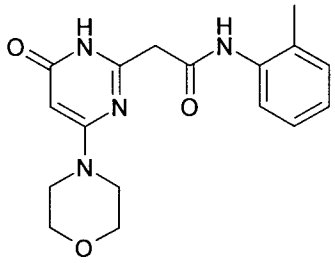
Tempo de retenção Tr (min) = 0,56;

[M+H]+ : m/z 333; [M-H]- : m/z 331

Pureza: 94%

Ponto de fusão (Kofler): 279°C

Exemplo 10: Síntese do N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e 582 mg de 2-metil anilina ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 76 mg de N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 2,21 (s, 3 H); 3,43 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,55 a 3,67 (m, 6H); 5,18 (s, 1 H); 7,08 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,21 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,42 (d, J=7,8Hz, 1 H); 9,65 (amplo s, 1 H); 11,70 (s, 1 H).

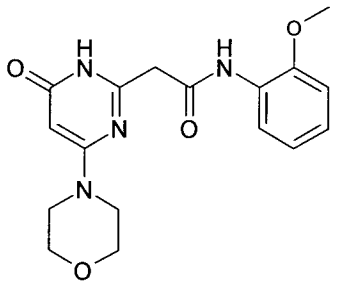
Espectro de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 2,81;

[M+H]+ : m/z 329; [M-H]- : m/z 327

Ponto de fusão (Kofler): 194°C

Exemplo 11: Síntese do N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 em 2 ml de N,N-dimetil formamida, 637 mg de 2-metóxi anilina ao invés da 2-fluoro anilina e 300 mg de terc-butilato de potássio. São acrescentados 3 ml de N,N-dimetil formamida e o tubo é aquecido sob microondas a 150°C durante 20 minutos. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida. São acrescentados 15 ml de água e 5 ml de acetato de etila e agita-se assim durante duas horas. A fase aquosa é extraída com 5 ml de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Após purificação do sólido obtido sobre placa preparatória (espessura: 2 mm), purificando-se por uma mistura de dicloro metano e de metanol (90/10 em volumes), são obtidos assim 7 mg de N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido rosado, cujas características são as seguintes:

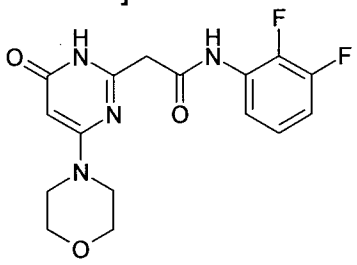
Espectro RMN ^{1}H 3,43 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 3,69 (s, 2H); 3,83 (s, 3 H); 5,20 (s, 1 H); 6,90 (ddd, J=2,2 e 6,5 e 8,2 Hz, 1 H); 6,99 a 7,13 (m,2 H); 7,97 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 9,44 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,59;

[M+H]+ : m/z 345; [M-H]- : m/z 343

Exemplo 12: Síntese do N-(2,3-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9 a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e 840 mg de 2,3-difluoro anilina ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 83 mg de N-(2,3-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,42 (t, J=5,1 Hz, 4H); 3,61 (t, J=5,1 Hz, 4 H); 3,69 (s,2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,18 (t, J=7,0 Hz, 2 H); 7,69 (amplo s, 1 H); 10,24 (amplo s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

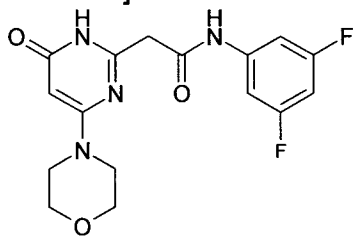
Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,61;

[M+H]+ : m/z 351; [M-H]- : m/z 349

Ponto de fusão (Kofler): 248°C

Exemplo 13: Síntese do N-(3,5-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e 780 mg de 3,5-difluoro anilina ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 133 mg

de N-(3,5-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,56 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 6,92 (t, J=9,3 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J=2,2 e 9,5 Hz, 2 H); 10,55 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

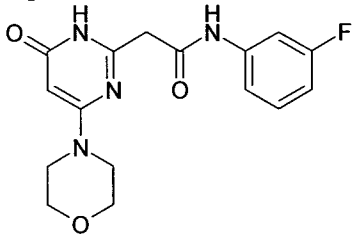
Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,66;

[M+H]+ : m/z 351; [M-H]- : m/z 349

Ponto de fusão (Kofler)> 260°C

Exemplo 14: Síntese do N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 9, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e 0,90 ml de 3-fluoro anilina, ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 160 mg de N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

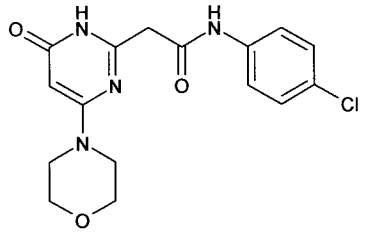
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,42 (d, J=5,0 Hz, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 6 H); 5,20 (s,1 H); 6,89 (t, J=9,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=7,5 Hz, 1 H); 7,31 a 7,40 (m, 1 H); 7,55 (d, J=12,1 Hz, 1 H); 10,38 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 2,93;

[M+H]+ : m/z 333; [M-H]- : m/z 331

Exemplo 15: Síntese do N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e 1.193 g de 4-cloro anilina ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 140 mg de N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

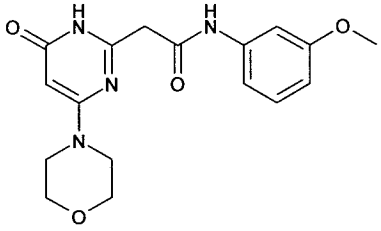
Espectro RMN ^{1}H 3,37 a 3,46 (m, J=4,9 Hz, 4 H); 3,51 a 3,66 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,38 (d, J=8,8 Hz, 2 H); 7,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H); 10,34 (amplo s, 1 H); 11,71 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,68;

[M+H]+ : m/z 349; [M-H]- : m/z 347

Exemplo 16: Síntese do N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 300 mg [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e 1,254 ml de 3-metóxi anilina ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 56 mg de N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

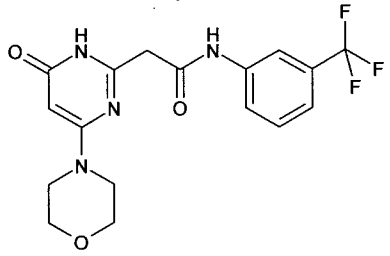
Espectro RMN ^{1}H 3,41 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,55 a 3,63 (m, 6 H); 3,72 (s, 3H); 5,20 (s, 1 H); 6,64 (dd, J=2,4 e 8,1 Hz, 1 H); 7,08 (ddd, J=0,9 e 1,0 e 8,1 Hz, 1 H); 7,21 (t, J=8,3 Hz,1 H); 7,27 (s, 1 H); 10,14 (amplo s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,58;

[M+H]+ : m/z 345; [M-H]- : m/z 343

Exemplo 17: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(trifluorometil) fenil] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e 0,705 ml de 3-(trifluorometil) anilina ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 228 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(trifluorometil) fenil] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

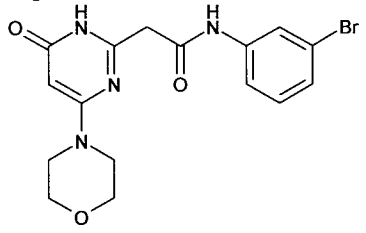
Espectro RMN ^{1}H 3,37 a 3,46 (m, 4 H); 3,54 a 3,66 (m, 6 H); 5,21 (amplo s, 1 H); 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,57 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,05 (amplo s, 1 H); 10,50 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 3,39;

[M+H]+ : m/z 383; [M-H]- : m/z 381

Exemplo 18: Síntese do N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 em 0,61 ml de 3-bromo anilina ao invés da 2-fluoro anilina. São obtidos 105 mg de N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

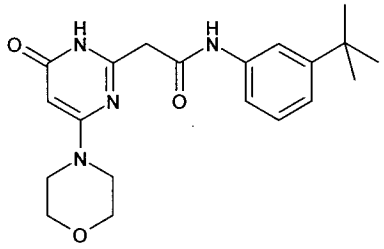
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,37 a 3,46 (m, 4 H); 3,54 a 3,66 (m, 6 H); 5,20 (amplo s, 1 H); 7,15 a 7,34 (m, 2 H); 7,47 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,91 (amplo s, 1 H); 10,33 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,70;

[M+H]+ : m/z 395; [M-H]- : m/z 393

Exemplo 19: Síntese do N-[3-(2-metilpropanmetilpropan-2-il) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



A uma solução de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 10 ml de metanol são acrescentados 224 mg de 3-(ter-butil) anilina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, depois são acrescentados 442 mg de cloreto de 4-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil morfolin-4-io hidrato. Agita-se assim durante 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomado por 10 ml de acetato de etila. Agita-se em seguida durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado. São obtidos assim 235 mg de N-[3-(2-metilpropanmetilpropan-2-il) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

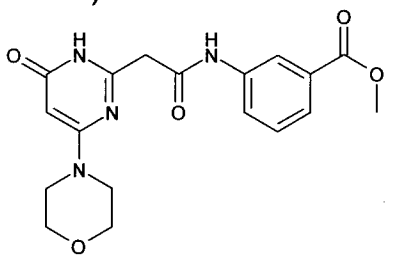
Espectro RMN ^{1}H 1,26 (s, 9 H); 3,42 (t, J=4,8 Hz, 4 H); 3,53 a 3,64 (m, 6H); 5,20 (s, 1 H); 7,10 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,23 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,41 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,58 (amplo s, 1H); 10,09 (amplo s, 1 H); 11,65 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,83;

[M+H]+ : m/z 371; [M-H]- : m/z 369

Exemplo 20: Síntese do 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 19 a partir de 653 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 e 567 mg de 3-amino benzoato de metila ao invés da 3-(terc-butil) anilina. São obtidos 400 mg de 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,41 (dd, J=4,8 e 5,3 Hz, 4 H); 3,53 a 3,68 (m, 6 H); 3,85 (amplo s, 3 H); 5,21 (amplo s, 1 H); 7,47 (t, J=8,1Hz, 1 H); 7,66 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 10,00 a 10,64 (m, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

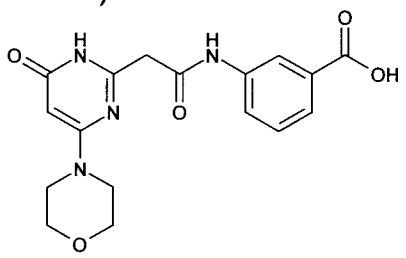
Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,59;

[M+H]+ : m/z 373; [M-H]- : m/z 371

Pureza: 95%

Exemplo 21: Síntese do ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzóico



A uma solução de 335 mg de 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila em 25 ml de metanol, são acrescentados 1,8 ml de soda 2 M. A mistura reacional é aquecida a 60°C durante duas horas e 30 minutos, depois é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomado em 50 ml de água. A fase aquosa é extraída ao acetato de etila, depois acidificada (pH = 6) por acréscimo de uma solução de ácido clorídrico 1N. O precipitado formado é filtrado, depois lavado com 20 ml de água, 5 ml de acetato de etila e, enfim, 20 ml de éter etílico. O sólido é secado sob vácuo e são obtidos assim 175 mg de 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoico sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

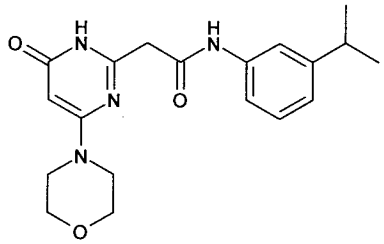
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,42 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,52 a 3,72 (m, 6 H); 5,21 (s, 1H); 7,43 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,64 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,79 (ddd, J=1,5 e 1,6 e 8,2 Hz, 1 H); 8,19 (s, 1 H); 10,36 (s, 1 H); 11,77 (amplo s, 1 H); 12,94 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,46;

[M+H]+ : m/z 359; [M-H]- : m/z 357

Exemplo 22: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan-2-il) fenil] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 19 a partir de 653 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1, utilizando-se uma mistura de 10 ml de água e 2 ml de tetra-hidro furano ao invés do metanol e 270 mg de diisopropil anilina ao invés da 3-(terc-butil) anilina. São obtidos 235 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan-2-il) fenil] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 1,18 (d, J=6,8 Hz, 6 H); 2,84 (quin, J=6,9 Hz, 1

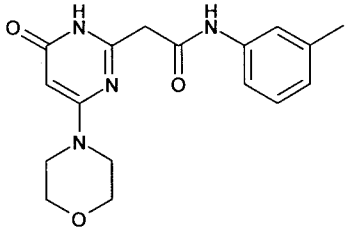
H);3,42 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,54 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,94 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,38 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 7,45 (s, 1 H); 10,09 (s, 1 H); 11,64 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,78;

[M+H]+ : m/z 357; [M-H]- : m/z 355

Exemplo 23: Síntese do N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1, utilizando-se uma mistura de 1 ml de água e 9 ml de etanol ao invés do metanol e, 214 mg de 3-metil-anilina ao invés de 3-(terc-butil) anilina. São obtidos 196 mg de N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

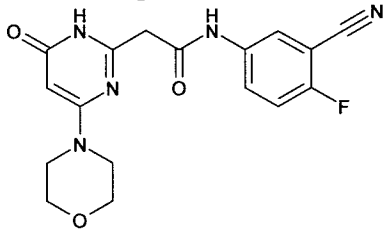
Espectro RMN ^{1}H 2,27 (s, 3 H); 3,38 a 3,45 (m, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 6H); 5,20 (s, 1 H); 6,88 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,35 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 7,39 (s, 1 H); 10,07 (s, 1 H); 11,65 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,63;

[M+H]+ : m/z 329; [M-H]- : m/z 327

Exemplo 24: Síntese do N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 9 a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 e 163 mg de 5-amino-2-fluoro benzo nitrila ao invés da 3-(terc-butil) anilina. A mistura reacional é concentrada a seco sob pressão reduzida, depois o resíduo é purificado por cromatografia sobre coluna de sílica, purificando-se com um gradiente do purificador CH_2Cl_2/MeOH : 90/10 no dicloro metano de 0% a 100%. São obtidos 81 mg de N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido cujas características são as seguintes:

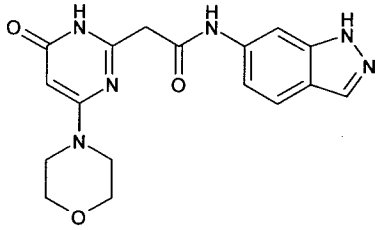
Espectro RMN ^1H 3,34 a 3,47 (m, 4 H); 3,53 a 3,67 (m, 6 H); 5,21 (s, 1H); 7,51 (t, J=9,2 Hz, 1 H); 7,73 a 7,89 (m, 1 H); 8,07(dd, J=2,8 e 5,7 Hz, 1 H); 10,53 (s, 1 H); 11,68 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,60;

[M+H]+ : m/z 358; [M-H]- : m/z 356

Exemplo 25: Síntese do N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 19, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 e 280 mg de 1-Boc-6-amino-indazol, ao invés da 3-(terc-butil) anilina. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida e retomada em 13 ml de 1,4-dioxano e 3 ml de ácido clorídrico 1N, depois é aquecida sob microondas durante 10 minutos a 100°C. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida e retomada 30 ml de água, depois se acrescenta-se uma solução aquosa saturada em bicarbonato de sódio, a fim de obter um pH próximo de 8. O precipitado formado é fil-

trado e lavado com água, acetato de etila e éter etílico. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purifica-se com um gradiente do purificador CH_2Cl2/ MeOH : 70/30 no dicloro metano de 0% a 100%, são obtidos 20 mg de N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

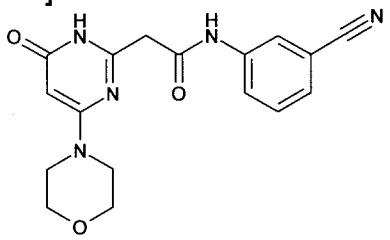
Espectro RMN ^1H 3,42 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,60 (dd, J=4,0 e 5,7 Hz, 4H); 3,64 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,08 (dd, J=1,8 e 8,6 Hz,1 H); 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 10,32 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H); 12,88 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,45;

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 353

Exemplo 26: Síntese do N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 19, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1, utilizando-se uma mistura de 6 ml de água e 1 ml de acetato de etila ao invés do metanol e 118 mg de 3-amino benzo nitrila ao invés da 3-(terc-butil) anilina. São obtidos 120 mg de N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

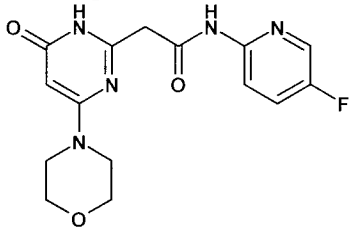
Espectro RMN ^1H 3,41 (t, J=4,8 Hz, 4 H); 3,60 (dd, J=4,8 e 5,3 Hz, 4H); 3,63 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,49 a 7,59 (m, 2 H); 7,78 (dt, J=2,3 e 6,8 Hz, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 10,51 (amplo s, 1 H); 11,69 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,55;

[M+H]+ : m/z 340; [M-H]- : m/z 338

Exemplo 27: Síntese do N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 19, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1, utilizando-se uma mistura de 7 ml de água e 1,5 ml de tetra-hidro furano, ao invés do metanol e 134 mg de 2-amino -5-fluoropiridina ao invés da 3-(terc-butil) anilina. Após 1 hora e 30 minutos de agitação à temperatura ambiente, um precipitado se forma. A mistura reacional é filtrada sobre vidro calcinado. O sólido obtido é lavado com água, acetato de etila e éter etílico. São obtidos 130 mg de N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

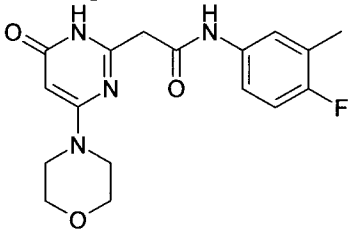
Espectro RMN ^{1}H 3,36 a 3,46 (m, 4 H); 3,60 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,67 (s, 2H); 5,20 (s, 1 H); 7,75 (td, J=2,7 e 6,1 Hz, 1 H); 8,07 (dd, J=9,4 e 4 Hz, 1 H); 8,33 (d, J= 2,7 Hz, 1 H); 10,80 (s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 2,67;

[M+H]+ : m/z 334; [M-H]- : m/z 332

Exemplo 28: Síntese do N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 240 mg de 4-fluoro-3-metil anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 204 mg de N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

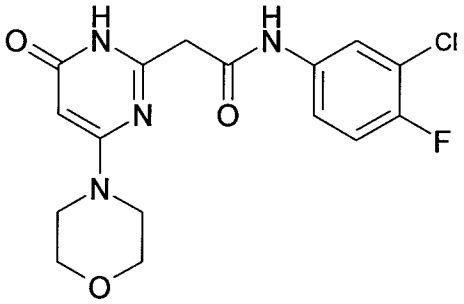
Espectro RMN ^{1}H 2,20 (d, J=1,2 Hz, 3 H); 3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,55 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,07 (t, J=9,2 Hz, 1 H); 7,33 a 7,41 (m, 1 H); 7,46 (dd, J=2,7 e 6,8 Hz, 1 H); 10,13 (s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,66;

[M+H]+ : m/z 347; [M-H]- : m/z 345

Exemplo 29: Síntese do N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 278 mg de 3-cloro-4- fluoro anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 218 mg de N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

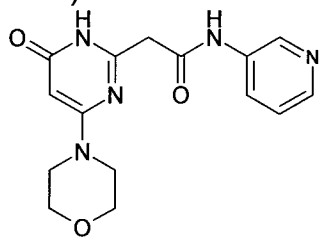
Espectro RMN ^{1}H 3,41 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,56 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,38 (t, J=8,8 Hz, 1 H); 7,41 a 7,50 (m, 1 H); 7,88 (dd, J=2,7 e 6,8 Hz, 1 H); 10,38 (s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,70;

[M+H]+ : m/z 367; [M-H]- : m/z 365

Exemplo 30: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(piridin-3-il) acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 427 mg de 3-amino piridina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 168 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(piridin-3-il) acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

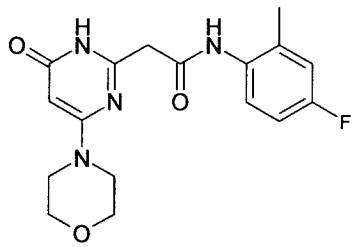
Espectro RMN ^{1}H 3,39 a 3,46 (m, 4 H); 3,56 a 3,66 (m, 6 H); 5,20 (amplo s, 1 H); 7,35 (amplo s, 1 H); 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,28 (amplo s, 1 H); 8,71 (amplo s, 1 H); 10,37 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,25;

[M+H]+ : m/z 316; [M-H]- : m/z 314

Exemplo 31: Síntese do N-(4-fluoro-2- metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5 a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 e 278 mg de 4-fluoro-2-metil anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 92 mg de N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido, cujas características são as seguintes:

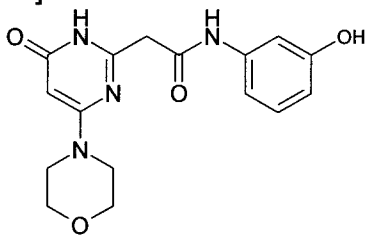
Espectro RMN ^{1}H 2,21 (s, 3 H); 3,44 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,57 a 3,66 (m, 6H); 5,19 (s, 1 H); 6,99 (td, J=3,2 e 8,6 Hz, 1 H); 7,08 (dd, J=3,1 e 9,7 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J=5,6 e 8,6 Hz,1 H); 9,56 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,59;

[M+H]+ : m/z 347; [M-H]- : m/z 345

Exemplo 32: Síntese do N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 418 mg de 3-amino fenol ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 210 mg de N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido, cujas características são as seguintes:

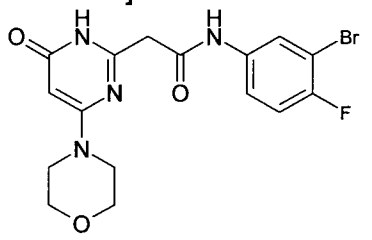
Espectro RMN ^{1}H 3,37 a 3,47 (m, 4 H); 3,51 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 6,45 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 6,93 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,07 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,12 (amplo s, 1 H); 9,36 (amplo s, 1 H); 10,00 (amplo s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,43;

[M+H]+ : m/z 331; [M-H]- : m/z 329

Exemplo 33: Síntese do N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 19, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1, utilizando-se a mistura de 7 ml de água e 1,5 ml de tetra-hidro furano ao invés do metanol e 190 mg de 3-bromo-4-fluoro anilina ao invés da 3-(terc-butil) anilina. São obtidos 266 mg de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

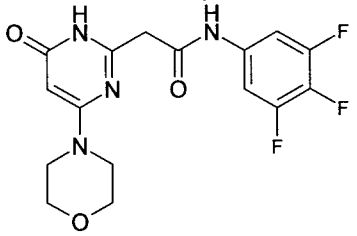
Espectro RMN ^{1}H 3,41 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,55 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,34 (t, J=8,8 Hz, 1 H); 7,44 a 7,53 (m, 1 H); 8,00 (dd, J=2,2 e 6,1 Hz, 1 H); 10,35 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 3,30

[M+H]+ : m/z 411; [M-H]- : m/z 409

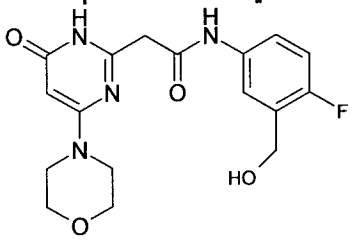
Exemplo 34: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5 a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 113 mg de 3,4,5-trifluoro anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 33 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,41 (dd, J=4,8 e 5,3 Hz, 4 H); 3,54 a 3,66 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,46 (dd, J=6,5 e 10,1 Hz, 2 H); 10,55 (s, 1 H); 11,64 (s, 1 H).

Exemplo 35: Síntese do N-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 525 mg de (5-amino -2-fluorofenil) metanol ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 218 mg de N-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido bege, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,42 (d, J=4,9 Hz, 4 H); 3,55 a 3,64 (m, 6 H); 4,51 (d,J=6,1 Hz, 2 H); 5,20 (amplo s, 1 H); 5,27 (t, J=6,0 Hz, 1 H); 7,08 (t, J=9,4 Hz, 1 H); 7,46 a 7,54 (m, 1 H);7,63 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 10,18 (amplo s, 1 H); 11,64 (amplo s, 1 H).

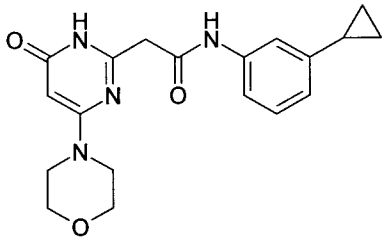
Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,46

[M+H]+ : m/z 363; [M-H]- : m/z 361

Ponto de fusão (Kofler) > 260°C

Exemplo 36: Síntese do N-(3-ciclopropilciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 395 mg de 3-ciclopropil anilina (preparado segundo Wallace et al. dans Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987), ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 225 mg de N-(3-ciclopropilciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 0,50 a 0,68 (m, J=2,0 e 4,9 Hz, 2 H); 0,88 a 1,02 (m, 2H); 1,79 a 1,94 (m, J=4,4 e 4,4 Hz, 1 H); 3,42 (t, J=5,1 Hz, 4 H); 3,51 a 3,68 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,80 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,26 a 7,36 (m, 2 H); 10,06 (amplo s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

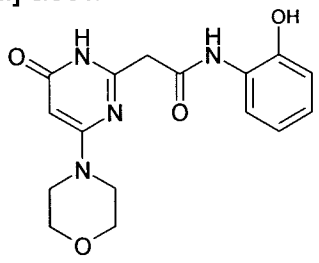
Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,72

[M+H]+ : m/z 353; [M-H]- : m/z 355

Ponto de fusão (Kofler) = 246°C

Exemplo 37: Síntese do N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 278 mg de 2-amino fenol, ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 370 mg de N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,45 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 3,69 (s, 2H); 5,21 (s, 1 H); 6,76 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 6,87 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 6,92 (t, J=8,5 Hz, 1 H); 7,86 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 9,46 (amplo s, 1 H); 9,82 (amplo s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

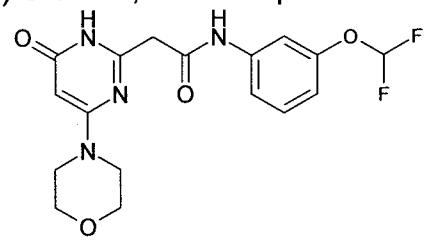
Espectro de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 2,58

[M+H]+ : m/z 331; [M-H]- : m/z 329

Ponto de fusão (Kofler) > 260°C

Exemplo 38: Síntese do N-[3-(difluorofluorometóxidifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 520 mg de 3-(difluorometóxi) anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 135 mg de N-[3-(difluorofluorometóxidifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

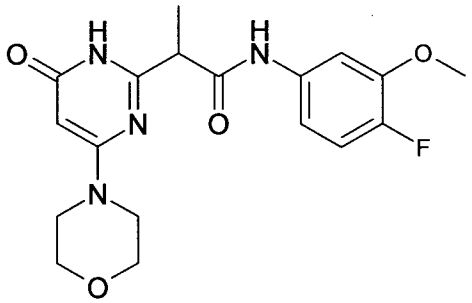
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,36 a 3,48 (m, 4 H); 3,54 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (amplo s, 1 H); 6,88 (amplo s, 2 H); 7,17 (t, J=69,0 Hz, 1 H); 7,36 (s, 1 H); 7,48 a 7,57 (m, 1 H); 10,34 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectro de massa: método A

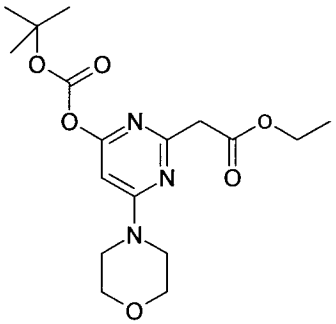
Tempo de retenção Tr (min) = 3,67

[M+H]+ : m/z 381; [M-H]- : m/z 379

Exemplo 39: Síntese do N-(4-fluoro-3- metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanamida

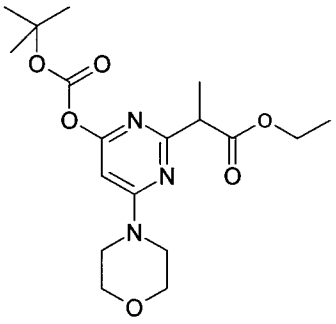


Etapa 1:



A uma solução de 535 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparada na etapa 1 do exemplo 1 em 9 ml de N,N-dimetil formamida sob argônio, são acrescentados 88 mg de hidreto de sódio. A mistura reacional é então agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente, depois uma solução de 655 mg de di-terc-butil-dicarbonato em 2 ml de N,N-dimetil formamida é acrescentada. Após uma noite de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida. São acrescentados 10 ml de água, depois uma solução de ácido clorídrico 1N até a obtenção de um pH próximo de 6. Extrai-se ao acetato de etila e a fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco sob pressão reduzida. São obtidos 735 mg de [4-({[(2-metilpropanmetilpropan-2-il) óxi] carbonil} óxi)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-2-il] acetato de etila sob a forma de um óleo amarelo.

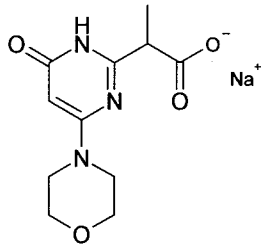
Etapa 2:



A uma solução de 700 mg de [4-({[(2-metilpropanmetilpropan-2-il) óxi] carbonil} óxi)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-2-il] acetato de etila em 8 ml de N,N-dimetil formamida sob argônio são acrescentados 84 mg de hidreto de sódio. A mistura reacional é então agitada durante 15 minutos a 0°C. Acrescentam-se então 0,130 ml de iodeto de metano e agita à temperatura ambi-

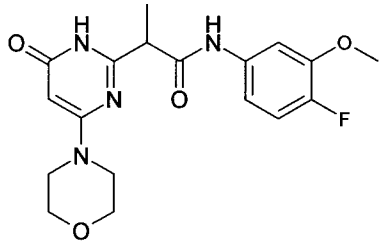
ente durante uma noite. São acrescentados 0,5 ml de água e a mistura reacional é concentrada a seco sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificando-se com um gradiente de purificador heptano/ acetato de etila de 0% a 50%, depois com o acetato de etila a 100%. São obtidos 150 mg de [4-({[(2-metilpropanmetilpropan-2-il) óxi] carbonil} óxi)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-2-il] propanoato de etila sob a forma de um óleo incolor.

Etapa 3:



A uma solução de 145 mg de [4-({[(2-metilpropanmetilpropan-2-il) óxi] carbonil} óxi)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-2-il] propanoato de etila em 5 ml de tetra-hidro furano, são acrescentados 0,190 ml de soda 1M. Após 1 noite de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional é concentrada a seco sob pressão reduzida. São obtidos 100 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanoato de sódio sob a forma de sólido utilizado tal qual na etapa a seguir.

Etapa 4:



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 100 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanoato de sódio e 195 mg de 4-fluoro-3-metóxi anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 30 mg de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 1,44 (d, J=7,1 Hz, 3 H); 3,36 a

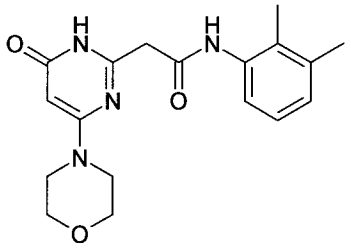
3,47 (m, 4 H); 3,50 a 3,65 (m, 4 H); 3,71 (q, J=6,8 Hz, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 5,19 (amplo s, 1 H); 7,01 a 7,18(m, 2 H); 7,47 (dd,J=2,0 e 7,8 Hz, 1 H); 10,00 (s, 1 H); 11,55 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,65

[M+H]+ : m/z 377; [M-H]- : m/z 375

Exemplo 40: Síntese do N-(2,3-di metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 242 mg de 2,3-dimetil anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 190 mg de N-(2,3-di metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

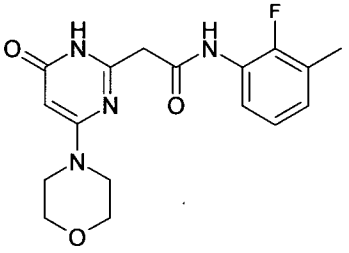
Espectro RMN ^{1}H 2,08 (s, 3 H); 2,24 (s, 3 H); 3,41 a 3,47 (m, 4 H); 3,58 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,99 a 7,08 (m, 2 H); 7,13 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 9,57 (s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,62

[M+H]+ : m/z 343; [M-H]- : m/z 341

Exemplo 41: Síntese do N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descri-

to no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 250 mg de 2-fluoro-3-metil anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 208 mg de N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

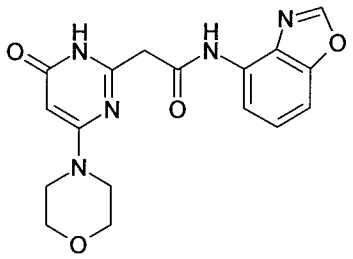
Espectro RMN ^{1}H 2,24 (amplo s, 3 H); 3,37 a 3,48 (m, 4 H); 3,56 a 3,72(m, 6 H); 5,20 (amplo s, 1 H); 6,97 a 7,08 (m, 2 H); 7,71 (amplo s, 1 H); 9,89 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,65

[M+H]+ : m/z 347; [M-H]- : m/z 345

Exemplo 42: Síntese do N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 268 mg de 1,3-benzoxazol-4- amina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 193 mg de N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido, cujas características são as seguintes:

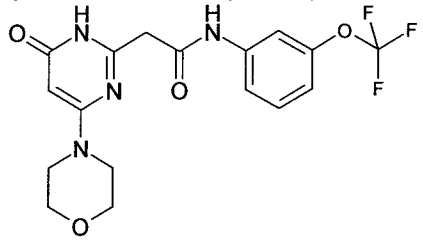
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,43 a 3,48 (m, 4 H); 3,62 (t, J=4,9 Hz, 4 H); 3,80 (s, 2H); 5,21 (s, 1 H); 7,36 a 7,42 (m, 1 H); 7,49 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,08 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,78 (s, 1 H); 10,44 (amplo s, 1 H); 11,73 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,55

[M+H]+ : m/z 356; [M-H]- : m/z 354

Exemplo 43: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(tri fluorometóxi) fenil] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5 a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 270 mg de 3-(trifluorometóxi) anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 230 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(tri fluorometóxi) fenil] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

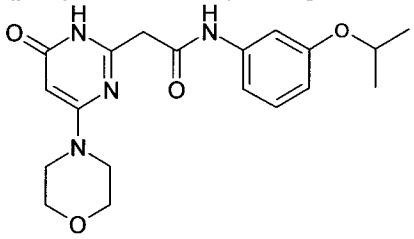
Espectro RMN ^{1}H 3,37 a 3,44 (m, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1H); 7,05 (d, J=6,6 Hz, 1 H); 7,41 a 7,48 (m, 2 H); 7,74 (s, 1 H); 10,45 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,78

[M+H]+ : m/z 399; [M-H]- : m/z 397

Exemplo 44: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan -2-il óxi) fenil] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 252 mg de 3-(isopropóxi anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 228 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan -2- il óxi) fenil] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,35 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,56 (t, J=4,9 Hz, 4 H);

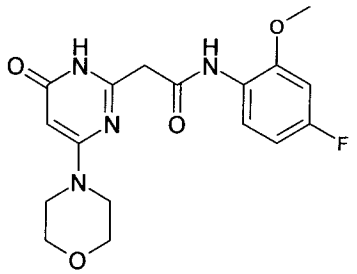
4,25(s, 2 H); 5,25 (amplo s, 1 H); 7,31 a 7,40 (m, 2 H); 7,62 a 7,74 (m, 2 H); 11,92 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,60

[M+H]+ : m/z 313; [M-H]- : m/z 311

Exemplo 45: Síntese do N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 460 mg de 4-fluoro-2-metóxi anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 245 mg de N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido cujas características são as seguintes:

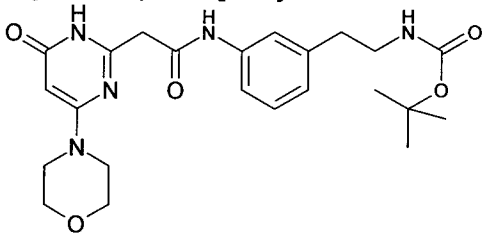
Espectro RMN ^{1}H : 3,43 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 3,85 (s,3 H); 5,20 (s, 1 H); 6,74 (dt, J=2,8 e 8,6 Hz, 1 H); 6,98 (dd, J=2,8 e 10,9 Hz, 1 H); 7,88 (dd, J=6,7 e 8,6 Hz, 1 H); 9,44 (s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,62

[M+H]+ : m/z 363; [M-H]- : m/z 361

Exemplo 46: Síntese do {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) fenil] etil} carbamato de 2-metilpropan-2-ila



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 930 mg de [2-(3-amino fenil) etil] carbamato de 2-metilpropan-2-ila ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 285 mg de {2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) fenil] etil} carbamato de 2-metilpropan-2-ila sob a forma de sólido, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 1,36 (s, 9 H); 2,61 a 2,68 (m, 2 H); 3,04 a 3,14 (m, 2 H); 3,41 m, 4 H); 3,56 a 3,63 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,84 (amplo t, J=6,7 Hz, 1H); 6,89 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,22 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,36 a 7,44 (m, 2 H); 10,09 (amplo s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

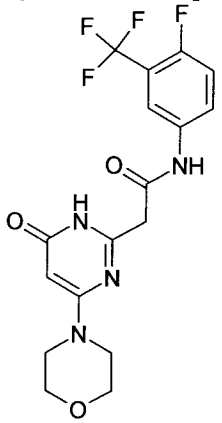
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,75

[M+H]+ : m/z 458; [M-H]- : m/z 456

Ponto de fusão = 194°C

Exemplo 47: Síntese do N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 358 mg de 4-fluoro-3-(trifluorometil anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 222 mg de N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,39 a 3,42 (m, 4 H); 3,57 a 3,61 (m, 4 H); 3,62 (s,2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,49 (t, J=9,8 Hz, 1 H); 7,75 a 7,83 (m, 1 H); 8,06

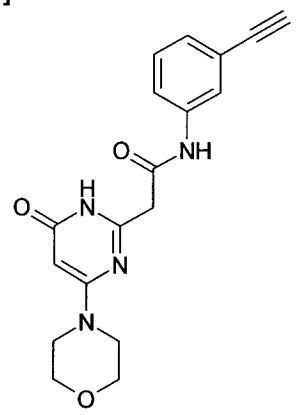
(dd, J=2,4 e 6,4 Hz, 1 H); 10,53 (amplo s, 1 H); 11,68 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,77

[M+H]+ : m/z 401; [M-H]- : m/z 399

Exemplo 48: Síntese do N-(3-etinil fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 201 mg de 3-amino fenil acetileno ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 190 mg de N-(3-etinil fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

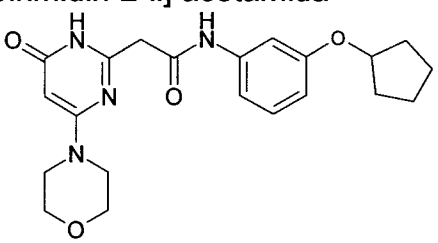
Espectro RMN ^{1}H 3,39 a 3,44 (m, 4 H); 3,58 a 3,64 (m, 6 H); 4,16 (s,1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,17 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,33 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,54 (d, J=7,8Hz, 1 H); 7,75 (s, 1H); 10,27 (s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,64

[M+H]+ : m/z 339; [M-H]- : m/z 337

Exemplo 49: Síntese do N-[3-(ciclopentilóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, des-

crito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 354 mg de 3-(ciclo pentilóxi) anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 269 mg de N-[3-(ciclopentilóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 1,50 a 1,75 (m, 6 H); 1,83 a 1,96 (m, 2 H); 3,39 a 3,44 (m, 4 H); 3,54 a 3,63 (m, 6 H); 4,73 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,60 (dd, J=2,0 e 8,3 Hz, 1 H); 7,03 (amplo d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,26 (t, J=2,2 Hz, 1 H); 10,10 (s, 1H); 11,64 (amplo s, 1 H).

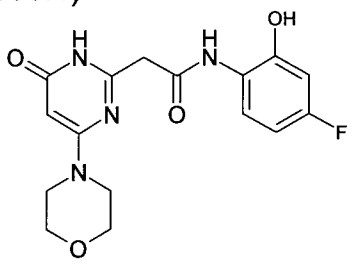
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,84

[M+H]+ : m/z 399; [M-H]- : m/z 397

Exemplo 50: Síntese do N-(4-fluoro-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

(VAC. SON4.056.1)



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 815 mg de 2-amino-5- fluoro fenol ao invés da 2,4-difluoro anilina. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador CH2Cl2/ MeOH 95/5, são obtidos 149 mg de N-(4-fluoro-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,41 a 3,47 (m, 4 H); 3,59 a 3,64 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,58 (dt, J=2,8 e 8,8 Hz, 1 H); 6,66 (dd, J=2,8 e 10,4 Hz, 1 H); 7,80 (dd, J=6,4 e 8,8 Hz, 1 H); 8,66 a 12,13 (amplo m, 3 H).

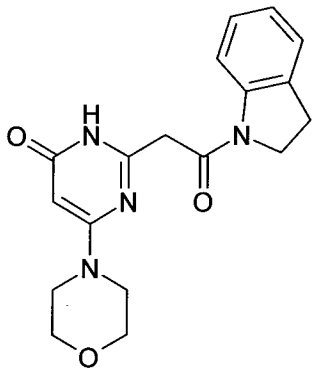
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 2,74

[M+H]+ : m/z 349; [M-H]- : m/z 347

Exemplo 51: Síntese do 2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

(VAC. PSB2.078.6)



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 238 mg de indolila ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 230 mg de 2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de sólido, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 3,17 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,14 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,01 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 11,61 (amplo s, 1 H).

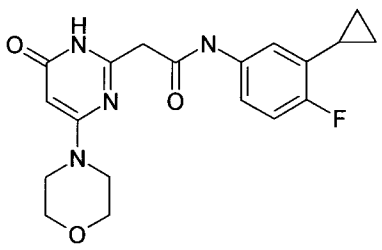
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,64

[M+H]+ : m/z 341; [M-H]- : m/z 339

Exemplo 52: Síntese do N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

(VAC. PSB2.078.11)



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 302 mg de 3-ciclopropila -4-fluoro anilina (preparado segundo a pedido de patente US 2007/0185058) ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 225 mg de N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H 0,62 (m, 2 H); 0,99 (m, 2 H); 1,97 a 2,09 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,56 (s, 2 H); 3,58 a 3,63 (m, 4 H); 5,20 (s, 1 H); 7,07 (t, J=9,5 Hz, 1 H); 7,18 (dd, J=2,3 e 7,0 Hz, 1 H); 7,30 a 7,37 (m, 1 H); 10,11 (s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

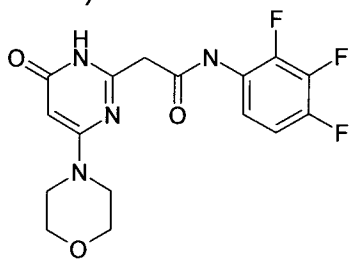
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,75

[M+H]+ : m/z 373; [M-H]- : m/z 371

Exemplo 53: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,3,4-trifluorofenil) acetamida

(VAC. PSB2.078.12)



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 294 mg de 2,3,4-trifluoro anilina, ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 195 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,3,4-trifluorofenil) acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

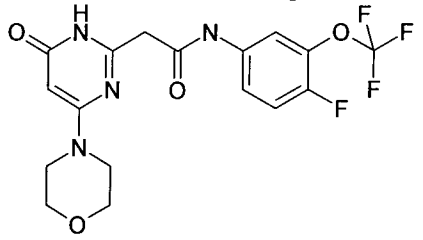
Espectro RMN ^{1}H 3,43 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,24 a 7,35 (m, 1 H); 7,56 a 7,67 (m, 1 H); 10,18 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,65

[M+H]+ : m/z 369; [M-H]- : m/z 367

Exemplo 54: Síntese do N-[4-fluoro 3-(trifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 270 mg de 4-fluoro-3-(trifluorometóxi) anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 270 mg de N-[4-fluoro 3-(trifluorometóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

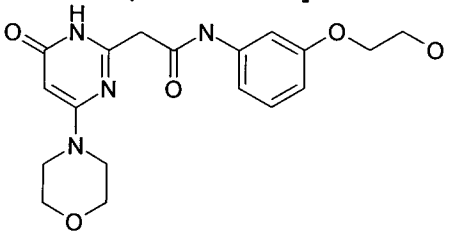
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): 3,37 a 3,44 (m, 4 H); 3,55 a 3,65 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,40 a 7,59 (m, 2 H); 7,90 (amplo d, *J*=6,8 Hz, 1 H); 10,48 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,80

[M+H]+ : m/z 417; [M-H]- : m/z 415

Exemplo 55: Síntese do N-[3-(2-hidroxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 294 mg de 2-(3-amino fenóxi) –etanol ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 180 mg de N-[3-(2-hidroxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido rosado, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

Para esse lote, observamos sinais amplos com 3,42 (m, 4 H);

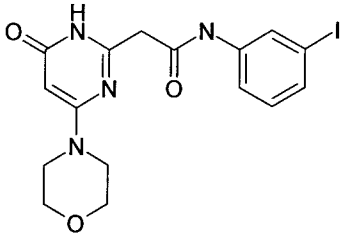
3,59 (m, 6 H); 3,70 (m, 2 H); 3,93 (m, 2 H); 4,82 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,64 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,07 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,15 a 7,23 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,28 (s, 1 H); 10,12 (s, 1 H); 11,65 (s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,46

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 373

Exemplo 56: Síntese do N-(3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 268 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 324 mg de 3-iodo anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 345 mg de N-(3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

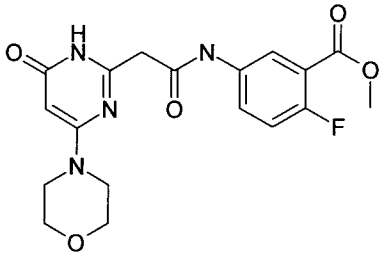
3,41 (m, 4 H); 3,58 a 3,64 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,12 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,50 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 10,26 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 3,41

[M+H]+ : m/z 441; [M-H]- : m/z 439

Exemplo 57: Síntese do 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 466 mg de 5-amino -2-fluoro benzoato de metila ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 625 mg de 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila sob a forma de sólido, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

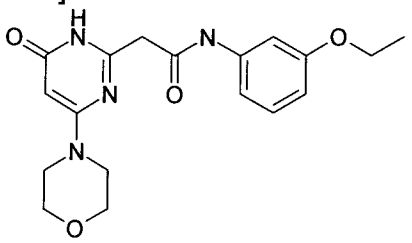
3,41 (m, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 6 H); 3,85 (s, 3 H); 5,20 (s, 1 H); 7,32 (dd, *J*=9,0 e 10,6 Hz, 1 H); 7,79 (ddd, *J*=2,9 e 4,1 e 9,0 Hz, 1 H); 8,15 (dd, *J*=2,9 e 6,4 Hz, 1 H); 10,40 (s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,59

[M+H]+ : m/z 391; [M-H]- : m/z 389

Exemplo 58: Síntese do N-(3-etóxi fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 540 mg de 3-etóxi anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 235 mg de N-(3-etóxi fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

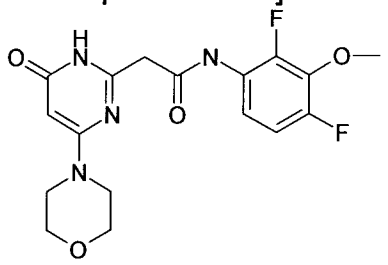
1,31 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,55 a 3,64 (m, 6 H); 3,98 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,62 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,06 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,19 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,26 (amplo s, 1 H); 10,12 (amplo s, 1 H); 11,64 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,66

[M+H]+ : m/z 359; [M-H]- : m/z 357

Exemplo 59: Síntese do N-(2,4-di-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 318 mg de 2,4-difluoro-3-metóxi *anilina* ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 255 mg de N-(2,4-di-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

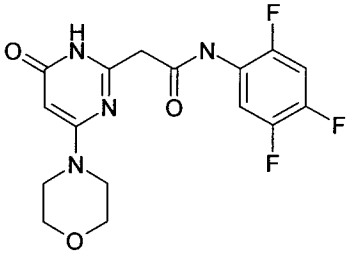
Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):
3,43 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,66 (s, 2 H); 3,93 (s, 3 H); 5,20 (s, 1 H); 7,11 (ddd, *J*=2,1 e 9,0 e 10,9 Hz, 1 H); 7,50 (dt, *J*=5,5 e 9,0 Hz, 1 H); 10,00 (s, 1 H); 11,65 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,01

[M+H]+ : m/z 381; [M-H]- : m/z 379

Exemplo 60: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5 a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 294 mg de 2,4,5-trifluoro anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 230 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida sob a forma de

sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

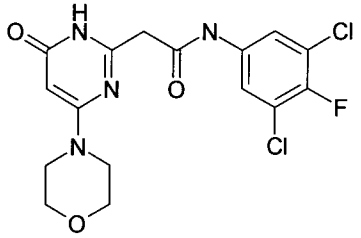
3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,69 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,65 (dt, *J*=7,6 e 10,8 Hz, 1 H); 8,01 (td, *J*=8,0 e 12,3 Hz, 1 H); 10,18 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,10

[M+H]+ : m/z 369; [M-H]- : m/z 367

Exemplo 61: Síntese N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 360 mg de 3,5-dicloro-4- fluoro anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 259 mg de N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

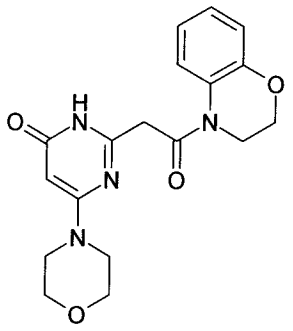
3,41 (m, 4 H); 3,56 a 3,64 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,74 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H); 10,50 (amplo s, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,82

[M+H]+ : m/z 401; [M-H]- : m/z 399

Exemplo 62: Síntese do 2-[2-(2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin 4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 270 mg de 3,4-di-hidro-2H- 1,4-benzoxazina ao invés da 2,4-difluoro anilina. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: CH2Cl2/ MeOH 95/5, são obtidos 150 mg de 2-[2-(2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin 4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

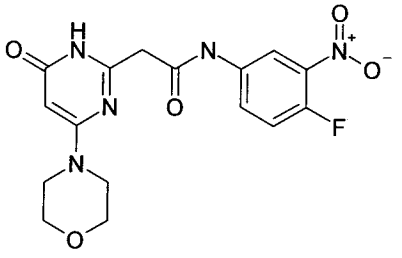
3,36 a 3,45 (m, 4 H); 3,52 a 3,70 (m, 4 H); 3,81 a 3,95 (m, 4 H); 4,30 (m, 2 H); 5,18 (s, 1 H); 6,81 a 6,95 (m, 2 H); 6,99 a 7,16 (m, 1 H); 7,22 a 8,18 (m, 1 H); 11,59 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,62

[M+H]+ : m/z 357; [M-H]- : m/z 355

Exemplo 63: Síntese do N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 510 mg de 4-fluoro-3-nitro anilina ao

invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 339 mg de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

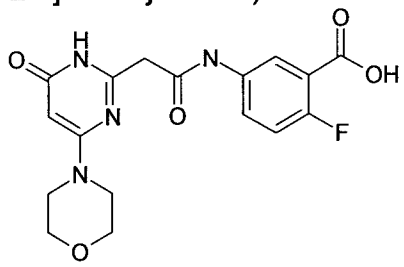
3,41 (m, 4 H); 3,58 a 3,62 (m, 4 H); 3,64 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,56 (dd, *J*=9,0 e 11,2 Hz, 1 H); 7,83 a 7,88 (ddd, *J*=2,9 e 4,0 e 9,0 Hz, 1 H); 8,47 (dd, *J*=2,9 e 6,8 Hz, 1 H); 10,63 (amplo s, 1 H); 11,69 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,63

[M+H]+ : m/z 378; [M-H]- : m/z 376

Exemplo 64: Síntese do ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzóico



A uma solução de 310 mg de 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila preparado no exemplo 57 em 7 ml de metanol são acrescentados 0,4 ml de soda 2M. Após uma noite de agitação à temperatura ambiente, são acrescentados de novo 0,4 ml de soda 2M e leva-se ao refluxo durante 3 horas. Após resfriamento, a mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é retomado pela água. A fase aquosa é extraída com o acetato de etila, depois, acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N (pH = 5). Filtra-se o insolúvel. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, depois, retomado pela água e algumas gotas de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com éter de petróleo e concentrado a seco sob pressão reduzida. São obtidos 52 mg do ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoico sob a forma de sólido rosa claro, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

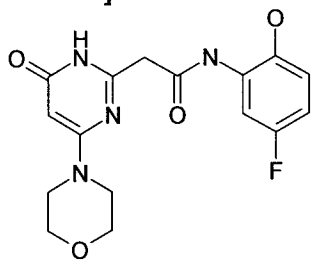
3,41 (m, 4 H); 3,60 (t, *J*=4,9 Hz, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 7,24 (t, *J*=9,8 Hz, 1 H); 7,75 (m, 1 H); 8,06 (m, 1 H); 10,34 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,46

[M+H]+ : m/z 337; [M-H]-: m/z 375

Exemplo 65: Síntese do N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 466 mg de 2- amino -4-fluoro fenol, ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 795 mg de 2 N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido marron, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

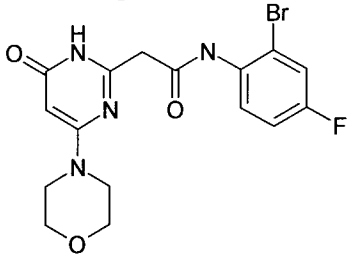
3,44 (m, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 3,72 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,70 a 6,78 (m, 1 H); 6,81 a 6,87 (m, 1 H); 7,85 (dd, *J*=3,0 e 10,8 Hz, 1 H); 9,10 a 10,09 (amplo m, 1 H); 10,64 a 11,96 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,55

[M+H]+ : m/z 349; [M-H]- : m/z 347

Exemplo 66: Síntese do N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 260 mg de 2-bromo-4-fluoro anilina ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 310 mg de N-(2-bromo-4- fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

Para esse lote, todos os sinais são amplos com 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,65 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,22 a 7,32 (m, 1 H); 7,58 a 7,67 (m, 2 H); 9,73 (s, 1 H); 11,68 (s, 1 H).

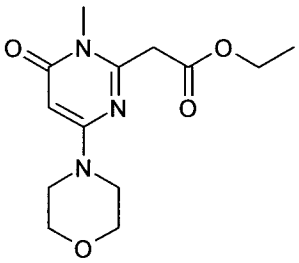
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,65

[M+H]+ : m/z 411; [M-H]- : m/z 409

Exemplo 67: Síntese do N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

Etapa 1:



A uma solução de 500 mg de 2-fluoro-5-({[4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1, preparado na etapa 1 do exemplo 1, em 1,5 ml de dioxano, 330 mg de carbonato de potássio e 150 ml de iodeto de metila. A mistura reacional é aquecida a 40°C durante 16, depois resfriada à temperatura ambiente. A

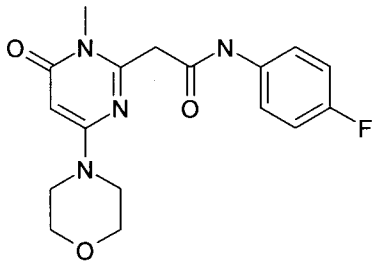
suspensão é filtrada sobre vidro calcinado, depois enxaguada como dioxano e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre coluna de sílica, purificando-se com uma mistura de dicloro metano, de acetonitrila e de metanol (98/01/01, 96/02/02, depois 90/05/05 V/V/V). São obtidos 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,53

[M+H]+ : m/z 280

Etapa 2:



A uma solução de 190 mg de [1- metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo - 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 67, em 10 ml de tolueno são acrescentados 0,135 ml de 4-fluoro anilina e 0,670 ml de uma solução de trimetil alumínio 2M gota a gota. Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, são acrescentados 10 ml de tolueno. Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional é derramada sobre a água e acrescenta-se uma solução de fosfato de potássio 1M. O precipitado é filtrado sobre vidro calcinado, depois enxaguado com o acetato de etila. O filtrado é então lavado com água, depois com uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio. A fase orgânica é extraída, depois secada sobre sulfato de magnésio, filtrada sobre vidro calcinado e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação do resíduo por cromatografia sobre coluna de sílica, purificando-se com uma mistura de dicloro metano e de metanol (95/05, V/V), são obtidos 20 mg de N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,15 (t, *J*=9,0 Hz, 2 H); 7,57 (dd, *J*=5,1 e 9,0 Hz, 2 H); 10,25 (s, 1 H).

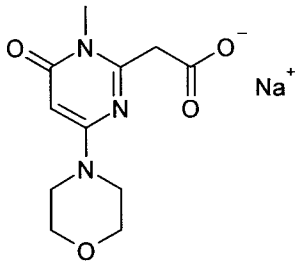
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,62

[M+H]+ : m/z 347; [M-H]-: m/z 345

Exemplo 68: Síntese do N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

Etapa 1:



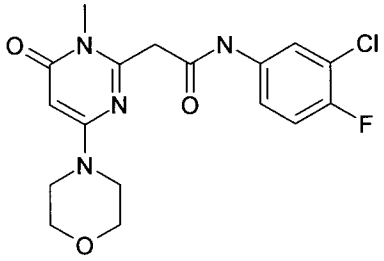
A uma solução de 1,62 mg de [1-metil- 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 67, em 20 ml de tetra-hidro furano, são acrescentados 2,88 ml de soda 2M. A mistura reacional é agitada durante 48 horas à temperatura ambiente. O precipitado formado é filtrado sobre vidro calcinado, lavado ao acetato de etila e enxaguado várias vezes ao éter etílico. O sólido obtido é então secado ao evaporador rotativo. São obtidos 730 mg de [1-metil- 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 1,67

[M+H]+ : m/z 254; [M-H]-; m/z 252

Etapa 2:



A uma solução de 190 mg de [1- metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo - 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, em 2,5 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 120 ml de piridina, 182 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato e 210 mg de 3-cloro-4-fluoro anilina. Agita-se à temperatura ambiente durant5e 1 noite, depois a mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida. Acrescenta-se água, depois se extrai ao acetato de etila, lava-se de novo com água e concentra-se sob pressão reduzida. O resíduo obtido é lavado com acetato de etila, depois enxaguado com éter etílico. São obtidos 76 mg de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,37 a 3,42 (m, 4 H); 3,55 a 3,60 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,38 (t, *J*=9,0 Hz, 1 H); 7,41 a 7,47 (m, 1 H); 7,87 (dd, *J*=2,4 e 6,8 Hz, 1 H); 10,42 (s, 1 H).

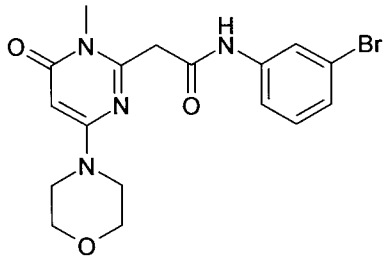
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,75

[M+H]+ : m/z 347; [M-H]-: m/z 379

Ponto de fusão (Kofler) : 248°C.

Exemplo 69: Síntese do N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 257 mg de 3-bromo anilina. São obtidos 51 mg de N-(3-bromofenil)-2-[1- metil- 4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,37 a 3,42 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,19 a 7,33 (m, 2 H); 7,45 (m, 1 H); 7,91 (amplo s, 1 H); 10,37 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

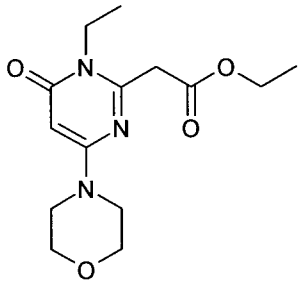
Tempo de retenção Tr (min) = 0,75

[M+H]+ : m/z 411; [M-H]- : m/z 405

Ponto de fusão (KOfler): 266°C.

Exemplo 70: Síntese do 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(4-fluorofenil) acetamida

Etapa 1:



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 67, a partir de 600 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila, preparado na etapa 1 do exemplo1 e 0,23 ml d iodeto de etila ao invés do iodeto de metila, assim como substituindo-se o carbonato de potássio pelo carbonato de césio. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: CH_2 Cl_2/CH_3CN/MeOH, 96/02/02, são obtidos 190 mg de [1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

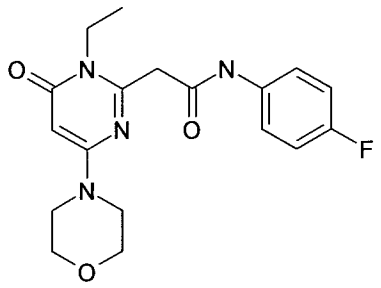
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,59

[M+H]+ : m/z 296; [M-H]- : m/z 294

Pureza: 86%

Etapa 2:



A uma solução de 0,13 ml de 4-fluoro anilina em 4 ml de tolueno são acrescentados sucessivamente gota a gota 0.640 ml de uma solução de trimetil alumínio 2M no tolueno, depois após 40 minutos de agitação à temperatura ambiente, uma solução de 190 mg de [1- etil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo - 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila, em 6 ml de tolueno. A mistura reacional é aquecida a 80°C, durante 4 horas, resfriada como auxílio de um banho de gelo e derramada sobre a água. Uma solução 1M de fosfato de potássio e acetato de etila são em seguida acrescentados, a fase orgânica é extraída, lavada de novo com uma solução de 1M de fosfato de potássio, depois secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e enfim concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: CH_2Cl_2/ CH_3CN/ MeOH, 96/02/02, são obtidos 60 mg de 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

1,16 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,88 (s, 2 H); 3,91 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,33 (s, 1 H); 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2 H); 7,57 (dd, J=5,0 e 8,9 Hz, 2 H); 10,26 (s, 1 H).

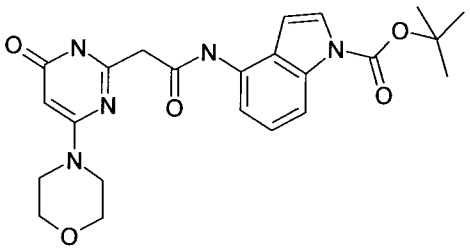
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,66

[M+H]+ : m/z 296; [M-H]- : m/z 359

Ponto de fusão (Kofler): 238°C.

Exemplo 71: Síntese do N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



Etapa 1:

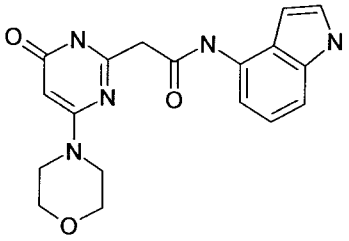
O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 445 mg de 4-amino -1H-indol-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ila, ao invés do 2,4-difluoro anilina. São obtidos 500 mg de 4-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino)-1H-indol-1-carboxilato de 2- metilpropan-2-ila sob a forma de sólido marron, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,88

[M+H]+ : m/z 296; [M-H]- : m/z 452

Etapa 2:



A uma solução de 200 mg de 4-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino)-1H-indol-1-carboxilato de 2- metilpropan-2-ila em 8 ml de dicloro metano são acrescentados gota a gota 0.940 ml de ácido trifluoro acético. Após 3 dias de agitação à temperatura ambiente, o meio reacional é concentrado sob pressão reduzida, retomado pelo tolueno e concentrado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: CH_2Cl_2/ MeOH, 90/10, são obtidos 48 mg de N-(1H-indol-4 –il)-2-4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H(400 MHz):

3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,68 (amplo s, 1 H); 7,01 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,16 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,30 (t, J=2,4 Hz, 1 H); 7,55 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 9,80 (amplo s, 1 H); 11,11 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo m, 1 H).

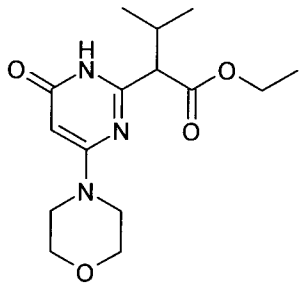
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,48

[M+H]+ : m/z 354; [M-H]- : m/z 352

Exemplo 72: Síntese do N-(4-fluorofenil)-3-metil-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butanamida

Etapa 1:



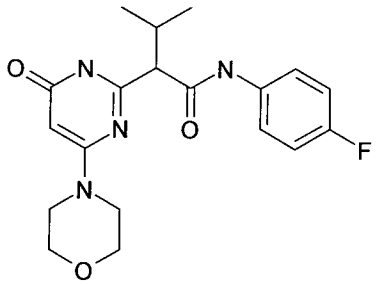
O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 67, a partir de 600 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 445 mg de 4-amino -1H-indol-1-carboxilato de 2-il] acetato de etila, preparado na etapa 1 do exemplo preparado 1 na etapa 1 do exemplo 1 e 0,29 ml de 2-iodo propano ao invés de iodeto de metila, assim como substituindo-se o carbonato de potássio pelo carbonato de césio. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: CH_2Cl_2/ CH_3CN/ MeOH, 90/05/05, são obtidos 20 mg de 3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butanoato de etila, sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,70

[M+H]+ : m/z 296; [M-H]- : m/z 308

Etapa 2:



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 70, a partir de 0,023 ml de 4-fluoro anilina e 36 mg de 3-metil-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butanoato de etila, ao invés do [1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: CH_2Cl_2/ CH_3CN/ MeOH, 94/03/03, são obtidos 15 mg de N-(4-fluorofenil)- 3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butamida, sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

0,87 (d, J=6,6 Hz, 3 H); 0,97 (d, J=6,6 Hz, 3 H); 2,53 a 2,57 (m, 1 H); 3,24 (d, J=10,3 Hz, 1 H); 3,42 a 3,47 (m, 4 H); 3,59 a 3,65 (m, 4 H); 5,21 (s, 1 H); 7,15 (t, J=8,8 Hz, 2 H); 7,59 (dd, J=5,1 e 8,8 Hz, 2 H); 10,09 (amplo s, 1 H); 11,30 (amplo s, 1 H).

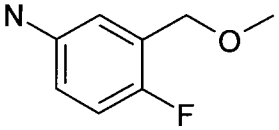
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,76

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 373

Ponto de fusão (Kofler): 266°C

Exemplo 73: Síntese do N-[4-fluoro 3-(metoximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

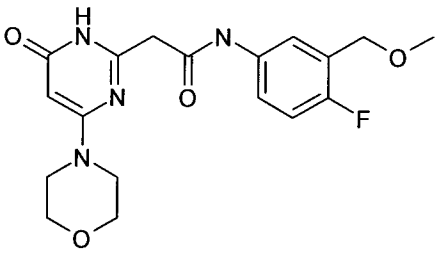


Etapa 1:

Em um balão, são introduzidos 374 mg de hidreto de sódio a 60% wm 10 ml de tetra-hidro furano, 1 g de (5-amino-2-fluorofenil) metanol e 0,441 ml de iodeto de metila. Após uma hora de agitação à temperatura am-

biente, acrescenta-se uma solução de cloreto de sódio e éter dietílico. A fase orgânica é extraída, depois lavada com água até pH = 7. Ela é em seguida secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada à pressão reduzida. São obtidos 900 mg de 4-fluoro-3-(metoximetil) anilina sob a forma de óleo negro, utilizado tal qual na etapa seguinte.

Etapa 2:



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 900 mg de 4-fluoro-3-(metoximetil) anilina, preparado anteriormente ao invés da 2,4-difluoro anilina. São obtidos 168 mg de N-[4-fluoro-3-(metoximetil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H

3,31 (s parcialmente mascarado, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,59 (m, 6 H); 4,43 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,14 (t, J=9,3 Hz, 1 H); 7,51 (m, 1 H); 7,63 (m, 1 H); 10,21 (amplo s, 1 H); 11,63 (amplo s, 1 H).

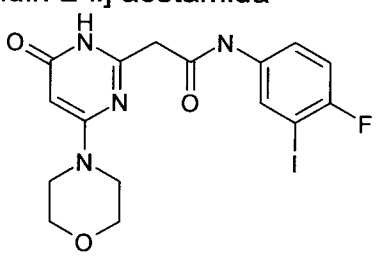
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,60

[M+H]+ : m/z 377; [M-H]- : m/z 375

Ponto de fusão (Kofler): 220°C.

Exemplo 74: Síntese do N-(4-fluoro-3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



Etapa 1:

A uma suspensão de 1 g de limalha de ferro em 10 ml de etanol, 5 ml de água e 250,4 mg de cloreto de amônio, levado ao refluxo é acrescentado 1 g de 4-fluoro- 3-nitro benzeno, solubilizado em 5 ml de etanol. Após 1 hora de aquecimento ao refluxo, a mistura reacional é filtrada e os extratos orgânicos são evaporados. O resíduo de evaporação é retomado em uma mistura de água e de dicloro metano. A fase aquosa é extraída com 3 vezes do dicloro metano. Os extratos orgânicos são agrupados, secados sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. São obtidos 840 mg de 4-fluoro-3-iodo anilina, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,60

[M+H]+ m/z 238

Etapa 2:

O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio e 272 mg de 4-fluoro-3-iodo anilina. São obtidos 309 mg de N-(4-fluoro-3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H

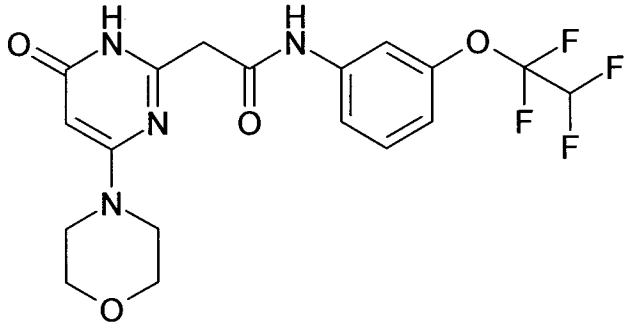
3,42 (m, 4 H); 3,57 a 3,63 (m, 6 H); 5,21 (s, 1 H); 7,23 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,52 (ddd, J=2,5 e 4,4 e 8,6 Hz, 1 H); 8,12 (dd, J=2,5 e 5,4 Hz, 1 H); 10,29 (amplo s, 1 H); 11,65 (amplo s, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,74

[M+H]+ : m/z 377; [M-H]- : m/z 475

Exemplo 75: Síntese do 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(1,1,2,2-tetra fluoro etóxi) fenil] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 300 mg de 3-(1,1,2,2-tetra fluoro etóxi) anilina, de 300 mg de 4-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 2 ml de piridina e de 2 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 300 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(1,1,2,2- tetrafluoro etóxi) fenil] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

Todos os sinais são amplos com: 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 6 H); 5,20 (s, 1 H); 6,79 (t, J=52,5 Hz, 1 H); 6,94 a 7,01 (m, 1 H); 7,35 a 7,50 (m, 2 H); 7,69 (s, 1 H); 10,40 (s, 1 H); 11,66 (s, 1 H).

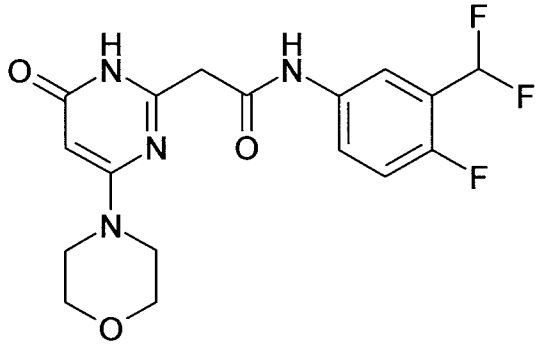
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,60

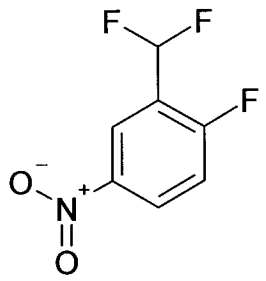
[M+H]+ : m/z 431; [M-H]- : m/z 429

Ponto de fusão (Kofler): 229 °C.

Exemplo 76: Síntese do N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



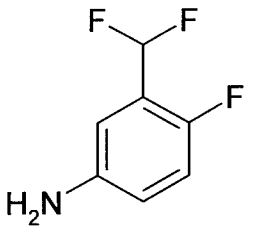
Etapa 1:



A uma solução de 3.36 g de 2-fluoro- 5-nitro benzaldeído em 100 ml de dicloro metano são acrescentados,a uma temperatura próxima de 20°C e sob argônio, 4,48 g (3.5 ml) de N-etil-N-(trifluoro- lambda ~4~sulfanil) etanamina. Após 3 horas e 30 minutos de agitação a uma temperatura próxima de 20°C são acrescentados lentamente 300 ml de uma solução aquosa saturada em hidrogeno carbonato de sódio. Após uma hora de agitação, a fase orgânica é lavada por 340 ml de água, depois secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida. São obtidos 3,6 g de 2-(difluoro metil)-1- fluoro-4-nitro benzeno, sob a forma de um líquido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: os espectros foram realizados por introdução direta sobre um aparelho WATERS GCTof (introdução direta sem LC):EI:[M]+. m/z = 191

Etapa 2:



A uma suspensão de 7 g de ferro, em 30 ml de ácido acético ao refluxo, sob argônio, é acrescentada lentamente uma solução de 2 g de 2-(difluoro metil)-1-fluoro-4-nitro benzeno em 10 ml de ácido acético. A mistura reacional é agitada durante uma hora ao refluxo, depois resfriado à temperatura ambiente. 20 ml de acetato de etila são em seguida acrescentados e o meio reacional é filtrado sobre Clarcel, enxaguado com o acetato de etila, depois concentrado a seco sob pressão reduzida. O resíduo é retomado por 100 ml de acetato de etila e filtrada de novo sobre Clarcel e concentrado a

seco sob pressão reduzida. Após purificação sobre coluna de sílica do resíduo oleoso, purificador: CH_2 Cl_2/ MeOH, 95/05, são obtidos 1,1 g de uma mistura contendo a 3-(difluoro metil)-4- fluoro anilina sob a forma de um líquido marron utilizado tal qual na etapa seguinte.

Etapa 3:

O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 1.1 mg de 3-(difluoro metil)-4- fluoro anilina (etapa 2) e de 300 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 2 ml de piridina e de 2 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 260 mg de N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2- [4-(morfolin 4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

3.41 (m, 4 H); 3.52 a 3.67 (m, 6 H); 5.21 (s, 1 H); 7.20 (t, J=54.3 Hz, 1 H); 7.34 (t, J=8.9 Hz, 1 H); 7.68 (m, 1 H); 7.90 (m, 1 H); 10.41 (s, 1 H); 11.67 (amplo s, 1 H)

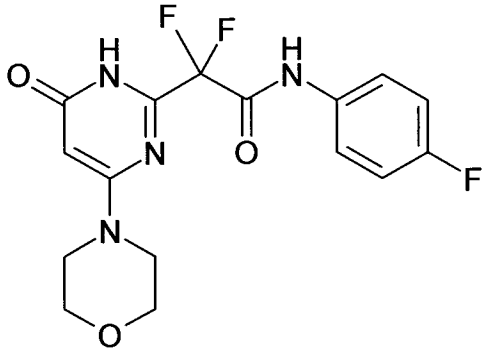
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,67

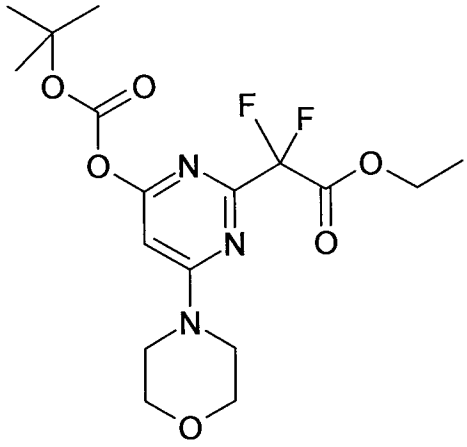
[M+H]+ : m/z 383; [M-H]- : m/z 381

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 77: Síntese do 2,2-difluoro –N-(4-fluorofenil) -2- [4-(morfolin-4-il) -6-oxo-1,6-di- hidropirimidin -2-il] acetamida



Etapa 1:



A uma solução de 570 mg de 1,1,1,3,3,3 – hexametil disilazan-2-ida de potássio em 9 ml de tetra-hidro furano colocada em uma temperatura de -78°C e sob argônio, são acrescentados 350 mg de [4-({[(2-metilpropanmetilpropan-2-il) óxi] carbonil} óxi) -6- (morfolin-4-il) pirimidin -2-il] acetato de etila previamente dissolvidos em 6 ml de tetra-hidro furano. Após 45 min de agitação a essa temperatura, são acrescentados 409 mg de di-brometo de manganês (2+). Após trinta minutos de agitação da suspensão obtida sempre a uma temperatura de – 78°C, são acrescentados 847 mh de N-fluoro-N- (fenil sulfonil) benzeno- sulfonamida. Após retorno a uma temperatura próxima de 20°C, a suspensão é agitada durante uma noite. O meio é derramado sobre uma solução aquosa saturada em bicarbonato de sódio, extraído pelo acetato de etila, a fase orgânica lavada por uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a sco sob pressão reduzida. O resíduo é retomado por 10 ml de cloreto de metileno, depois o insolúvel é filtrado e lavado por três vezes com 5 ml de cloreto de metileno. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida e após purificação sobre coluna de sílica do resíduo oleoso, purificador: CH_2Cl_2/ AcOEt, 95/05, são obtidos 278 mg de difluoro [4-({[(2-metilpropanmetilpropan-2-il) óxi] carbonil} óxi) -6- (morfolin-4-il) pirimidin -2-il] acetato de etila sob a forma de um óleo incolor, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 1,06

[M+Na]+ : m/z 426; pico de base: m/z 304

Etapa 2:

A uma solução de 0,136 mg de 4-fluoro anilina em 5 ml de tolueno a uma temperatura compreendida entre 0°C e 10°C, são introduzidos lentamente 0,756 ml de uma solução de tricloreto de alumínio (2N) no tolueno. Após 40 minutos de agitação a uma temperatura próxima de 20°C, são acrescentados lentamente 271 mg de difluoro [4-({[(2-metilpropanmetilpropan-2-il) óxi] carbonil} óxi) -6- (morfolin-4-il) pirimidin -2-il] acetato de etila solubilizados em 6 ml de tolueno. Após 2 horas e 30 minutos de refluxo, chega-se a uma temperatura próxima de 20°C, depois a 0°C, são acrescentados 26 ml de água e 26 ml de uma solução molar de di-hidrogeno fosfato de potássio e extraído pelo acetato de etila. A fase orgânica é lavada por uma solução aquosa saturada em cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida. Após purificação sobre coluna de sílica do resíduo, purificador: CH_2Cl_2/ MeOH, 95/05, o sólido é retomado por 5 ml de dicloro metano, a mistura é aquecida a 40°C durante 5 minutos, depois se chega a uma temperatura próxima de 20°C. Seca-se o insolúvel, este é lavado por três empastamentos em 1 ml de dicloro metano, depois secado sob composição a vácuo. São obtidos 28 mg de 2,2-difluoro –N-(4-fluorofenil) -2- [4- (morfolin-4-il) -6-oxo - 1,6- di-hidropirimidin-20il] acetamida sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN 1H (400 MHz): 3,51 (m, 4 H); 3,58 a 3,64 (m, 4 H); 5,92 (amplo s, 1 H); 7,20 (t, J=9,0 Hz, 2 H); 7,70 (dd, J=5,2 e 9,0 Hz, 2 H); 10,70 (amplo s, 1 H); 11,82 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,69

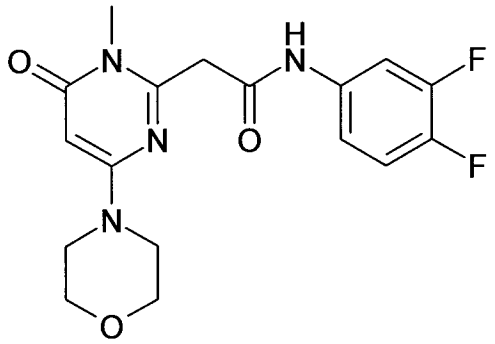
[M+H]+ : m/z 369; [M-H]-: m/z 367

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,69

[M+H]+ : m/z 369; [M-H]-: m/z 367

Exemplo 78: Síntese do N-(3,4-difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 169 mg 3,4-difluoro anilina, e de 285 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] – N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 2 ml de piridina e de 2 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 180 mg de N-(3,4 –difluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin- 4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400MHz)

3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,39 (q, J=9,5 Hz, 1 H); 7,73 (ddd, J=2,2 e 7,5 e 13,0 Hz, 1 H); 10,43 (s, 1 H).

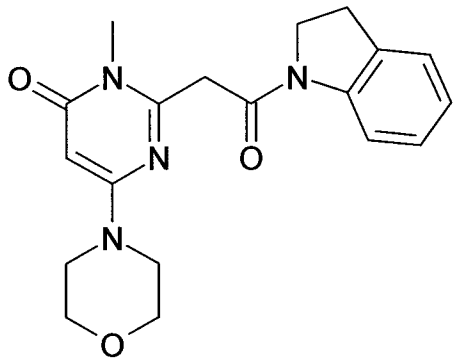
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,69

[M+H]+ : m/z 365; [M-H]- : m/z 363

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 79: Síntese do 2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [1- metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 174 mg de 2,3-di-hidro-1H-indol, e de 185 mg de N-[3-dimetilamino) propil]-N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0.12 ml de piridina e de 3 ml de N,N-dimetil formamida. Após purificação sobre coluna de sílica, purificador: CH_2 Cl_2/MeOH, 93/07, o sólido é retomado por 4 ml de metanol e algumas gotas de acetona. A suspensão é aquecida a uma temperatura de 80°C, filtrada a quente, depois recristalizado a uma temperatura de 20°C, depois de 0°C. O sólido é filtrado, enxaguado pelo óxido de dietila, depois secado sob compartimento a vácuo. São obtidos 52 mg de 2-[2-(2,3- di-hidro-1H-indol-1-il) – 2-oxoetil]-3-metil- 6-(morfolin-4-il) pirimidin 4 (3-H)-ona sob a forma de cristais brancos, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,17 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,32 (s, 3 H); 3,39 (m, 4H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,17 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,02 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,26 (d, J=7,5 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=7,5 Hz, 1 H).

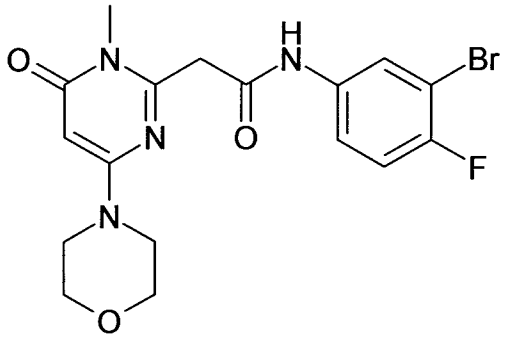
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,68

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 353

Ponto de fusão (Kofler): superior a 250°C

Exemplo 80: Síntese do N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [1- metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 199 mg de 3-bromo- 4- fluoro anilina, e de 228 mg de N-[3-dimetilamino) propil]- N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 1,5 ml de piridina e de 1,5 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 185 mg de N-(3-bromo-4-fluorofenil) – 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6- oxo- 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,30 a 7,38 (t, J=8,9 Hz, 1 H); 7,48 (ddd, J=2,7 e 4,4 e 8,9 Hz, 1 H); 7,99 (dd, J=2,7 e 6,4 Hz, 1 H); 10,40 (s, 1 H).

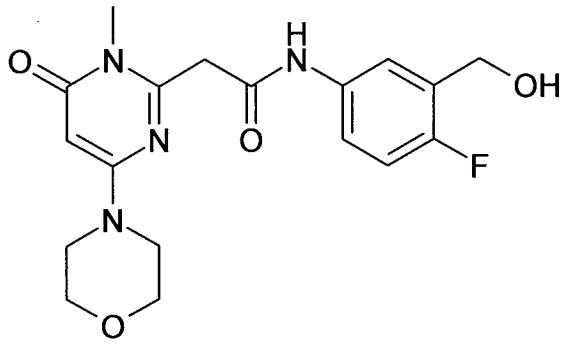
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,76

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 423

Ponto de fusão (Kofler): superior a 262°C

Exemplo 81: Síntese do N-[4-fluoro 3-(hidroximetil) fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [1- metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 184 mg de (5-amino -2-fluorofenil) metanol, e de 285 mg de N-[3-dimetilamino) propil]- N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 2 ml de piridina e de 2 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 157 mg de N-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil] – 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6- oxo- 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido cinza, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 4,52 (d, J=5,6 Hz, 2 H); 5,27 (t, J=5,6 Hz, 1 H); 5,35 (s, 1 H); 7,08 (t, J=9,3 Hz, 1 H); 7,43 a 7,53 (m, 1 H); 7,64 (dd, J=2,7 e 6,6 Hz, 1 H); 10,23 (s, 1 H).

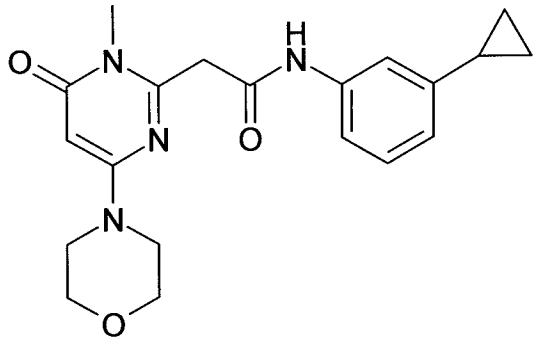
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,49

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 375

Ponto de fusão (Kofler): superior a 224°C

Exemplo 82: Síntese do N-(3-ciclopropil fenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [1- metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 194 mg de 3-ciclopropila anilina (preparada, segundo Wallace et al. em Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987) e de 185 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,12 ml de piridina e de 4 ml de N,N-dimetil formamida. Após extrações ao acetato de etila e purificação sobre coluna de sílica do resíduo obtido, purificador: CH2Cl2/MeOH, 95/05, são obtidos 129 mg de N-(3-ciclopropil fenil) –2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

0,57 a 0,64 (m, 2 H); 0,90 a 0,98 (m, 2 H); 1,82 a 1,91 (m, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,38 a 3,43 (m, 4 H); 3,57 a 3,62 (m, 4 H); 3,89 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 6,79 (amplo d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (t, J=1,5 Hz, 1 H); 7,31 (amplo d, J=7,8 Hz, 1 H); 10,11 (s, 1 H).

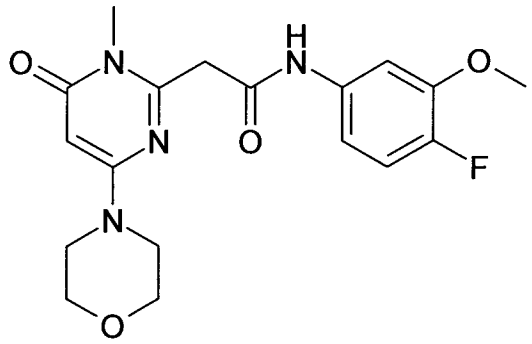
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,76

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 367

Ponto de fusão (Kofler): superior a 216°C

Exemplo 83: N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 205 mg de 3-bromo-4-fluoro-3-metóxi anilina, e de 185 mg de N-[3-dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,12 ml de piridina e de 3 ml de N,N-dimetil formamida. Após extrações ao acetato de etila e purificação sobre coluna de sílica do resíduo obtido, purificador: CH2Cl2/MeOH, 95/05, depois 90/10, são obtidos 42 mg de N-(4-fluoro-3-metoxifenil)–2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,34 (s, 3 H); 3,38 a 3,42 (m, 4 H); 3,55 a 3,62 (m, 4 H); 3,79 (s, 3 H); 3,90 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,05 (ddd, J=2,4 e 4,0 e 8,8 Hz, 1 H); 7,14 (dd, J=8,8 e 11,2 Hz, 1 H); 7,47 (dd, J=2,4 e 8,1 Hz, 1 H); 10,26 (s, 1 H).

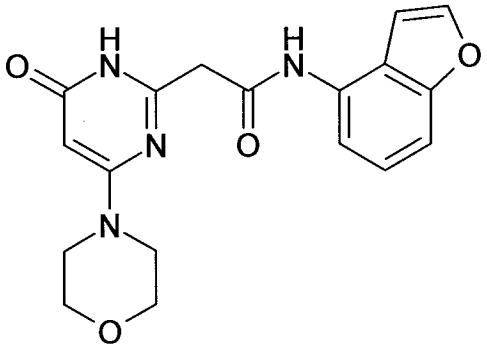
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,64

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 375

Ponto de fusão (Kofler): superior a 262°C

Exemplo 84: Síntese do N-(1-benzofur -4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 178 mg de 1-benzofuran-4-amina, de 300 mg de N-[3-dimetilamino) propil]- N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 2 ml de piridina e de 3 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 275 mg de 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-fenilacetamida sob a forma de um sólido branco quebrado, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,12 (amplo d, J=2,2 Hz, 1 H); 7,25 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,35 (amplo d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,71 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=2,2 Hz, 1 H); 10,12 (s, 1 H); 11,70 (amplo m, 1 H).

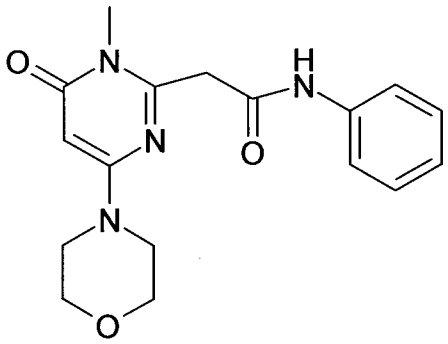
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 2,96

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 353

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 85: Síntese do 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [1- metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 134 mg de anilina, e de 180 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'etil carbodi-imida cloridrato em uma mistura de 0,12 ml de piridina e de 2,5 ml de N,N'-dimetil formamida. São obtidos 95 mg de 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6- oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N- fenilacetamida sob a forma de um sólido violeta, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

3,35 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,91 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,06 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,31 (t, J=7,8 Hz, 2 H); 7,55 (d, J=7,8 Hz, 2 H); 10,19 (s, 1 H).

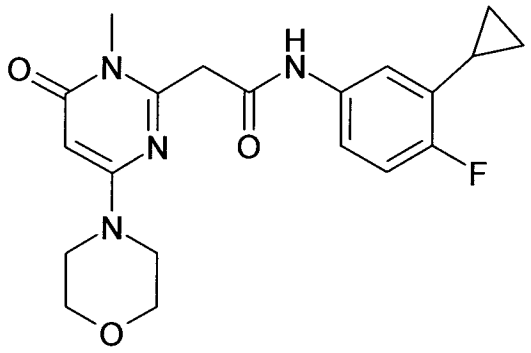
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 2,87

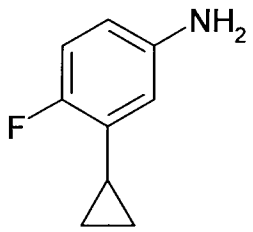
[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 327

Ponto de fusão (Kofler): superior a 212°C

Exemplo 86: Síntese do N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



Etapa 1:

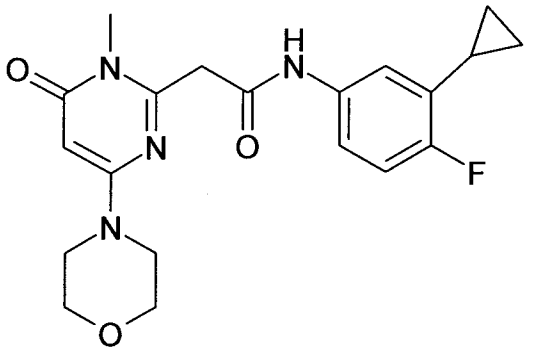


A uma solução de 950 mg de 3- bromo-4-fluoro anilina em 20 ml de tolueno sob agitação e sob argônio são acrescentados 558 mg de ácido ciclopropil borônico, 3,7 g de fosfato de potássio tribásico, 70 mg de triciclo-hexil fosfano e de 56 mg de diacetato de paládio (2+) em 1,5 ml de água. A mistura é desgaseificada, depois aquecida a uma temperatura de 100°C. Após 15 horas, o meio reacional é resfriado a uma temperatura próxima de 20°C, derramado em 100 ml de água, depois extraído por quatro vezes 560 ml de óxido de dietila. As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado sobre coluna de sílica, purificador: ciclo-hexano/ acetato de etila 70/30, são obtidos 494 mg de 3-ciclopropil -4-fluoro anilina sf de um óleo marron, cujas características são as seguintes: Espectro RMN (400 MHz):

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,40

[M+H]+ : m/z 152



Etapa 2:

O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [1- metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 220 mg de 3-ciclopropil -4- fluoro anilina, e de 180 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,12 ml de piridina e de 2,5 ml de N,N'- dimetil formamida. Após extrações ao acetato de etila e purificação sobre coluna de sílica purificador: CH2Cl2/ MeOH, 90/10, o resíduo é retomado por 10 ml de óxido de diisopropil, o precipitado é secado sob vácuo para se obter 69 mg de N-(3-ciclopropil -4- fluro fenil)-2-[1-metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

0,57 a 0,66 (m, 2 H); 0,94 a 1,03 (m, 2 H); 1,93 a 2,08 (m, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,37 a 3,42 (m, 4 H); 3,55 a 3,62 (m, 4 H); 3,87 (s, 2 H); 5,35 (s, 1 H); 7,07 (dd, J=8,8 e 10,3 Hz, 1 H); 7,16 (dd, J=2,6 e 7,0 Hz, 1 H); 7,29 a 7,38 (m, 1 H); 10,16 (s, 1 H).

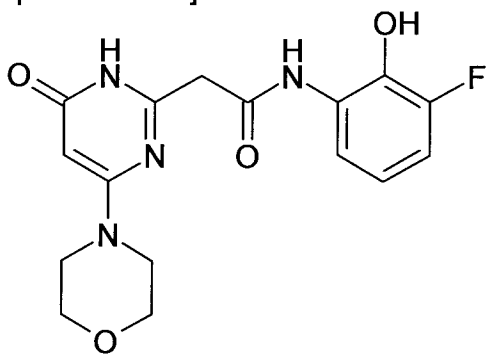
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,53

[M+H]+ : m/z 387; [M-H]- : m/z 385

Ponto de fusão (Kofler): 245°C

Exemplo 87: Síntese do N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 357 mg de 2-amino -6-fluorofenol, de 600 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 4 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 335 mg de N-(3-fluoro-2-hidroxifenil) 2-[4-(morfolin-4-il)-6- oxo- 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,78 (dt, J=6,0 e 8,1 Hz, 1 H); 6,94 (amplo t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,64 (amplo d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,55 a 10,10 (amplo m, 2 H); 11,69 (amplo m, 1 H).

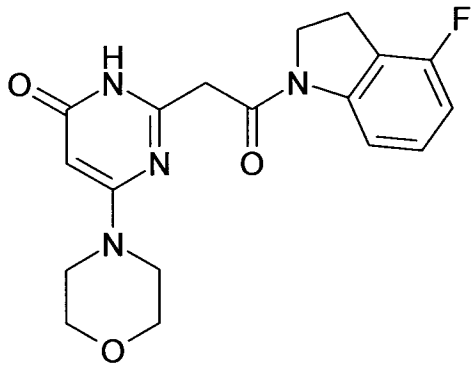
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 2,66

[M+H]+ : m/z 349; [M-H]- : m/z 347

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 88: Síntese do 2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 274 mg de 4-fluoro–2,3-di-hidro-1H-indol, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N' -etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 249 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3- di-hidro–1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin 4(3H)-ona sob a forma de um sólido benco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,20 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,21 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,12 a 7,31 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,61 (amplo s, 1 H).

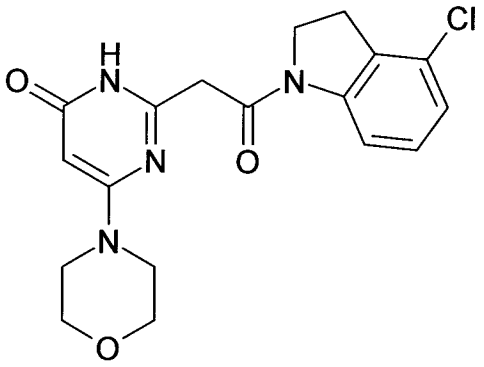
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,20

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 357

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 89: Síntese do 2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin-4 (3H) –ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 307 mg de 4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 247 mg de 2-[2 –(4- cloro–2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2- oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin 4(3H)-ona sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,18 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,20 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,09 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,22 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,97 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,62 (amplo s, 1 H).

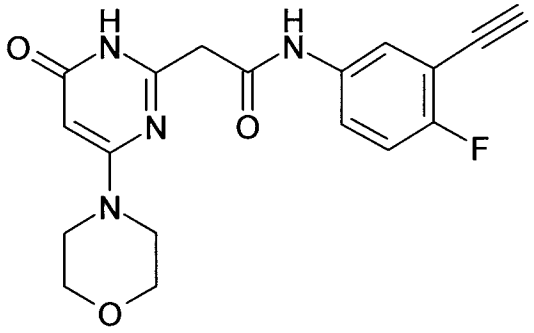
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,46

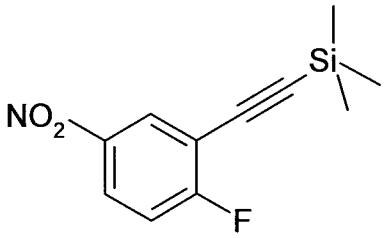
[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 373

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 90: Síntese do N-(3-etinil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



Etapa 1:

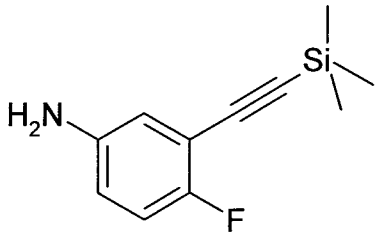


A uma solução de 1,169 g de 2-bromo-1-fluoro-4-nitro benzeno em 13 ml de trietil amina sob agitação e sob argônio, são acrescentados 1,126 ml de etinil (trimetil) silano, de 55 mg de trifenil fosfina e de 24 mg de acetato de paládio (2+). Após 4 horas e 30 minutos a uma temperatura de 100°C, o meio reacional é resfriado e o insolúvel filtrado sobre vidro calcinado. O filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida. Após duas purificações sobre coluna de sílica, purificador: heptano/ AcOEt, 90/10, depois Heptano/AcOEt, 95/5, são obtidos 460 mg de [(2-fluoro-5- nitrofenil) etinil] (trimetil) silano sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: os espectros foram realizados por introdução direta sobre um aparelho WATERS GCTOF (introdução direta sem LC):

EI: [M]+ . m/z 237; pico de base: m/z 222.

Etapa 2:



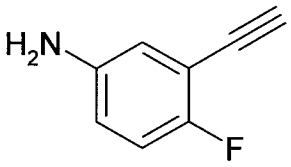
A uma solução de 460 mg de [(2-fluoro-5- nitrofenil) etinil] (trimetil) silano em 10 ml de metanol são acrescentados 460 mg de ferro e o meio é ajustado com pH 4-5 com o auxílio de ácido clorídrico concentrado. Após três horas e trinta de refluxo, o meio é resfriado, depois filtrado sobre sílica, concentrado a seco sob pressão reduzida. O resíduo é retomado pelo óxido de dietila, o insolúvel filtrado, depois o filtrado concentrado a seco sob pressão reduzida. São obtidos 370 mg de 4-fluoro-3-[(trimetil silil) etinil] anilina sob a forma de um óleo alaranjado, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 1,11

[M+H]+: m/z 208; pico de base:m/z 249

Etapa 3:



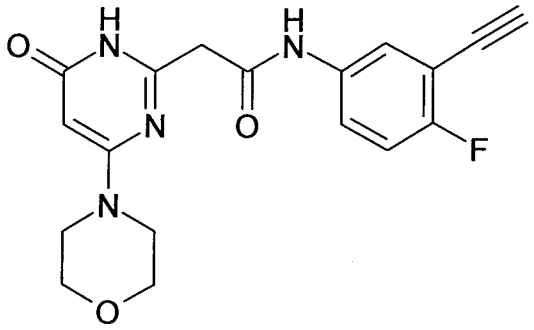
A uma solução de 360 mg de 4-fluoro-3- [(trimetil silil) etinil] anilina em 5 ml de metanol, são acrescentados 16 mg de carbonato de potássio. Após uma noite de agitação sob argônio e a uma temperatura próxima de 20°C, o meio é concentrado a seco sob pressão reduzida, depois retomado em 8 ml de água, neutralizado com algumas gotas de ácido clorídrico (1N), depois extraído três vezes pelo óxido de dietila. AS fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas a seco sob pressão reduzida. São obtidos 225 mg de 3-etinil -4- fluoro anilina sob a forma de um óleo castanho, cujas características são as seguintes::

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,49

[M+H]+ : m/z 136.

Etapa 4:



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 204 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 211 mg de 3-etinil-4-fluoro anilina, de 195 mg N-[3'-(dimetil am ino) propil] –N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,126 ml de piridina e de 3 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 200 mg de N-(3-etinil -4- fluorofenil)-2-[4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-dihidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 6 H); 4,48 (s, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,27 (t, J=9,0 Hz, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,78 (dd, J=1,5 e 5,9 Hz, 1 H); 10,31 (amplo m, 1 H); 11,66 (amplo m, 1 H).

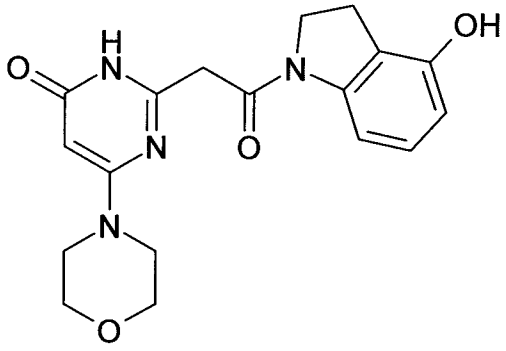
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,75

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 355

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 91: Síntese do 2-[2-(4-hidróxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 270 mg de 2,3-di-hidro-1H- indol, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de N,N'-dimetil formamida. São obtidos 205 mg de 2-[2–(4-hidróxi–2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4(3H)-ona sob a forma de um sólido rosa, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^1H (400 MHz):

3,01 (t, J=8,1 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 4,12 (t, J=8,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,49 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 6,97 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,50 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,44 (amplo s, 1 H); 11,60 (amplo s, 1 H).

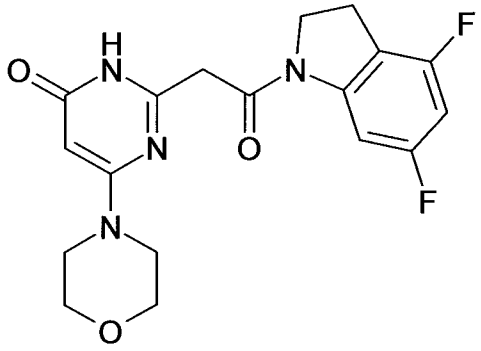
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,57

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 355

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 92: Síntese do 2-[2-(4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 310 mg de 4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H- indol, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 225 mg de 2-[2 –(4,6- difluorocloro–2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2- oxoetil]- 6-(morfolin 4-il) pirimidin 4(3H)-ona sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,17 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,78 (s, 2 H); 4,24 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,89 (amplo t, J=8,9 Hz, 1 H); 7,64 (amplo d, J=8,9 Hz, 1 H); 11,62 (amplo m, 1 H).

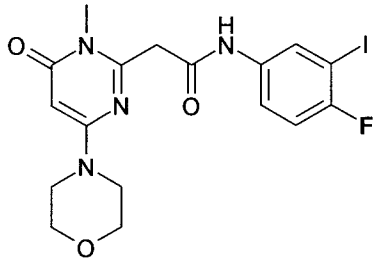
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 0,73

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 375

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 93: Síntese do N-(4-fluoro-3-iodo-fenil)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-di-hidro–pirimidin-2-il)-acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 200 mg de [1- metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, e de 210 mg de 3-iodo -4-fluoro – anilina. São obtidos 186 mg de N –(3-iodo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

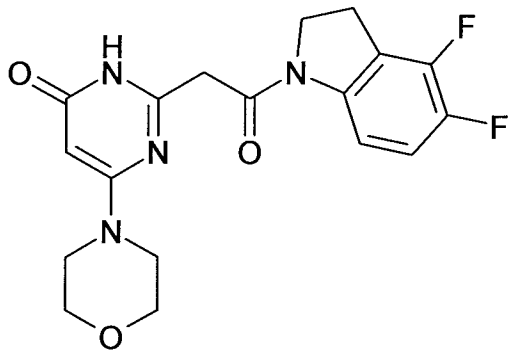
3,33 (s, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,90 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,22 (t, J=8,4 Hz, 1 H); 7,49 (m, 1 H); 8,11 (dd, J=2,4 e 5,6 Hz, 1 H); 10,33 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,50

[M+H]+ : m/z 473; [M-H]- : m/z 471

Exemplo 94: Síntese do 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 2 do exemplo 1, de 383 mg de 4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H- indol cloridrato, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,32 ml de piridina e de 4 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 210 mg de 2-[2–(4,5-difluoro–2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4(3H)-ona sob a forma de um sólido poeirento rosa, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,25 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,23 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,05 a 7,34 (m, 1 H); 7,79 (dd, J=3,4 e 8,8 Hz, 1 H); 11,60 (amplo m, 1 H).

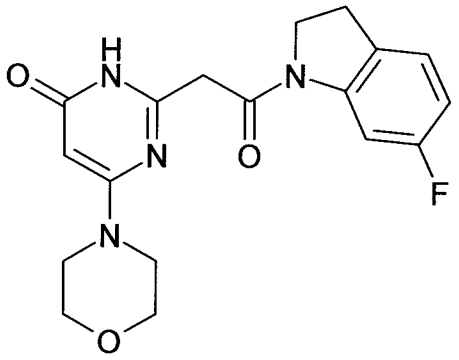
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,30

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 375

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 95: Síntese do 2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 200 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 2 do exemplo 1, de 210 mg de 6-fluoro-2,3-di-hidro-1H- indol, de 194 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,12 ml de piridina e de 3 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 184 mg de 2-[2 –(6- fluoro–2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2- oxoetil]- 6-(morfolin 4-il) pirimidin 4(3H)-ona sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,14 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,37 a 3,45 (m, 4 H); 3,54 a 3,64 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,83 (dt, J=2,0 e 8,6 Hz, 1 H); 7,19 a 7,31 (m, 1 H); 7,77 (dd, J=2,6 e 10,8 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1 H).

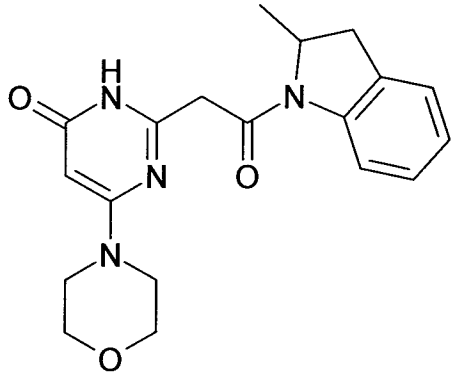
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,67

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 375

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 96: Síntese do 2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 510 mg de 2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol, de 487 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,308 ml de piridina e de 8 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 400 mg de 2-[2–(2-metil–2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin 4(3H)-ona sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

1,26 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 2,65 a 2,72 (m, 1 H); 3,18 a 3,44 (m parcialmente mascarado, 5 H); 3,54 a 3,63 (m, 4 H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,69 (amplo m, 1 H).

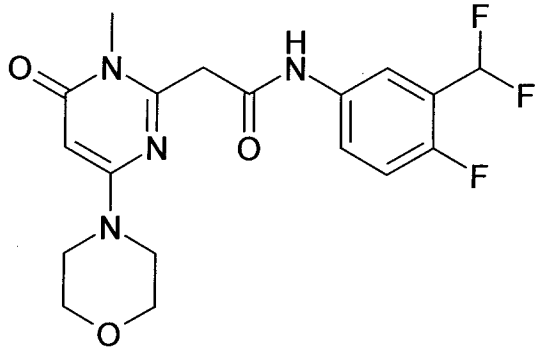
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr (min) = 0,70

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 353

Ponto de fusão (Kofler): 172 °C

Exemplo 97: Síntese do N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 275 mg de [1-metil-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 1 do exemplo 68, de 322 mg de 3-(difluoro metil) 4-fluoro anilina (exemplo 76, etapa 2) e de 250 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 98 mg de N-[3-(difluoro metil)–4-fluorofenil]-2-[1- metil-4-(morfolin-4-il)-6 oxo- 1,6 –di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

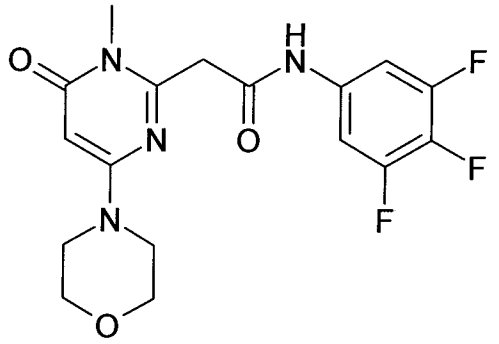
3,34 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,20 (t, J=54,3 Hz, 1 H); 7,34 (t, J=9,5 Hz, 1 H); 7,68 (m, 1 H); 7,89 (m, 1 H); 10,45 (s, 1 H).

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,29

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 395

Exemplo 98: Síntese do 2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 214 mg de 3,4,5-trifluoro- anilina, de 180 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]- N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,12 ml de piridina e de 2,5 ml de N,N'- dimetil formamida. São obtidos 72 mg de 2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6 di-hidro–pirimidin-2-il)-N-(3,4,5–trifluorofenil)–acetamida sob a forma de um sólido creme, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz):

3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,93 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,46 (dd, *J*=6,4 e 10,3 Hz, 2 H); 10,58 (amplo s, 1 H).

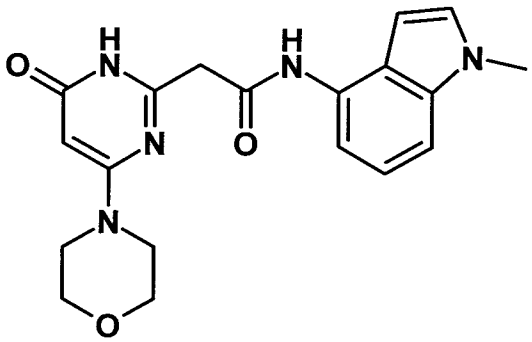
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr (min) = 3,47

[M+H]+ : m/z 375; [M-H]- : m/z 381

Ponto de fusão (Kofler): superior a 266°C

Exemplo 99: Síntese do N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



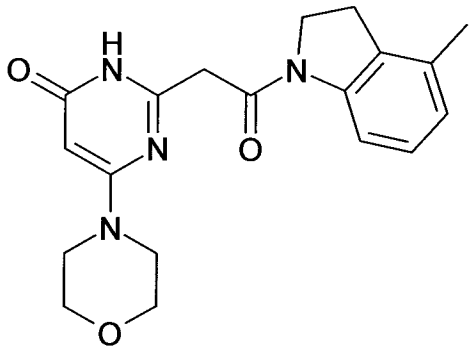
A uma solução de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 2 ml, de N,N-dimetil formamida são acrescentados 2 ml de piridina, 300 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'-etil carbodiimida cloridrato e 272 mg de 1-metil-1H–indol-4-il amina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante 15 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. Acrescenta-se a água e o acetato de etila, e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com água, o éter etílico e o éter de petróleo. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos 280 mg do N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfol–in-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]acetamida, sob a forma de sólido rosado, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz): 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 6,67 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 7,08 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 7,60 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,85 (amplo s, 1 H); 11,68 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método

[M+H]+ : m/z 366; [M-H]-: m/z 368

Exemplo 100: Síntese do 2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 339 mg de cloridrato de 4-metil – indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]–N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 241 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 22 mg de 2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-

oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin 4 (3H)-ona sob a forma de um pó cristalino fuchsia, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz): 2,21 (s, 3 H); 3,08 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,15 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,85 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,07 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 11,62 (amplo m, 1 H).

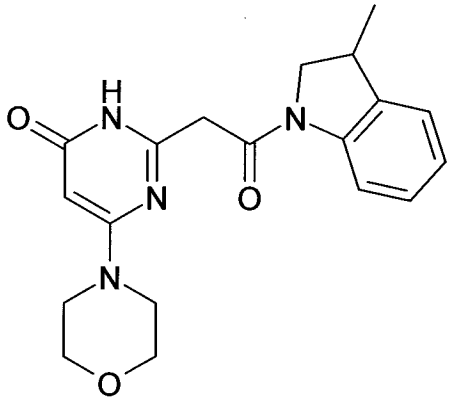
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 3,31

[M+H]+ : m/z 353

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 101: Síntese do 2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 339 mg de cloridrato de 4-metil – indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]–N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 241 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 22 mg de 2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin 4 (3H)-ona sob a forma de um pó cristalino branco, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz): 1,29 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H); 3,42 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, *J*=6,8 e 9,8 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, *J*=9,8 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,27 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); 11,62 (amplo m, 1 H).

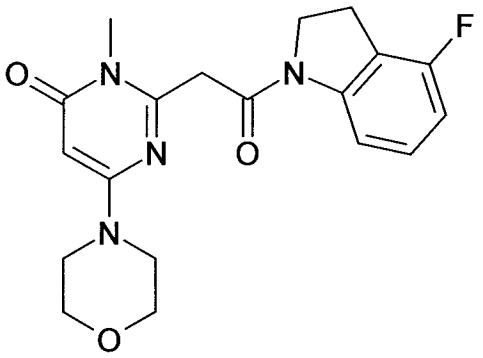
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 3,31

[M+H]+ : m/z 353

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 102: Síntese do 2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1- metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 254 mg de N-[3(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 102 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin 4-il) pirimidin 4 (3H)-ona sob a forma de um pó rosa claro, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz): 3,19 (t, *J*=8,4 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 4,12 (s, 2 H); 4,25 (t, *J*=8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,87 (t, *J*=8,7 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H)

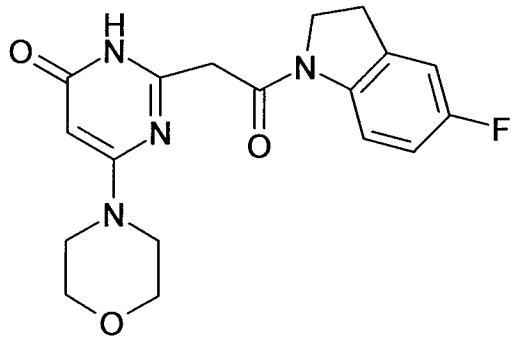
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,73

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]: m/z 371

Ponto de fusão (Kofler): 244°C

Exemplo 103: 2-[2-(5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 274 mg de 5-fluoro-indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]–N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 197 mg de 2 (5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfol–in-4-il) pirimidin 4 (3H)-ona sob a forma de um pó cristalino rosa muito claro, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz, □ em ppm, DMSO-d6): 3,18 (t, *J*=8,2 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,74 (s, 2 H); 4,16 (t, *J*=8,2 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,98 (amplo t, *J*=8,9 Hz, 1 H); 7,12 (amplo d, *J*=8,9 Hz, 1 H); 8,00 (dd, *J*=5,3 e 8,9 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1 H).

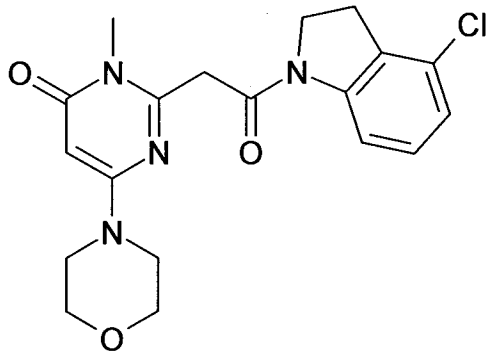
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,70

[M+H]+ : m/z 357

Ponto de fusão (Kofler): superior a 264°C

Exemplo 104: Síntese do 2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 307 mg de 4-cloro-indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]–N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 84 mg de 2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin 4 (3H)-ona sob a forma de um pó ligeiramente rosado, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz): 3,18 (t, *J*=8,4 Hz, 2 H); 3,31 (amplo s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,23 (t, *J*=8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,09 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,22 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,96 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H).

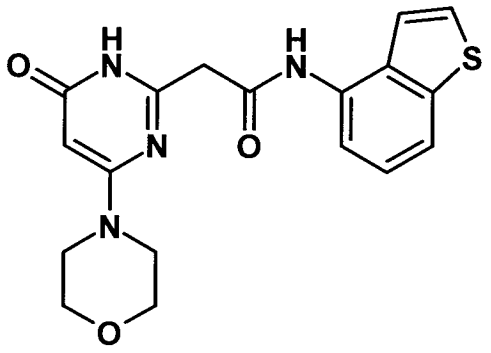
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,81

[M+H]+ : m/z 387

Ponto de fusão (Kofler): superior a 235°C

Exemplo 105: Síntese do N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



A uma solução de 250mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 2 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 2 ml de piridina, 257 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]–N'-etil carbodiimida cloridrato e 223 mg de benzo[B} tiofen-4-ilamina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante 15 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. Acrescenta-se água e do acetato de etila e agita assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com água. Com éter etílico, e o éter de petróleo. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos 262 mg do N-(1-benzo tiofen -4-il)-2-[4-(morfolin 4- il)-6-oxo – 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido branco partido, cujas características são as seguintes:

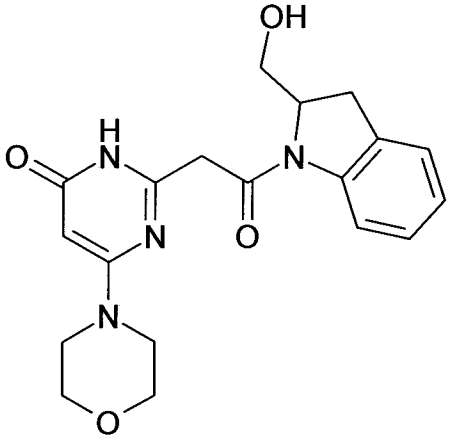
Espectro RMN (400 MHz): 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,65 (d, J=5,6 Hz, 1 H); 7,71 a 7,82 (m, 3 H); 10,17 (amplo m, 1 H); 11,70 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,66

[M+H]+ : m/z 369; [M-H] - : m/z 371

Exemplo 106: Síntese da 2-[2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 298 mg de 2,3-di-hidro- 1H-indol-2-il metanol, de 249 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 322 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 212 mg de 2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H- indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin 4 (3H)-ona sob a forma de um pó cristalino rosa claro, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz): 2,86 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 3,25 (dd, J=8,6 e 16,1 Hz, 1 H); 3,34 a 3,43 (m, 5 H); 3,51 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,81 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,01 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,64 (m, 1 H); 5,13 (amplo m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,03 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,26 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,63 (amplo m, 1 H).

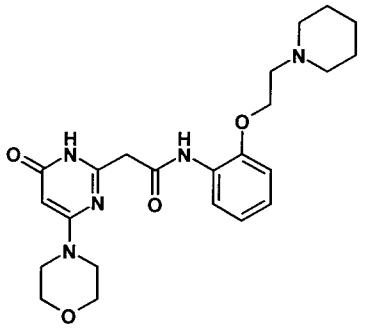
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 2,80

[M+H]+ : m/z 369

Ponto de fusão (Kofler): 200°C

Exemplo 107: Síntese do 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N- {2-[2-(piperid–in-1-il) etóxi] fenil} acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 250 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 303 mg de 2-(2-piperidin-1-il-etóxi)-fenil amina, de 300 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]–N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 2 µl de piridina e de 2 ml de dimetil formamida. São obtidos 255 mg de 2-[4-(morfolin 4-il)-6-oxo- 1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-{2-[2-(piperidin 1-il) etóxi] fenil} acetamida sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes::

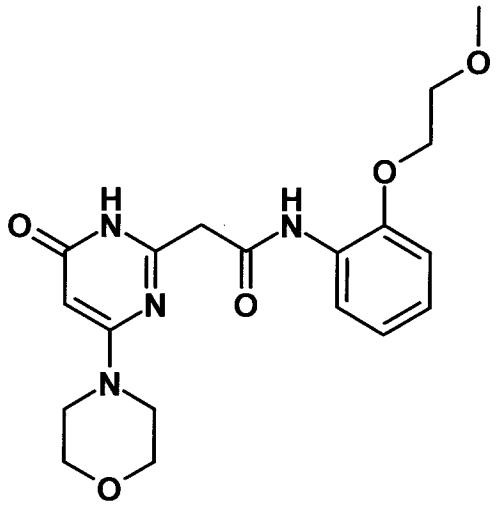
Espectro RMN (400 MHz): 1,37 (m, 2 H); 1,43 a 1,53 (m, 4 H); 2,40 (m, 4 H); 2,65 (t, J=6,0 Hz, 2 H); 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (s, 2 H); 4,13 (t, J=6,0 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,89 (m, 1 H); 7,00 a 7,13 (m, 2 H); 7,93 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 9,30 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 2,20;

[M+H]+ : m/z 442; [M-H]- : m/z 440

Exemplo 108: síntese N-[2-(2-metoxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



A uma solução de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo- 1,6 di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 2 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 2 ml de piridina, 300 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] – N'- etil carbodiimida cloridrato e 303 mg de 2-(2-metóxi- etóxi)- fenil amina. A mistura reacional é agitada temperatura ambiente durante 15 horas, depois concentrado sob pressão reduzida. Acrescenta-se água e acetato de etila, e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com água, éter etílico e éter de petróleo. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos 223 mg do N-[2-(2-metoxietóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo – 1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido rosado , cujas características são as seguintes:

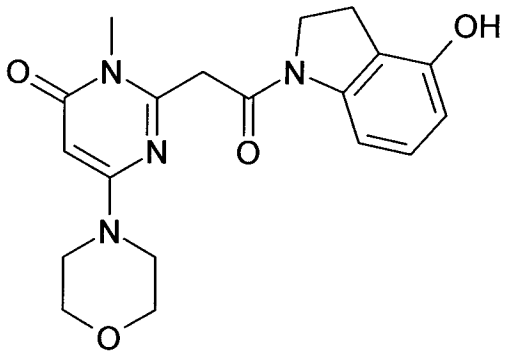
Espectro RMN (400 MHz): 3,19 a 3,33 (s parcialmente mascarado, 3 H); 3,43 (m, 4H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 a 3,72 (m, 4 H); 4,16 (t, J=4,5 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,94 (m, 1 H); 7,02 a 7,13 (m, 2 H); 7,95 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,25 (amplo s, 1 H); 11,67 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 3,00.

[M+H]+ : m/z 387; [M-H]-: m/z 389

Exemplo 109: síntese 2-[2-(4-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 270 mg de indolina-4-ol, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 85 mg de 2-[2-(4-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin 4-(3H)-ona sob a forma de um pó rosa, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): 3,01 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,31 (s mascarado, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,07 (s, 2 H); 4,16 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,50 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 6,97 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,49 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 9,47 (amplo s, 1 H)

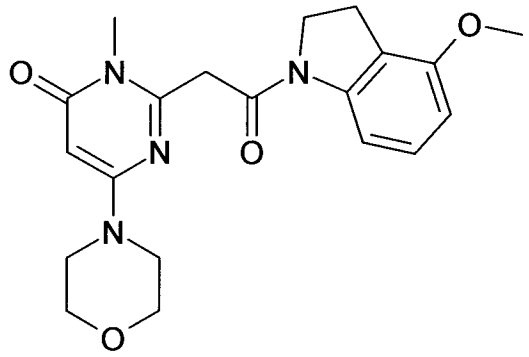
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,49;

[M+H]+ : m/z 371; [M-H]- : m/z 369

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 110: síntese 2-[2-(4-metóxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1-metil- 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 298 mg de 4-metóxi- indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 107 mg de 2-[2-(4- metóxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin 4-(3H)-ona sob a forma de um pó rosa salmon, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): 3,04 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 3,31 (s mascarado, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 4,09 (s, 2 H); 4,18 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,71 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1 H).

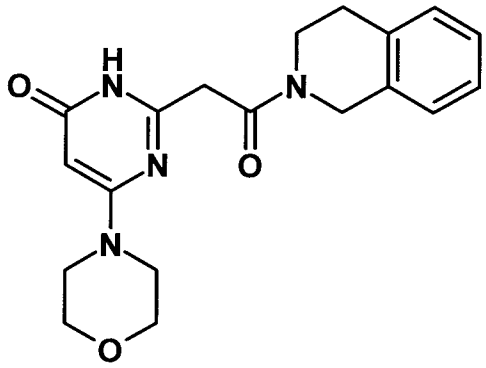
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,69;

[M+H]+ : m/z 371; [M-H]- : m/z 385

Ponto de fusão (Kofler): superior a 229°C.

Exemplo 111: síntese 2-[2-(3,4-di-hidro isoquinolin-2 (1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 70, a partir de 304 µl de 1,2,3,4- tetra-hidro isoquinoleína, 300 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila, preparado na etapa 1 do exemplo 1 e de 1,3 ml de uma solução de trimetil amônio 2M, em uma mistura de 21 µl de tolueno e de 10 ml de tetra-hidro furano. São obtidos assim 130 mg de 2-[2-(3,4- di-hidro isoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin 4-(3H)-ona sob a forma de um merengue esbranquiçado, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): para este lote, todos os sinais são amplos, com: 2,86 (m, 2 H); 3,33 (m, 4 H); 3,56 (m, 4 H); 3,72 (m, 4 H); 4,67 (s, 2 H); 5,13 (s, 1 H); 7,18 (s, 4 H); 11,23 (amplo m, 1 H).

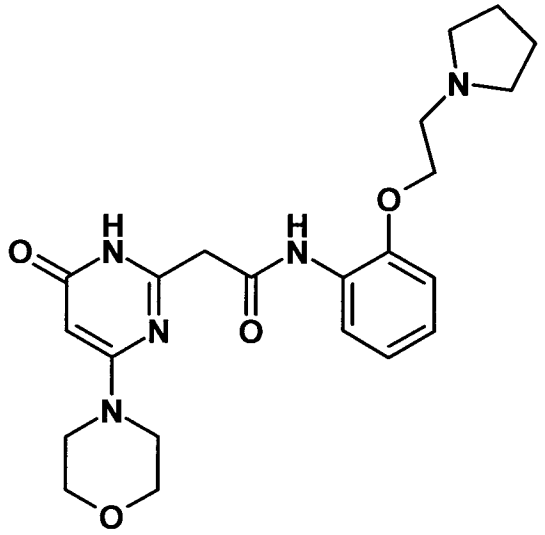
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,62;

[M+H]+ : m/z 371; [M-H]- : m/z 353

Ponto de fusão (Kofler): 107,5°C.

Exemplo 112: síntese 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-{2-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] fenil} acetamida



A uma solução de 250mg de [4-(morfolin 4-il)-6- oxo- 1,6- di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 2 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 2 ml de piridina, 300 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] – N'- etil carbodiimida cloridrato e 273 mg de 2-(2-pirrolidin 1-il- etóxi) – fenil amina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante 2 dias, depois concentrada sob pressão reduzida.

Após purificação sobre coluna de sílica, purificando-se por uma mistura de dicloro metano e de metanol (95/05 em volumes), são obtidos 45 mg de 2-[4-(morfolin 4- il)-6-oxo – 1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-{2-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] fenil} acetamida sob a forma de sólido branco partido, cujas características são as seguintes:

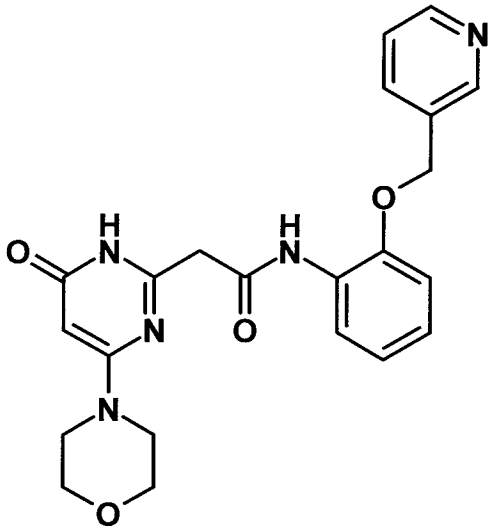
Espectro RMN (400 MHz): 1,71 (m, 4 H); 2,60 (amplo m, 4 H); 2,84 (amplo m, 2H); 3,43 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 4,16 (t, J=5,9 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,93 (m, 1 H); 7,03 a 7,13 (m, 2 H); 7,94 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,46 (amplo s, 1 H); 13,33 (muito amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,39

[M+H]+ : m/z 369; [M-H] - : m/z 428.

Exemplo 113: síntese do 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-il metóxi) fenil] acetamida



A uma solução de 250mg de [4-(morfolin 4-il)-6- oxo- 1,6- di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 2 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 2 ml de piridina, 300 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] – N'- etil carbodiimida cloridrato e 366 mg de 2-(piridin-3--il- metóxi) – fenil amina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante 20 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. Acrescenta-se água e acetato de etila e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado,enxaguado com água, o éter etílico e o éter de petróleo. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos 150 mg de 2-[4-(morfolin 4- il)-6-oxo – 1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-{2-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] fenil} acetamida sob a forma de sólido marron, cujas características são as seguintes:

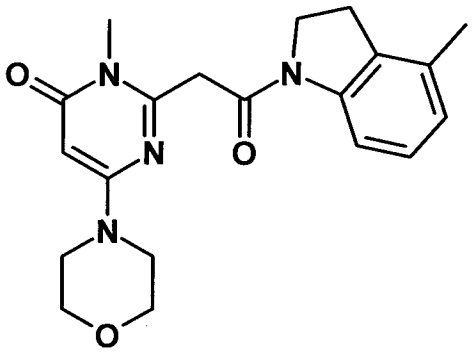
Espectro RMN (400 MHz): all the signals are broad, with: 3,37 (m, 4 H); 3,55 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 5,26 (s, 2 H); 6,93 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,07 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,40 (m, 1 H); 7,88 (m, 2 H); 8,53 (d, J=5,2 Hz, 1 H); 8,70 (s, 1 H); 9,47 (s, 1 H); 11,66 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,44

[M+H]+ : m/z 369; [M-H] - : m/z 422.

Exemplo 114: síntese 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 339 mg de cloridrato de 4-metil-indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 240 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 93 mg de 3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó rosa, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): 2,21 (s, 3 H); 3,08 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,29 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,10 (s, 2 H); 4,19 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,86 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

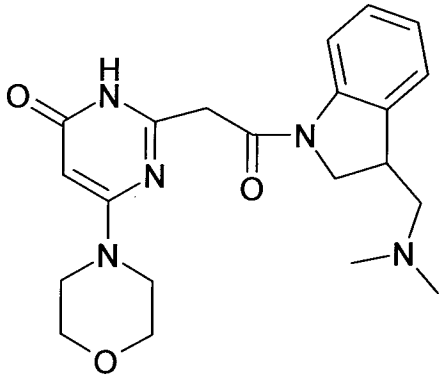
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,75;

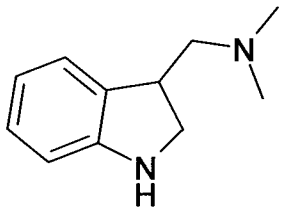
[M+H]+ : m/z 371; [M-H]- : m/z 367

Ponto de fusão (Kofler): 239°C.

Exemplo 115: síntese 2-(2-{3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



Etapa 1:



A uma solução de 1 g de gramina em 20 ml de ácido trifluoro acético sob argônio resfriada em um banho de gelo, são acrescentados progressivamente 1,1 g de ciano boro-hidreto de sódio, que se agita durante uma meia hora a 0°C, depois duas horas à temperatura ambiente. O meio reacional é jogado em 50 g de gelo e alcalinizado pela soda a 30%, depois é extraído por quatro vezes 30 ml de acetato de etila. A fase orgânica é lavada com 20 ml de água, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada, depois concentrada a seco sob pressão reduzida. Após uma purificação sobre coluna de sílica, purificador: Cl2CH2/MeOH, 85/15 v/v, são obtidos 660 mg de (2,3-di-hidro-1H-indol- 3-ilmetil) –dimetil amina sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,16; mistura com esperado

[M+H]+ : m/z 177

Etapa 2:

O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 220 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 300 mg de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-

ilmetil)- dimetil –amina, de 210 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,14 ml de piridina e de 2,5 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 206 mg de 2-[2-(3-dimetilamino metil-2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4 -ona sob a forma de um sólido rosa, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): 2,22 (s, 6 H); 2,35 (m, 1 H); 2,45 (m, 1 H); 3,28 (m mascarado, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, J=5,7 e 9,9 Hz, 1 H); 4,23 (t, J=9,9 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,19 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1 H).

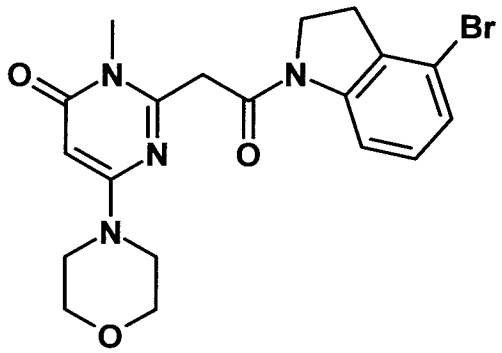
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,37;

[M+H]+ : m/z 398; [M+2H]2+ : m/z 199,5 (pico de base) [M-H]-: m/z 396;

Ponto de fusão (Kofler): 243°C.

Exemplo 116: síntese 2-[2-(4-bromo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 352 mg de cloridrato de 4-bromo-indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 201 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 161 mg de 2-[2-(4-bromo-2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il-(3H)- ona sob a forma de um pó rosa, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): 3,14 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,30 (s mas-

carado, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,14 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,24 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=7,8 Hz, 1 H)

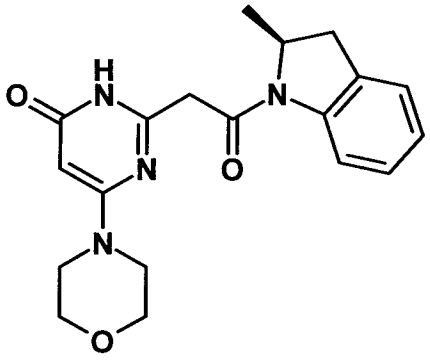
Espectrometria de massa: método A

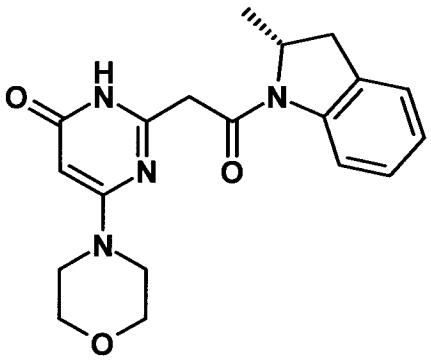
Tempo de retenção Tr(min) = 0,83;

[M+H]+ : m/z 431; [M-H]-: m/z 433;

Ponto de fusão (Kofler): 226°C.

Exemplo 117 e Exemplo 118: separação da 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona e da 2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona





Os produtos foram obtidos por separação cromatográfica quiral de 311 mg de 2-{2-[(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona (exemplo 96) sobre coluna Chiralpak T304 20 µm (1080 g, 20 µm, 80/35 mm), purificador: acetonitrila/ isopropanol: 90/10; vazão: 185 ml/min. Após purificação, São obtidos, como primeiro enantiômero, 160 mg de (+)-2-[2-[(2-metil-2,3-di-hidro-1H- indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4-(3H)-ona, sob a forma de um sólido amorfo rosa, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN 1H (400 MHz): para esse lote, os sinais são amplos com: 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,44 (m parcialmente mascarado, 1 H); 2,69 (d, J=15,2 Hz, 1 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,67 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,70;

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]-: m/z 353;

Poder rotatório: α_D = +65,0° +/-1,3 (c=1,736 mg em 0,5 ml de metanol)

Depois o segundo enantiômero, seja: 143 mg de (-)-2-{2-[(2-metil – 2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-.il)pirimidin-4(3H)-ona sob a forma de um sólido amorfo branco,cujas características são as seguintes:

Espectro RMN ^{1}H (400 MHz): para esse lote, os sinais são amplos com: 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,45 (m parcialmente mascarado, 1 H); 2,69 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1H); 4,70 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,64 (amplo m, 1 H).

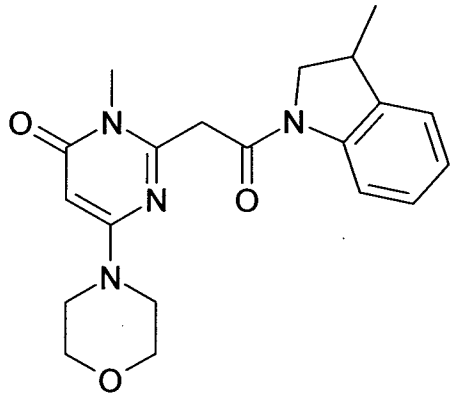
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,70;

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]-: m/z 353;

Poder rotatório: α_D = -72,8° +/-1,2 (c=2,338 mg em 0,5 ml de metanol)

Exemplo 119: síntese 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1-metil-4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 254 mg de cloridrato de 3-metil-indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil for-

mamida. São obtidos 96 mg de 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il-(3H)- ona sob a forma de um pó rosa, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): 1,30 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,32 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,49 (m, 1 H); 3,57 (m, 4 H); 3,71 (dd, J=6,8 e 10,1 Hz, 1 H); 4,10 (s, 2 H); 4,36 (t, J=10,1 Hz, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,05 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,17 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1 H).

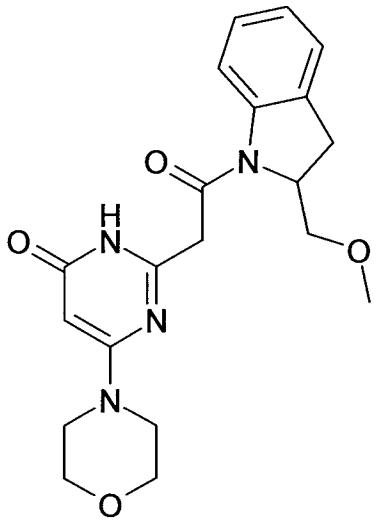
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,77;

[M+H]+ : m/z 369; [M-H]-: m/z 367;

Ponto de fusão (Kofler): 225°C.

Exemplo 120: síntese 2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 326 mg de 2-(metoximetil) indolina, de 249 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 162 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 143 mg de 2-{2-[2-(metoximetil)- 2,3-di-hidro-1H -indol-1-il)-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-(3H)- ona sob a forma de um pó bege, cujas características são as seguintes::

^{1}H Espectro RMN (400 MHz): 2,84 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 3,26 (s, 3 H); 3,34 to 3,46 (m, 7 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (d, J=15,6 Hz, 1 H); 4,00 (d,

J=15,6 Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,03 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,66 (amplo s, 1 H)

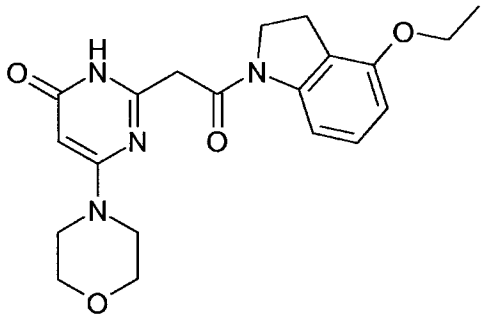
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 3,26;

[M+H]+ : m/z 385; [M-H]-: m/z 383;

Ponto de fusão (Kofler): 112-115°C.

Exemplo 121: síntese 2-[2-(4-etóxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 163 mg de 4-(etóxi)- indolina, de 249 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 162 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 260 mg de 2-[2-(4-etóxi -2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4(3H)- ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 1,33 (t, J=6,8 Hz, 3 H); 3,03 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 4,06 (q, J=6,8 Hz, 2 H); 4,14 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,68 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,12 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,63 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,61 (amplo s, 1 H)

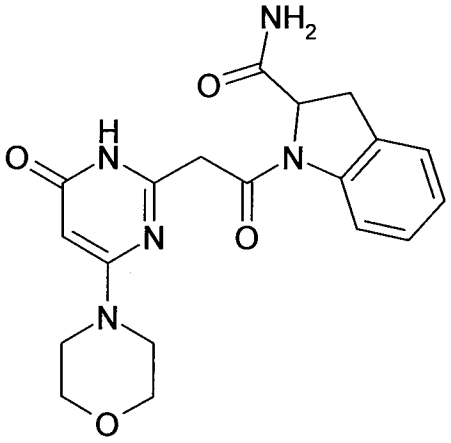
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 3,48;

[M+H]+ : m/z 431; [M-H]-: m/z 383;

Ponto de fusão (Kofler): 257°C.

Exemplo 122: síntese 1-{[4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} -2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 324 mg de 2-carboxamido –indolina, de 249 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 162 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 93 mg de 1-{[4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} -2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,11 (d, J=16,9 Hz, 1 H); 3,36 to 3,47 (m, 5 H); 3,54 to 3,63 (m, 5 H); 3,77 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 5,07 (dd, J=3,8 e 9,1 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,02 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,23 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,36 (amplo s, 1 H); 7,76 (amplo s, 1 H); 8,01 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,59 (amplo m, 1)

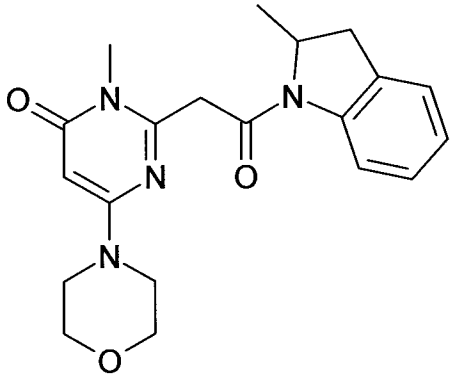
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,50;

[M+H]+ : m/z 384; [M-H]-: m/z 382;

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 123: síntese da 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 550 mg de [1- metil- 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 400 mg de 2-metil –indolina, de 500 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 320 µl de piridina e de 8,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 37 mg de 3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó rosa, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,70 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,23 to 3,30 (s mascarado, 3 H); 3,40 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 4,02 (d, J=16,9 Hz, 1 H); 4,29 (d, J=16,9 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,05 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,95 (d, J=7,8 Hz, 1 H)

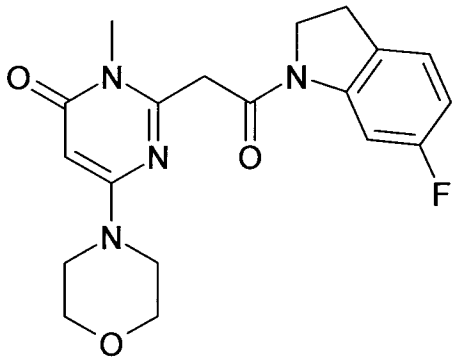
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,75;

[M+H]+ : m/z 369; [M-H]-: m/z 367;

Ponto de fusão (Kofler): 148°C.

Exemplo 124: síntese da 2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1- metil- 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 205 mg de 6-fluoro –indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 140 mg de 2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó rosa muito claro, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,14 (t, J=8,2 Hz, 2 H); 3,25 to 3,45 (m partially mascarado, 7 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J=8,2 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 6,84 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,77 (amplo d, J=10,3 Hz, 1 H)

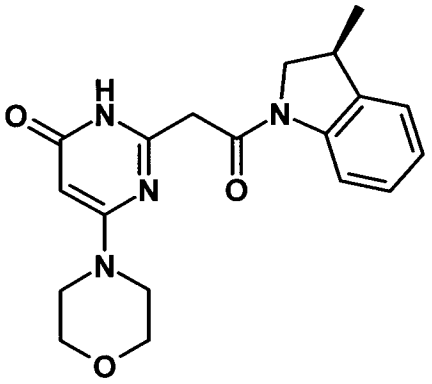
Espectrometria de massa: método A

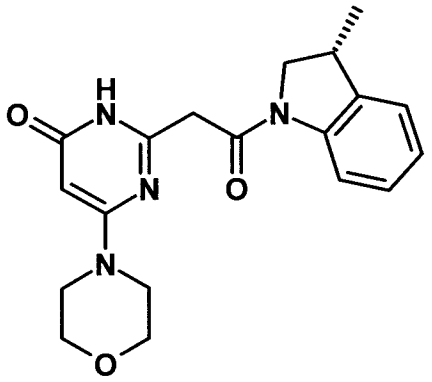
Tempo de retenção Tr(min) = 0,73;

[M+H]+ : m/z 373; [M-H]-: m/z 371;

Ponto de fusão (Kofler): 223°C.

Exemplo 125 e Exemplo 126: separação da 2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona e da 2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona





Os produtos foram obtidos por separação cromatografia quiral de 369 mg de 2-{2-[-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona (exemplo 101) sobre coluna Chiralpak T304 20 µm (1100 g, 20 µm, 8/35 cm), purificador: heptano/ etanol/ metanol: 25/ 40/35; vazão: 200 ml/min. Após purificação, obtém-se como primeiro enantiômero, 168 mg de (+)-2-{2-[3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona, sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 1,29 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,42 (m, 4 H); 3,49 (m, 1H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, J=6,6 e 10,1 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, J=10,1 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,27 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,72;

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]-: m/z 353;

Poder rotatório: α_D = +17,1° +/-0,8 (c=1,656 mg em 0,5 ml de DMSO)

Depois o segundo enantiômero, seja: 164 mg de (-)-2-{2-[3-metil – 2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-.il)pirimidin-4(3H)-ona sob a forma de um sólido branco,cujas características são as seguintes:

Espectro RMN 1H (400 MHz): para esse lote, os sinais são amplos com: 1H Espectro RMN (400 MHz): 1,29 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,49 (m, 1H); 3,60 (m, 4 H); 3,68 (dd, J=6,6 e 10,3 Hz, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 4,33 (t, J=10,3 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,05 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,27 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 11,60 (amplo m, 1 H)

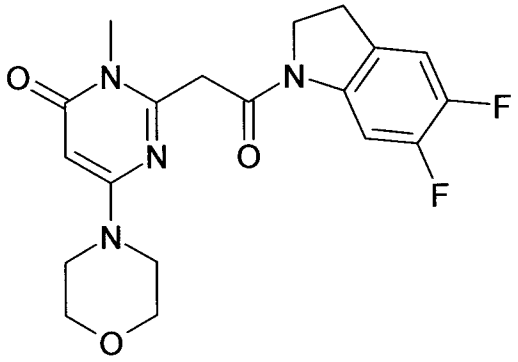
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,72;

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]-: m/z 353;

Poder rotatório: α_D = -13,0° (c=1,386 mg em 0,5 ml de metanol)

Exemplo 127: síntese da 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1- metil- 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 232 mg de 5,6-difluoro –indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 167 mg de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,16 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,22 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,37 (dd, J=8,9 e 10,3 Hz, 1 H); 7,95 (dd, J=7,5 e 12,1 Hz, 1 H)

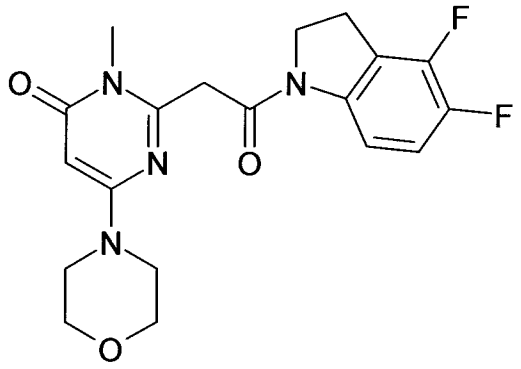
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,76;

[M+H]+ : m/z 391; [M-H]-: m/z 389;

Ponto de fusão (Kofler): 250°C.

Exemplo 128: síntese da 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 275 mg de [1- metil- 4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 287 mg de cloridrato de 4,5-difluoro –indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 241 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 155 mg de 2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó cor de tijolo, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,25 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,11 (s, 2 H); 4,27 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,79 (dd, J=4,3 e 8,9 Hz, 1 H)

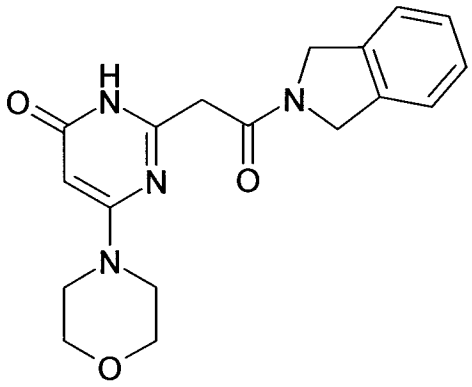
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,77;

[M+H]+ : m/z 391; [M-H]-: m/z 389;

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 129: síntese da 2-[2-(1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 70, a partir de 250 mg de isoindolina, de 267 mg de cloridrato de [4-(morfolin—4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de etila preparado na etapa 1 do exemplo 1 e de 1,15 ml de solução de trimetil alumínio 2M, em uma mistura de 20 ml de tolueno e de 10 ml de tetra-hidro furano. São obtidos assim 80 mg de 2-[2-(1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,39 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 4,67 (s, 2 H); 4,90 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 7,26 to 7,42 (m, 4 H); 11,60 (amplo m, 1 H).

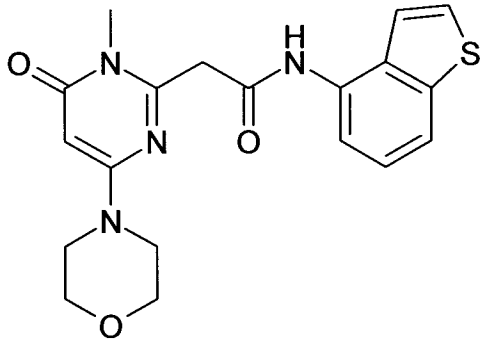
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,60;

[M+H]+ : m/z 341; [M-H]-: m/z 339;

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 130: síntese da N-(1-benzo tiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 68, a partir de 551 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 328 mg de benzo[b] tiofen-4- ilamina, de 498 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 324 µl de piridina e de 8,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 110 mg de N-(1-benzo tiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,38 (s, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 4,05 (s, 2 H); 5,36 (s, 1 H); 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,63 (d, J=5,6 Hz, 1 H); 7,72 to 7,81 (m, 3 H); 10,14 (amplo m, 1 H)

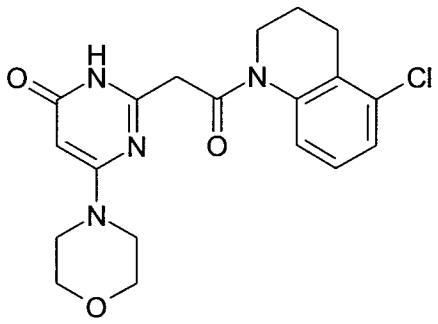
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,71;

[M+H]+ : m/z 385; [M-H]-: m/z 383;

Ponto de fusão (Kofler): 254°C.

Exemplo 131: síntese da 2-[2-(5-cloro-3,4-di-hidro quinolin-1 (2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 184 mg de 5-cloro- 1,2,3,4- tetra-hidro–quinoleína (pode ser preparad segundo WO 2004/ 0116388), de 249 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 162 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 141 mg de 2-[2-(5-cloro-3,4-di-hidro quinolin-1 (2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 1,96 (m, 2 H); 2,77 (t, J=6,8 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4H); 3,61 (m, 4 H); 3,70 (t, J=6,8 Hz, 2 H); 3,79 (s, 2 H); 5,16 (s, 1 H); 7,21 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,55 (amplo d, J=8,0 Hz, 1 H); 11,57 (amplo m, 1 H)

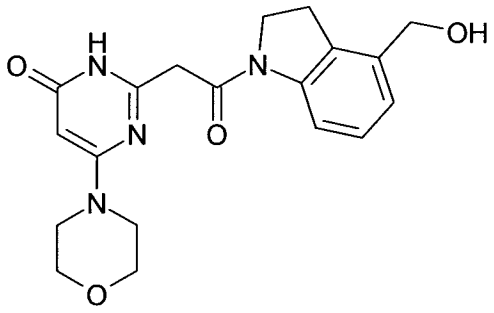
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,78

[M+H]+ : m/z 389; [M-H-: m/z 387

Ponto de fusão (Kofler): 238°C

Exemplo 132: síntese da 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 173 mg de 4-(hidroximetil)- indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 161 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 288 mg de 2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó rosa, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,12 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 4H); 3,75 (s, 2 H); 4,15 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 4,46 (d, J=5,4 Hz, 2 H); 5,10 (t, J=5,4 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,62 (amplo s, 1 H)

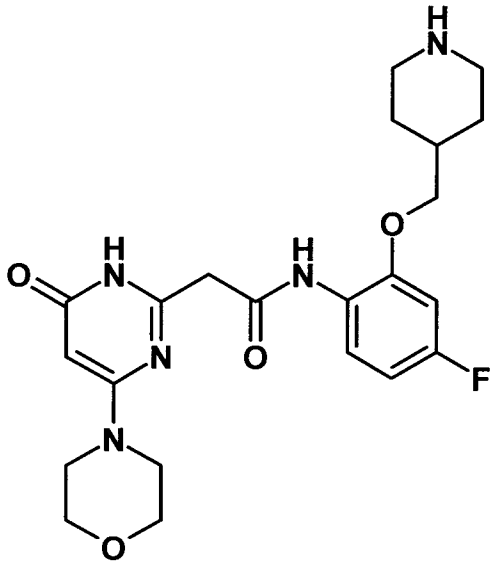
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 2,48

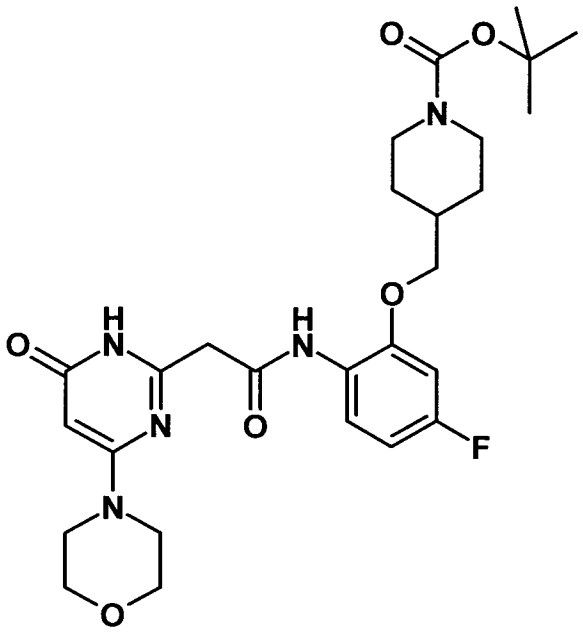
[M+H]+ : m/z 371; [M-H-: m/z 369

Ponto de fusão (Kofler): 234°C

Exemplo 133: síntese da N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-il metóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



Etapa 1:



A uma solução de 500 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo em 3 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 3 ml de piridina, 500 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato e 930 mg de 4-(2-mino -5-fluoro- fenóxi metil) – piperidina -1-ácido carboxílico terc-butil éster. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 2 dias, depois concentrada sob pressão reduzida. Após purificação sobre coluna de sílica, purificando-se por uma mistura de dicloro metano e de metanol (5/05 em

volumes), são obtidos 225 mg de 4-{5-fluoro-2-[2-(4- morfolin-4-il -6-oxo- 1,6-di-hidro- pirimidin-2-il)-acetil amino]- fenóxi metil}- piperidina -1- ácido carboxílico terc-butil éster sob a forma de um sólido cor de violeta, cujas características são as seguintes::

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 4,02

[M+H]+ : m/z 544; [M-H-: m/z 546

Etapa 2

A uma solução de 500 mg de 4-{5-fluoro-2-[2-(4- morfolin-4-il -6-oxo- 1,6-di-hidro- pirimidin-2-il)-acetil amino]- fenóxi metil}- piperidina -1- ácido carboxílico terc-butil éster em 6 ml de etanol são acrescentados 1.5 ml de ácido clorídrico 4M no dioxano. Após 20 horas de agitação à temperatura ambiente, o meio reacional é concentrado sob pressão reduzida, retomado com uma solução o amoníaco no metanol, depois de novo concentrado a seco. Após purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, purificador: CH2Cl2/MeOH/, 90/10, são obtidos 65 mg de N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-il metóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida, cujas características são as seguintes:

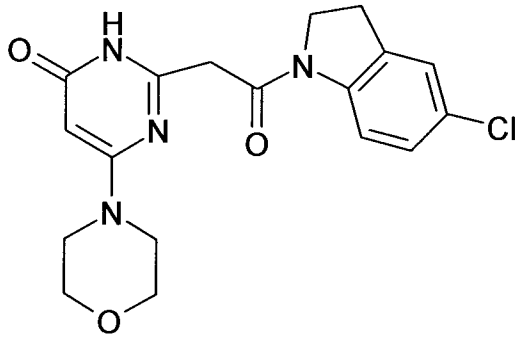
1H Espectro RMN (400 MHz): 1,52 (m, 2 H); 1,89 (m, 2 H); 2,06 (m, 1 H); 2,86 (m, 2 H); 3,25 (m parcialmente oculto, 2 H); 3,43 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 3,92 (d, J=6,4 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,74 (dt, J=2,7 e 8,8 Hz, 1 H); 7,00 (dd, J=2,7 e 11,0 Hz, 1 H); 7,75 (dd, J=6,6 e 8,8 Hz, 1 H); 7,87 ((m muito aferido, 2 H);

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0, 84

[M+H]+ : m/z 444; [M-H]- : m/z 446

Exemplo 134: 2-[2-(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4- ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 307 mg de 5-cloro- indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de dimetil formamida. São obtidos 255 mg de 2-[2-(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4- ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz, □ in ppm, DMSO-d6): 3,18 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,75 (s, 2 H); 4,16 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,21 (amplo d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,32 (amplo s, 1 H); 7,99 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1H),

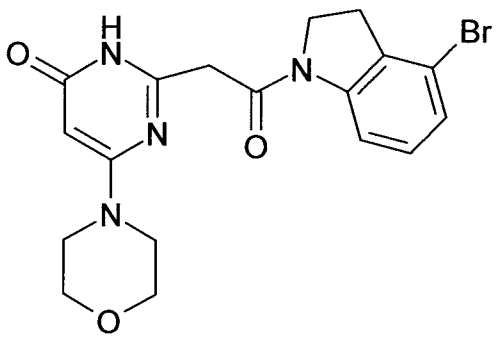
Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 3,42

[M+H]+ : m/z 373

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 135: 2-[2-(4-bromo 2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H- pirimidin-4- ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 402 mg de 4-bromo- indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de dimetil formamida. São obtidos 303 mg de 2-[2-(4-bromo 2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4- ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz, □ in ppm, DMSO-d6): 3,14 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,14 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,23 (amplo d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,01 (amplo d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,62 (amplo m, 1 H),

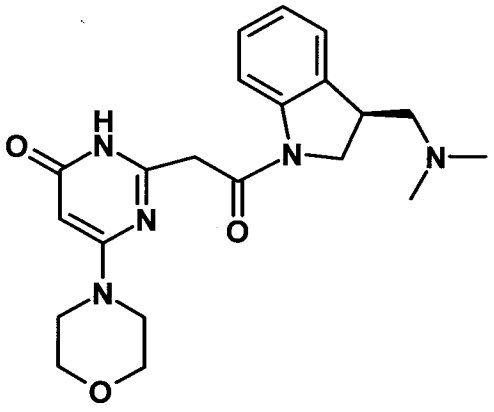
Espectrometria de massa: método A

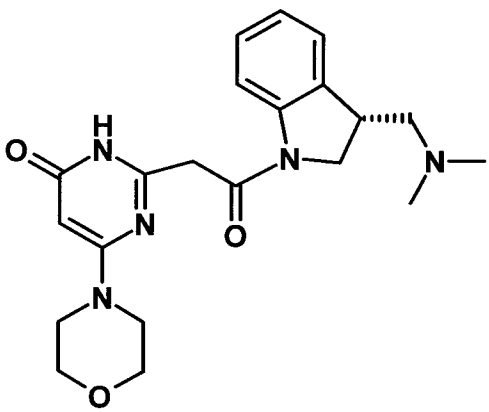
Tempo de retenção Tr(min) = 0,88

[M+H]+ : m/z 419; [M-H]- : m/z 417

Ponto de fusão (Kofler): 219 °C

Exemplo136 e exemplo 137: separação da 2-(2-{(3S)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona e **da** 2-(2-{(3R)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona





Os produtos foram obtidos por separação cromatográfica quiral de 500 mg de 2-[2-metil-(3-dimetilamino metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona (exemplo 115) sobre coluna Chiralpak T304 20 µm (lote CFB003) (1200 g, 20 µm, 80/35 mm), purificador:

heptano/ metanol/ etanol: 50/20/30; vazão: 160 ml/min. Após purificação, são obtidos, como primeiro enantiômero, 226 mg de (+)-2-[2-(3-dimetilamino metil-2,3-di-hidro-1H- indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H- pirimidin-4-ona, sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 2,22 (s, 6 H); 2,36 (dd, J=10,0 e 11,7 Hz, 1 H); 2,46 (dd, J=5,4 e 11,7 Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 5 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, J=5,7 e 10,0 Hz, 1 H); 4,23 (t, J=10,0 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,03 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,40;

[M+H]+ : m/z 398; [M-H]-: m/z 396;

Ponto de fusão (Kofler): 246°C

Poder rotatório: 1,830 mg em 1 ml de DMSO sinal positivo.

Depois o segundo enantiômero, seja: 239 mg de (-)-2-{2-(3-dimetilamino metil– 2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-.il)-3H-piridin-4-ona sob a forma de um sólido amarelo,cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 2,22 (s, 6 H); 2,36 (dd, J=10,0 e 11,7 Hz, 1 H); 2,46 (dd, J=5,4 e 11,7 Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 5 H); 3,76 (m, 2 H); 3,91 (dd, J=5,7 e 10,0 Hz, 1 H); 4,23 (t, J=10,0 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,03 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,62 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

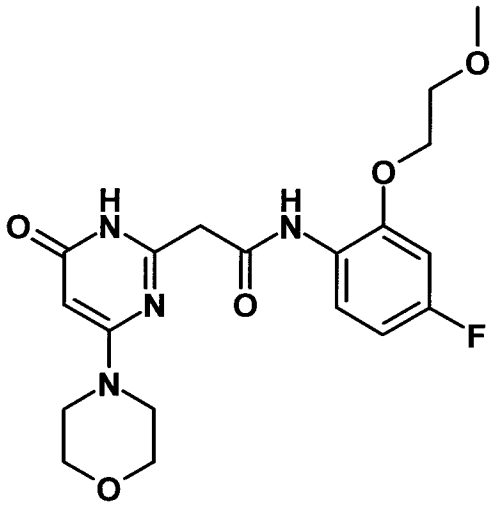
Tempo de retenção Tr(min) = 0,40;

[M+H]+ : m/z 398; [M-H]-: m/z 396;

Ponto de fusão (Kofler): 256°C

Poder rotatório: 1,721 mg em 1 ml de DMSO sinal negativo

Exemplo 138: síntese da N-[4-fluoro-2-(2-metoxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



A uma solução de 500 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 3 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 3 ml de piridina, 500 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato e 590 mg de 4-fluoro-2-(2-metóxi -etóxi) – fenil amina. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 15 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. Acrescentam-se água e acetato de etila e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com água, o éter etílico e o éter de petróleo. O sólido o0btido é secado sob vácuo. São obtidos 1555 mg de N-[4-fluoro-2-(2-metoxietóxi) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido rosado, cujas características são as seguintes::

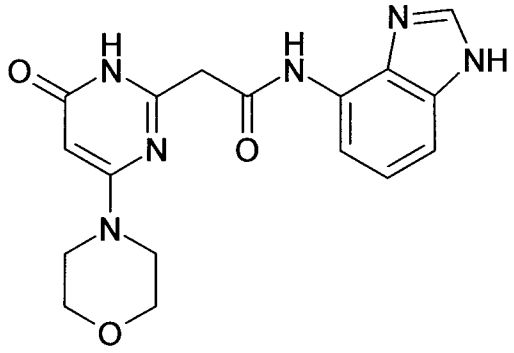
1H Espectro RMN (400 MHz): 3,17 to 3,33 (m parcialmente oculto, 3H); 3,43 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,68 (m, 4 H); 4,21 (m, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,75 (dt, J=2,7 e 8,8 Hz, 1 H); 7,02 (dd, J=2,7 e 10,8 Hz, 1 H); 7,85 (dd, J=6,8 e 8,8 Hz, 1 H); 9,28 (amplo s, 1 H); 11,65 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método B

Tempo de retenção Tr(min) = 3,60

[M+H]+ : m/z 405; [M-H-: m/z 407

Exemplo 139: síntese da N-(1H-benzimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 130 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 113 mg de dicloridrato de 4-amino – benzimidazol, de 127 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 80 µl de piridina e de 2,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 112 mg de N-(1H-benzimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um pó branco quebrado, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,48 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (amplo s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,14 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,26 (amplo s, 1 H); 7,94 (amplo s, 1 H); 8,21 (s, 1 H); 10,20 (amplo s, 1 H); 11,70 (amplo m, 1 H); 12,54 (amplo m, 1 H)

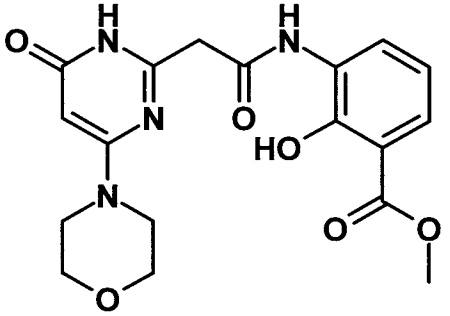
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,32

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 353

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 140: síntese do metil-2-hidróxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato



A uma solução de 1 g de [4-(morfolin 4-il)-6- oxo- 1,6- di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 6 ml de N,N-dimetil formamida são acrescentados 6 ml de piridina, 1 g de N-[3-(dimetilamino) propil] – N'- etil carbodiimida cloridrato e 1 g de metil 3-amino-2- hidróxi -benzoato. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante 15 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. Acrescenta-se água e acetato de etila e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com água, éter etílico, e o éter de petróleo. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos 1,27 g do metil-2-hidróxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato sob a forma de sólido cinza, cujas características são as seguintes:

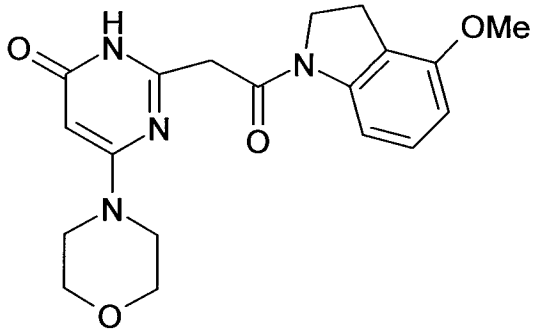
1H Espectro RMN (400 MHz): 3,45 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,73 (s, 2 H); 3,94 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 6,95 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,56 (dd, J=1,3 e 7,9 Hz, 1 H); 8,21 (amplo d, J=7,9 Hz, 1 H); 9,71 (amplo s, 1 H); 11,03 (amplo s, 1 H); 11,70 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,66

[M+H]+ : m/z 387; [M-H] - : m/z 389

Exemplo 141: 2-[2-(4-metóxi -2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4- ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 308 mg de 4-metóxi – indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de dimetil formamida. São obtidos 269 mg de 2-[2-(4-metóxi -2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-

il-3H- pirimidin-4- ona sob a forma de um pó rosado, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz, □ in ppm, DMSO-d6): 3,04 (t, J=8,2 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4H); 3,74 (s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 4,14 (t, J=8,2 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1H); 6,70 (amplo d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,64 (amplo d, J=7,9 Hz, 1H); 11,61 (amplo m, 1 H),

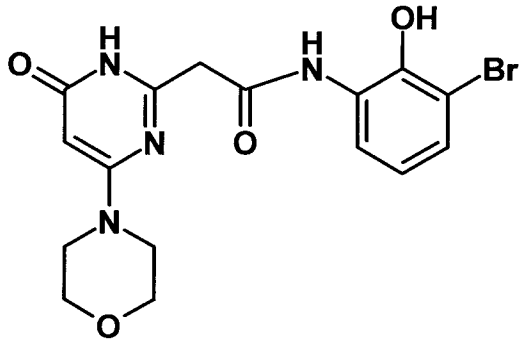
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,75

[M+H]+ : m/z 355; [M-H]- : m/z 369

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C

Exemplo 142: N-(3-bromo-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



A uma solução de 500 mg de [4-(morfolin 4-il)-6- oxo- 1,6- di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, preparado na etapa 2 do exemplo 1 em 4 ml de piridina, 600 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] – N'- etil carbodiimida cloridrato e 550 mg de 2-amino-6- bromo fenol. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante 20 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. Acrescenta-se água e acetato de etila e agita-se assim durante 30 minutos. O precipitado formado é filtrado, enxaguado com água, éter etílico, e o éter de petróleo. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos 543 mg do N-(3-bromo-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de sólido bege, cujas características são as seguintes:

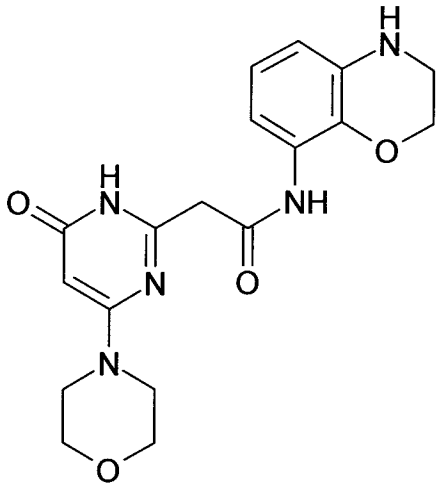
1H Espectro RMN (400 MHz): 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,78 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,32 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,56 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,82 (amplo m, 2 H); 11,62 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,64

[M+H]+ : m/z 408; [M-H] - : m/z 410

Exemplo 143: síntese da N-(3,4-di-hidro-2H-1,4- benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 166 mg de 3,4-di-hidro-2H- 1,4-benzoxazin 8-ilamina, de 249 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 162 µl de piridina e de 4,0 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 100 mg de N-(3,4-di-hidro-2H-1,4- benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,32 (m partially mascarado, 2 H); 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 6 H); 4,08 (m, 2 H); 5,08 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 6,49 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 6,56 (dd, J=1,5 e 7,8 Hz, 1 H); 6,80 (dd, J=1,5 e 7,8 Hz, 1 H); 9,43 (amplo m, 1 H); 11,63 (amplo m, 1 H)

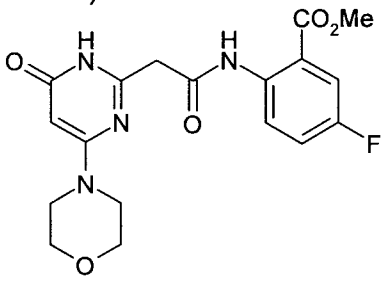
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 2,64

[M+H]+ : m/z 372; [M-H]- : m/z 370

Ponto de fusão (Kofler): 243 ºC

Exemplo 144: 5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 300 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 303 mg de 2-amino-5- fluoro benzoato de metila, de 308 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'- etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 2 ml de piridina e de 2 ml de dimetil formamida. São obtidos 310 mg de 5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

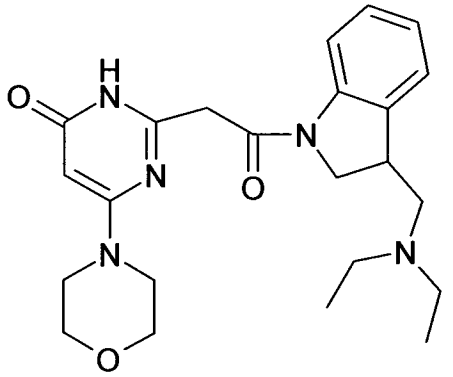
1H Espectro RMN (400 MHz): 3,44 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,67 (s, 2 H); 3,84 (s, 3 H); 5,21 (s, 1 H); 7,50 (m, 1 H); 7,64 (dd, J=3,0 e 9,2 Hz, 1 H); 8,13 (dd, J=5,3 e 8,9 Hz, 1 H); 10,57 (amplo s, 1 H); 11,70 (amplo m, 1 H)

Espectrometria de massa: método A

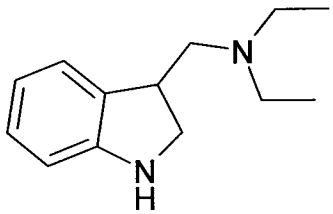
Tempo de retenção Tr(min) = 0,71

[M+H]+ : m/z 372; [M-H]- : m/z 389

Exemplo 145: síntese da 2-(2-{3-[(dietilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



Etapa 1:



A uma solução de 0,5 g de dietil-(1H-indol-3-il metil)-amina (preparado segundo Synth. Commun. 2006, 1829) em 10 ml de ácido trifluoro acético sob argônio resfriada em um banho de gelo, são acrescentados progressivamente 0,48 g de ciano boro-hidreto de sódio, depois se agita durante uma meia hora a 0°C, depois 3 horas à temperatura ambiente. O meio reacional é jogado em seguida em 100 ml de água e alcalinizado pela soda a 30%. Após acréscimo de 100 ml de acetato de etila, agita-se durante 10 minutos à temperatura ambiente, depois a mistura é decantada e a fase aquosa é extraída por três vezes 50 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, depois lavadas com 40 ml de água. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada a seco sob pressão reduzida. O resíduo é retomado por 20 ml de soda 2N, mais 40 ml de água e 60 ml de acetato de etila, agitado durante 5 minutos, depois decantado. A fase aquosa é extraída por duas vezes 40 ml de acetato de etila e as fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas a seco sob pressão reduzida. Após uma purificação sobre coluna de sílica, purificador: Cl2CH2/MeOH/NH4OH, 89/15]0/1, são obtidos 246 mg de (2,3-di-hidro-1H-indol- 3-ilmetil) –dimetil amina sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,20;

[M+H]+ : m/z 205;

Etapa 2:

O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 150 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 238 mg de (2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilmetil)- dimetil –amina, de 140 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil car-

bodiimida cloridrato em uma mistura de 0,1 ml de piridina e de 3 ml de N,N-dimetil formamida. São obtidos 108 mg de 2-(2-{3-[(dietilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H -indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4(3H)-ona sob a forma de um sólido creme, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 0,96 (t, J=7,0 Hz, 6 H); 2,36 to 2,71 (m partially mascarado, 6 H); 3,41 (m, 4 H); 3,56 (m, 1 H); 3,61 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 3,88 (dd, J=5,4 e 10,8 Hz, 1 H); 4,21 (t, J=10,8 Hz, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,32 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 8,03 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 11,62 (amplo m, 1 H)

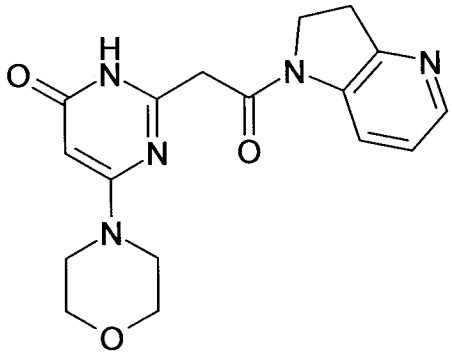
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,43;

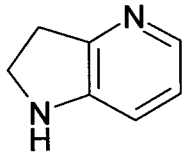
[M+H]+ : m/z 426; [M-H]-: m/z 424;

Ponto de fusão (Kofler): 202 °C.

Exemplo 146: síntese da 2-[2-(2,3-di-hidro-1H- pirrolo [3,2-b] piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



Etapa 1:



A uma solução de 1,5 g de 4-aza-indol em 45 ml de etanol absoluto, em um autoclave sob argônio são acrescentados 1,49 g de níquel de Raney a 50% na água. A mistura é hidrogenada sob 100 bárias de hidrogênio a uma temperatura de 95°C durante 41 horas. Após retorno à temperatura ambiente, o catalisador é filtrado sobre Clarcel e o filtrado é concentrado a seco sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de 70 g de sílica 15-40 µm, purificando-se com dicloro metano

puro, depois com uma mistura dicloro metano/metanol 99/1 v/v com uma vazão de 80 ml/min, depois sobre um cartucho de 30 g sílica 15-40 µm, purificando-se com dicloro metano puro com uma vazão de 30 ml/min. São obtidos 0,18 g de 4-aza-indolina sob a forma de um sólido amarelo claro que se funde a 63 °C (Kofler).

Etapa 2:

O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 350 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-dihidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 177 mg de aza-indolina, de 340 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 216 ml de piridina e de 6,5 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 252 mg de 2-[2-(2,3-di-hidro-1H- pirrolo [3,2-b] piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 3,24 to 3,37 (m partially mascarado, 2H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (s, 2 H); 4,19 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,17 (dd, J=4,4 e 8,3 Hz, 1 H); 8,13 (d, J=4,4 Hz, 1 H); 8,19 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 11,63 (amplo m, 1 H)

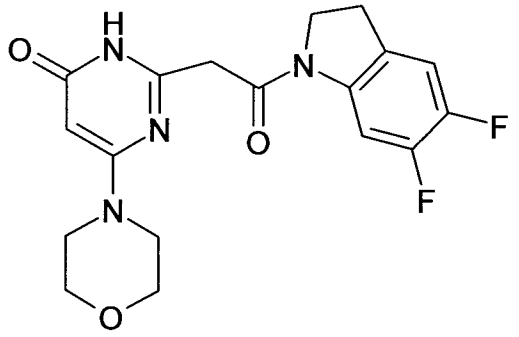
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,37;

[M+H]+ : m/z 342; [M-H]-: m/z 340;

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 147: 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro–indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 261 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-

hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 310 mg de 4-metóxi-indolina, de 254 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 0,16 ml de piridina e de 4 ml de dimetil formamida. São obtidos 245 mg de 2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro–indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4-ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz, □ in ppm, DMSO-d6): 3,16 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,37 (t, J=9,2 Hz, 1 H); 7,95 (dd, J=7,6 e 12,0 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1 H),

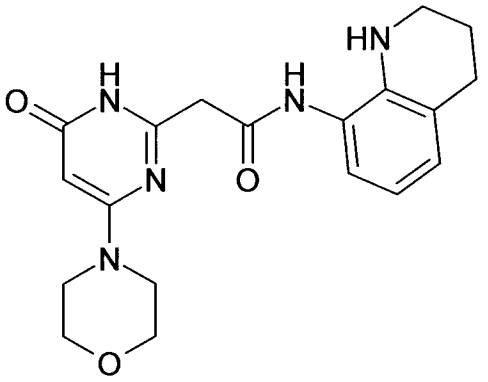
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,70;

[M+H]+ : m/z 377; [M-H]-: m/z 375;

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 148: síntese da 2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetra-hidro quinolin-8-il) acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 340 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 212 mg de 8-amino- 1, 2, 3, 4- tetra-hidro quinoleína, de 330 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 210 µl de piridina e de 5,0 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 243 mg de 2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetra-hidro quinolin-8-il) acetamida sob a forma de um pó bege, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): 1,79 (m, 2 H); 2,70 (t, J=6,5 Hz, 2

H); 3,23 (amplo t, J=6,5 Hz, 2 H); 3,44 (m, 4 H); 3,59 (s, 2 H); 3,63 (m, 4 H); 5,03 (amplo s, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,43 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 6,75 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 6,93 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 9,22 (amplo s, 1 H); 11,62 (amplo m, 1 H)

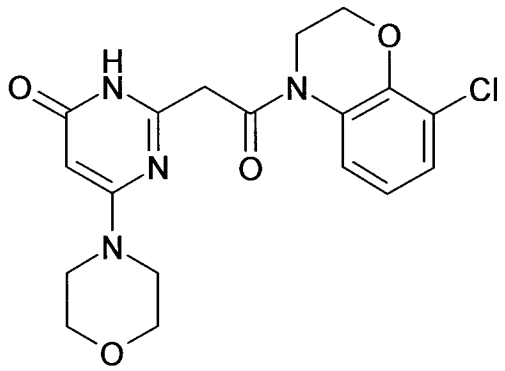
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,57;

[M+H]+ : m/z 370; [M-H]-: m/z 368;

Ponto de fusão (Kofler): 232 °C.

Exemplo 149: síntese da 2-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 220 mg de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 157 mg de 8-cloro- 2H- benzo[b][1,4] oxazina (que pode ser preparado segundo WO 2008/100463), de 214 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 135 µl de piridina e de 3,5 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 140 mg de 2-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes::

1H Espectro RMN (400 MHz): for this batch, all the signals are amplo, with: 3,41 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,88 (m, 4 H); 4,42 (m, 2 H); 5,17 (s, 1 H); 6,88 (m, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,71 (muito amplo m, 1 H); 11,57 (amplo m, 1 H)

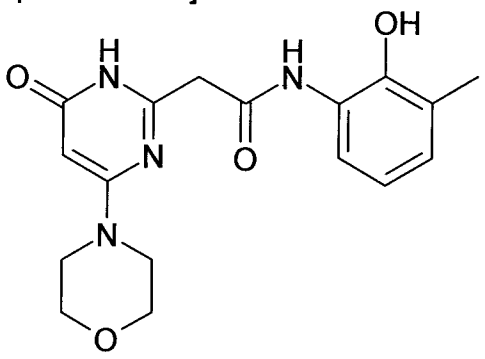
Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,71;

[M+H]+ : m/z 391; [M-H]-: m/z 389;

Ponto de fusão (Kofler): superior a 260°C.

Exemplo 150: síntese da N-(2-hidróxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 1 g de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 680 mg de 6-amino-2-metilfenol, de 1,2 g de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 6 ml de piridina e de 8 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 1,1 g de N-(2-hidróxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes::

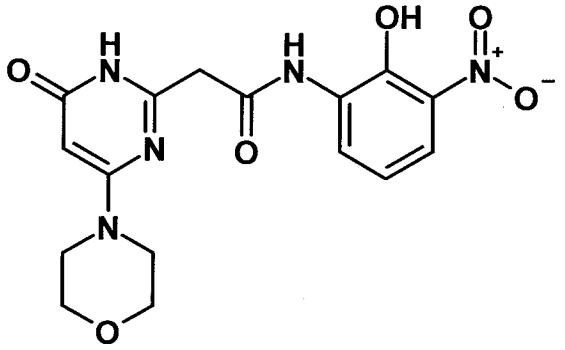
Espectro RMN (400 MHz): 2,18 (s, 3 H); 3,45 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,73 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 6,91 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,80 (amplo s, 1 H); 9,77 (s, 1 H); 11,68 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,61;

[M+H]+ : m/z 345; [M-H]-: m/z 343;

Exemplo 151: N-(2-hidróxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 1 g de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 590 mg de 2-amino -6-nitrofenol, de 734 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 5 ml de piridina e de 6 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 976 mg de: N-(2-hidróxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes::

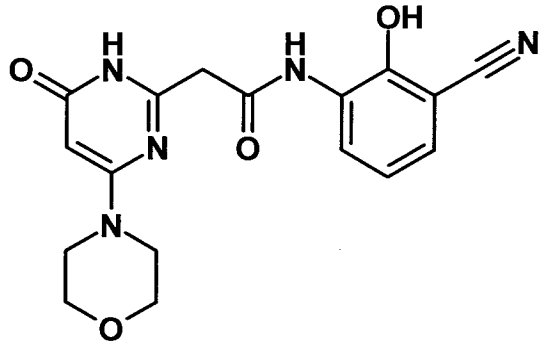
Espectro RMN (400 MHz): 3,48 (m, 4 H); 3,63 (m, 4 H); 3,65 (s, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 5,85 (dd, J=7,2 e 8,7 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J=1,7 e 8,7 Hz, 1 H); 7,91 (dd, J=1,7 e 7,2 Hz, 1 H); 9,74 (amplo m, 1 H); 11,75 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,61;

[M+H]+ : m/z 376; [M-H]-: m/z 374

Exemplo 152: N-(3-ciano -2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 1 g de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 513 mg de 3-amino -2-hidróxi benzonitrilal, de 734 mg de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 5 ml de piridina e de 5 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 257 mg de N-(3-ciano -2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida, sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes::

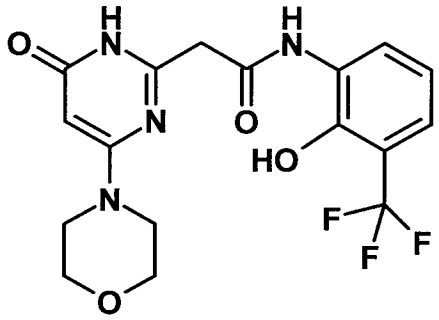
Espectro RMN (400 MHz): 3,44 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,70 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,91 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,40 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,78 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 9,95 (amplo m, 1 H); 10,71 (muito amplo m, 1 H); 11,64 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,61;

[M+H]+ : m/z 376; [M-H]-: m/z 374

Exemplo 153: N-[2-hidróxi-3-(trifluorometil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 1 g de [4-(morfolin 4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 978 mg de 2-hidróxi-3-(trifluorometil)anilina, de 1,2 g de N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 6 ml de piridina e de 8 ml de N,N- dimetil formamida. São obtidos 257 mg de N-[2-hidróxi-3-(trifluorometil) fenil]-2- [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes::

Espectro RMN (400 MHz): 3,44 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,69 (s,

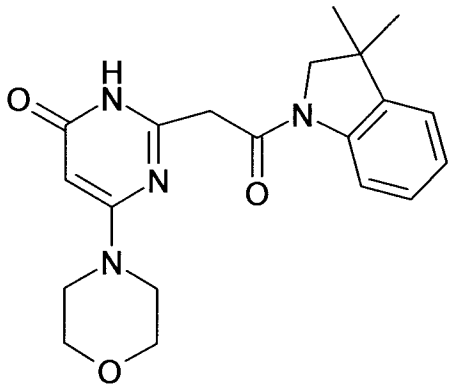
2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,95 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,38 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,57 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 10,44 (muito amplo m, 3 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,71;

[M+H]+ : m/z 399; [M-H]-: m/z 397

Exemplo 154: síntese da 2-[2-(3,3-di metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona



O produto é preparado, seguindo-se o modo operacional, descrito no exemplo 5, a partir de 177 mg de [4-(morfol–in-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetato de sódio, de 236 mg de 3,3-dimetil indolina (que pode ser preparada segundo T.W. Ramsay et Coll. Synth. Commun. 1995, 25, 4029), de 169 mg de N-[3-(dimetilamino) propil] –N'-etil carbodiimida cloridrato em uma mistura de 11 ml de piridina e de 5 ml de N,N- dimetil formamida. A mistura reacional é agitada durante 15 horas à temperatura ambiente, depois concentrada a seco sob pressão reduzida. São acrescentados ao resíduo 40 ml de água que se titula com espátula à temperatura ambiente. O precipitado formado é filtrado, depois solubilizado por uma mistura dicloro metano/ metanol e secada. Após concentração a seco sob pressão reduzida, o produto bruto é purificado por cromatografia sobre uma coluna de 30 g de sílica (0,02 – 0,045 mm), purificador: dicloro metano/ metanol 90/10 v/v. Após evaporação das diferentes frações, o resíduo sólido rosa é triturado em 10 ml de éter diisopropílico, filtrado, depois secado sob compartimento (1 hora/ 40°C/ 209 mbárias). São obtidos assim 134 mg de 2-[2-(3,3-di metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona sob a forma de um sólido rosa, cujas características são as seguintes:

Espectro RMN (400 MHz): 1,31 (s, 6 H); 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 3,91 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=7,6 Hz, 1H); 8,00 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 11,61 (amplo m, 1 H).

Espectrometria de massa: método A

Tempo de retenção Tr(min) = 0,77;

[M+H]+ : m/z 369; [M-H]- : m/z 367

Ponto de fusão (Kofler): 248°C.

Exemplo 93: Composição farmacêutica

Foram preparados comprimidos correspondentes à seguinte fórmula:

Produto do exemplo 1 .	0,2 g
Excipiente para um comprimido pronto com	1g

(detalhe do excipiente: lactose, talco, amido, estearato de magnésio).

O exemplo 1 é considerado a título de exemplo de preparo farmacêutico, esse preparo podendo ser feito, se desejado com outros produtos em exemplos no presente pedido.

Parte Farmacológica

Protocolos Experimentais

Procedimentos Experimentais in vitro

A atividade inibidora das moléculas sobre a fosforilação de AKT é medida seja por western blotting pela técnica descrita abaixo, seja pela técnica MSD Multi-spot Biomarker detecção de Meso Scale Discovery também descrita abaixo. Foi demonstrado sobre um set de moléculas que as duas técnicas dão resultados compatíveis..

Estudo da expressão de pAKT nas células humans PC3 de carcinoma de próstata medida por western blotting (teste A).

Esse teste é baseado na medida da expressão da proteína AKT fosforilada sobre a serina 473. A fosforilação de AKT (pAKT) é medida por western blotting na linhagem de carcinoma de próstata humana PC3 (ATCC CRL-1435), utilizando-se um anticorpo reconhecendo especificamente

pAKT-S473.

No primeiro dia, as células PC3 saõ inseminadas em placas 6 poços (TPP, # 92006) à concentração de 0.8 x 106 células/poços em 1800 µl de meio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) contendo 10% de soro de bezerro fetal (SVF Gibco, #10500-056) e 1% de glutamina (L-Glu Gibco #25030-024) e incubadas a 37°C, 5% CO2, durante uma noite.

No segundo dia, as células são incubadas em presença ou não dos produtos a serem testados durante uma a duas horas a 37°C em presença de 5% de CO2. As moléculas diluídas em dimetil sulfóxido (DMSO Sigma #D2650), são acrescentados a partir de uma solução mãe concentrada 10 vezes, a percentagem final de DMSO sendo de 0,1%. As moléculas são testadas, seja a uma concentração inferior ou igual a 10 µM, seja a concentrações crescentes em uma faixa que pode se estender de menos de 1 nM a 10 µM.

Após essa incubação, as células são lisadas para o preparo das proteínas. Após aspiração do meio de cultura, as células são enxaguadas por 1 Ml de PBS (DPBS Gibco, #14190-094), recuperadas por raspagem em 200 µl de tampão HNTG completo e transferência em placa 96 poços (Greiner #651201), e lisadas durante uma hora sobre gelo. O tampão HNTG é composto da seguinte mistura: Hepes 50 mM, NaCl 150 mM, triton 1%, Glicerol 10%, com acréscimo extemporâneo de uma pastilha de Protease Inhibitor Cocktail Mini (Roche 1836153) e de uma pastilha de Phosphatase Inhibitor Cocktail (Roche 104906837001) para 10 ml de tampão.

O lisado é centrifugado durante 10 minutos a 6000 rpm. 155 µl do que flutua são recuperados. 150 µl são incubados para desnaturação durante 5 minutos a 95°C em presença de tampão NuPAGE LDS Sample Buffer 4X diluído 4 vezes (Ref InVitrogen NP0007) e de NuPAGE Sample Reducing Agent 10X diluído 10 vezes (Ref InVitrogen NP0009). Essas amostras são em seguida congeladas a -20°C. 5 µl são dosadas pela técnica microBCA, segundo a ficha técnica do MicroBCA Proteine Assay Kit (Pierce #23235).

Para a separação das proteínas, 20 µg de proteínas são deposi-

tadas sobre gel NU-PAGE -4-12% Bis Tris Gel 12 poços (Ref InVitrogen NP0322BOX) e a migração é feita durante 1 h 30 em tampão de migração NU-PAGE MOPS SDS Running Buffer 20X diluído 20 vezes (Ref InVitrogen NP 0001), a 150 Volts.

O gel é em seguida transferido sobre uma membrana Invitrolon PVDF (Invitrogen #LC2007) previamente permeabilizada alguns segundos no etanol (Ethanol Fischer Scientific #E/0600DF/15).

A transferência é feita em uma cuba Biorad a 30 Volts durante a noite ou a 60 Volts durante 3 horas, em presença de tampão detransf NU-PAGE Transfer Buffer 20X diluído 20 vezes (Ref InVitrogen NP0006).

A membrana é em seguida saturada em solução de saturação composta de TBS (Tris Buffer Saline4 10x, Sigma #T5912 Sigma, diluído 10 vezes), Tween 20 0,1% (#P5927 Sigma) e BSA 3% (Bovine Albumin Serum Fraction V, Sigma #A4503) durante 6 horas após uma transferência de uma duração de uma noite ou bem durante uma hora após uma transferência de uma duração de 3 horas.

Os anticorpos primários são diluídos a 1/1000 para o anticorpo anti-fosfo AKT-Ser473 (193H2, monoclonal de coelho, cat#4058 de Cell Signaling Technology) Abcam), em solução de saturação composta de PBS, Tween 20 0,1%, BSA 3%, depois colocado sob agitação durante a noite a 4°C. Dois enxaguamentos de 5 minutos em solução de lavagem composta de TBS, Tween 20 0,1% são feitos antes da hibridação dos anticorpos secundários.

Os anticorpos secundários são diluídos a 1/10000 para o anticorpo Rabbit anti-Mouse IgG HRP (W402 Promega) e a 1/10000 para o anticorpo Goat anti-Rabbit IgG HRP (W401 Promega) em solução de saturação, depois colocado sob agitação durante uma horas à temperatura ambiente.

Dois enxaguamentos de 30 minutos em solução de lavagem são feitos, depois um enxaguamento de 5 minutos ao H_2O é feito para eliminar o Tween 20 restante.

A solução de revelação é preparada volume por volume segundo a ficha técnica do Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus

(Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus Perkin ERlmer #NEL 104).

A membrana é colocada durante 1 minuto na solução de revelação esgotada, inserida entre dois transparentes, depois colocada no aparelho de medida para a leitura da luminescência e a quantificação do sinal. A leitura da luminescência é feita como aparelho FujiFilm (Ray Test).

O aparelho FUJI mede o sinal total de luminescência obtido (AU) para cada faixa selecionada. Depois ele subtrai o ruído de fundo (BG) proporcional ao tamanho da faixa selecionada (Área), ruído de fundo calculado a partir de uma faixade ruído de fundo específico, visando obter o sinal específico (AU-BG) paracada faixa. A faixa obtida na ausência de produto e em presença de 0,1% DMSO é considerada como 100% de sinal. O programa calcula a % de atividade específica (Ratio) obtida para cada faixa selecionada em função desse 100% de sinal. O cálculo da percentagem de inibição é feito para cada concentração, segundo a fórmula (100% - Razão).

2 experiências independentes permitem calcular a média das percentagens de inibição obtidos a uma concentração determinada para os produtos testados unicamente a uma concentração.

Se for o caso, a atividade dos produtos é traduzida em CI50 aproximada, obtida a partir de uma curva dose-resposta de diferentes concentrações testadas e representando a dose que dá 50% de inibição específica (CI50 absoluta). 2 experiências independentes permitem calculaqr a média das CI50s.

<u>Estudo da expressão de pAKT nas células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida pela técnica MSD Multi-spot Biomarker Detection de meso Scale Discovery (teste B):</u>

Esse teste é baseado na medida da expressão da proteína AKT fosforilada sobre a serina 473 (P-AKT-S473), na linhagem de carcinoma de próstata humana PC3, pela técnica baseada em imuno-teste sandwich que utiliza o kit MSD Multi-Spot Biomarker Detection de Meso Scale Discovery: kits phospho-Akt (Ser473) whole cell lysate (#K151CAD) ou phospho-Akt (Ser473)/ Total Akt whole cell lysate (#K151OOD). O anticorpo primário es-

pecífico de P-AKT-S473 (Kit #K151CAD) é coatado sobre um eletrodo em cada poço das placas 96 poços do kit MSD: após acréscimo de um lisado de proteínas em cada poço, a revelação do sinal é feito pela adição de um anticorpo secundário de detecção marcado com um composto eletroquimioluminescente. O procedimento seguido é aquele descrito no kit.

No primeiro dia, as células PC3 são inseminadas em placas 96 poços (TPP, #92096) à concentração de 35000 células/poços em 200 µl de meio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) contendo 10% de soro de bezerro fetal (SVF Gibco, #10500-056) e 1% Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024) e incubadas a 37°C, 5% CO2, durante uma noite.

No segundo dia, as células são incubadas em presença ou não dos produtos a testar durante uma a duas horas a 37°C em presença de 5% em CO2. As moléculas diluídas em dimetil sulfóxido (DMSO sigma #D2650), são acrescentados a partir de uma solução mãe concentrada 20 vezes, a percentagem final de DMSO sendo de 0,1%. As moléculas são testadas seja a uma única concentração inferior ou igual a 10 µM, seja a concentrações crescentes em uma faixa que pode se estender de menos de 1 nM a 10 µM.

Após essa incubação, as células são lisadas para o preparo das proteínas. Para isso, após aspiração do meio de cultura, 50 µl de tampão de lise Tris Lysis Buffer completo do kit MSD, contendo as soluções de inibidores de proteases e fosfatases são acrescentados nos poços e as células são lisadas durante 1H a 4°C sob agitação. Nesse estágio, as placas contendo os lisados podem ser congeladas a -20°C ou a -80°C.

Os poços das placas 96 poços do kit MSD são saturados durante uma hora à temperatura ambiente com a solução bloqueadora do kit MSD. Quatro lavagens são feitas com 150 µl de solução de lavagem Tris Wash Buffer do kit MSD. Os lisados preparados anteriormente são transferidos nas placas Multi-spot 96 poços do kit MSD e incubados durante uma hora à temperatura ambiente, sob agitação. Quatro lavagens são feitas com 150 µl de solução de lavagem Tris Wash Buffer do kit MSD. 25 µl da solução MSD sulfo-tag detection antibody são acrescentados nos poços e incubados durante uma hora à temperatura ambiente, sob agitação. Quatro lavagens são feitas

com 150 µl de solução de lavagem Tris Wash Buffer do kit MSD. 150 µl de tampão de revelação Read Buffer do kit MSD são acrescentados nos poços e as placas são lidas imediatamente sobre o instrumento S12400 de Meso Scale Discovery.

O aparelho mede um sinal para cada poço. Poços sem células e contendo o tampão de lise servem para determinar o ruído de fundo que será subtraído a todas as medidas (min). Os poços contendo células na ausência de produto e em presença de 0,1% DMSO são considerados como 100% de sinal (Max.). O cálculo da percentagem de inibição é feito para cada concentração de produto testado, conforme a seguinte fórmula: (1-((Teste-min)/(Max-min)))x100.

A atividade do produto é traduzida em CI_{50}, obtida a partir de uma curva dose-resposta de diferentes concentrações testadas e representando a dose que dá 50% de inibição específica (CI_{50} absoluta). 2 experiências independentes permitem calcular a média das CI_{50}.

Os resultados obtidos para os produtos em exemplos na parte experimental são dados na tabela de resultados farmacológicos a seguir:

Tabela de resultados farmacológicos

Exemplo	Teste A	Teste B
Exemplo 1	102	
Exemplo 2	321	
Exemplo 3	100	
Exemplo 4		145
Exemplo 5		51
Exemplo 6	23	
Exemplo 7		23
Exemplo 8	318	
Exemplo 9	727	
Exemplo 10	3498	
Exemplo 11	632	
Exemplo 12	737	
Exemplo 13		71

Exemplo 14	570	74
Exemplo 15	1420	
Exemplo 16	850	
Exemplo 17	1481	
Exemplo 18	23	
Exemplo 19		42
Exemplo 20	1314	
Exemplo 21	10000	
Exemplo 22	305	
Exemplo 23	39	
Exemplo 24		247
Exemplo 25		
Exemplo 26	2287	
Exemplo 27		71
Exemplo 28	171	
Exemplo 29	116	
Exemplo 30		1030
Exemplo 31		58
Exemplo 32	3635	
Exemplo 33	93	
Exemplo 34	609	
Exemplo 35	10000	
Exemplo 36	200	
Exemplo 37	10000	
Exemplo 38	480	
Exemplo 39	1763	
Exemplo 40	1494	
Exemplo 41	290	60
Exemplo 42	400	148
Exemplo 43	549	
Exemplo 44	308	

Exemplo 45	261	
Exemplo 46	2498	
Exemplo 47	346	
Exemplo 48	184	
Exemplo 49		146
Exemplo 50	6721	
Exemplo 51	133	
Exemplo 52	227	
Exemplo 53		66
Exemplo 54	807	67
Exemplo 55	10000	
Exemplo 56	137	
Exemplo 57	5865	
Exemplo 58	760	71
Exemplo 59	417	50
Exemplo 60		290
Exemplo 61		77
Exemplo 62	530	
Exemplo 63	6155	
Exemplo 64		10000
Exemplo 65	6460	
Exemplo 66		131
Exemplo 67	2207	
Exemplo 68	202	79
Exemplo 69	250	
Exemplo 70		195
Exemplo 71	5375	120
Exemplo 72		89
Exemplo 73	650	
Exemplo 74		10
Exemplo 75		69

Exemplo 76		77
Exemplo 77		698
Exemplo 78		129
Exemplo 79		20
Exemplo 80		94
Exemplo 81		1940
Exemplo 82		133
Exemplo 83		115
Exemplo 84		17
Exemplo 85		340
Exemplo 86		26
Exemplo 87		75
Exemplo 88		5
Exemplo 89		3
Exemplo 90		14
Exemplo 91		71
Exemplo 92		57
Exemplo 93		63
Exemplo 94		11
Exemplo 95		35
Exemplo 96		6
Exemplo 97		260
Exemplo 98		219
Exemplo 99		666
Exemplo 100		3
Exemplo 101		13
Exemplo 102		43
Exemplo 103		7
Exemplo 104		42
Exemplo 105		15
Exemplo 106		27

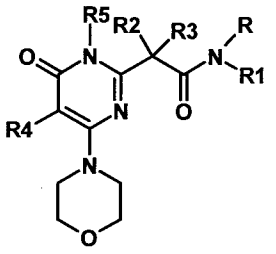
Exemplo 107		24
Exemplo 108		56
Exemplo 109		43
Exemplo 110		278
Exemplo 111		301
Exemplo 112		23
Exemplo 113		664
Exemplo 114		26
Exemplo 115		10
Exemplo 116		51
Exemplo 117		19
Exemplo 118		12
Exemplo 119		194
Exemplo 120		11
Exemplo 121		44
Exemplo 122		503
Exemplo 123		77
Exemplo 124		124
Exemplo 125		16
Exemplo 126		57
Exemplo 127		61
Exemplo 128		69
Exemplo 129		1000
Exemplo 130		70
Exemplo 131		41
Exemplo 132		533
Exemplo 133		174
Exemplo 134		124
Exemplo 135		1
Exemplo 136		26
Exemplo 137		68

Exemplo 138		35
Exemplo 139		3000
Exemplo 140		302
Exemplo 141		60
Exemplo 142		22
Exemplo 143		473
Exemplo 144		432
Exemplo 145		38
Exemplo 146		180
Exemplo 147		4
Exemplo 148		234
Exemplo 149		43
Exemplo 150		189
Exemplo 151		29
Exemplo 152		938
Exemplo 153		49
Exemplo 154		28

Testes A e B: CI_{50} (nM)

REIVINDICAÇÕES

1. Produto de fórmula (I):



na qual:

R1 representa um radical arila ou heteroarila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, CN, nitro, -COOH, -COOalq, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -CORy, -NRxCO2Rz, alcóxi, fenóxi, alquil tio, alquila, alquileno, alquinila, cicloalquila, O-cicloalquila, heterocicloalquila; arila e heteroarila;

esses últimos radicais alcóxi, fenóxi, alquil tio, alquila, alquileno, alquinila, heterocicloalquila, arila e heteroarila sendo eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alcóxi, NRvRw; heterocicloalquila ou heteroarila;

os radicais arila e heteroarila sendo, além disso, eventualmente substituídos por um ou vários radicais alquila e alcóxi eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogênio;

os radicais heterocicloalquila e heteroarila podendo, além disso, conter um radical oxo,

R representa um átomo de hidrogênio ou forma com R1 um ciclo com 5 ou 6 cadeias saturado ou parcialmente ou totalmente insaturado fundido com um resto de arila ou heteroarila e contendo eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, N, NH e Nalq, esse radical bicíclico sendo eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais CO-NH2, hidroxila, alquila e alcóxi; este radical alquila sendo ele próprio eventualmente substituído por um radical hidroxila, alcóxi, NH2, NHAlq ou

N(alq)2;

R2, **R3**, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio;

R4 representa um átomo de hidrogênio;

R5 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio;

NRxRy sendo tal que Rx representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Ry representa um átomo de hidrogênio, um radical cicloalquila ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os radicais hidroxila, alcóxi, NRvRw e heterocicloalquila; seja Rx e Ry formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados um radical cíclico contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

NRvRw sendo tal que Rv representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Rw representa um átomo de hidrogênio, um radical cicloalquila, CO2alq, ou um radical alquila eventualmente substituído por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os radicais hidroxila, alcóxi, heterocicloalquila; seja Rv e Rw formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados um radical cíclico contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

os radicais cíclicos que podem formar Rx e Ry ou Rv e Rw respectivamente com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio, os radicais alquila, hidroxila, oxo, alcóxi, NH2; NHalq e N(alq)2;

Rz representa os valores de Ry com exceção do hidrogênio;

Rx, Ry e Rz nos radicais –NRxCORy, -CORy e $NRxCO_2Rz$ sendo escolhidos dentre as significações indicadas acima para Rx, Ry e Rz;

todos os radicais alquila (alq), alcóxi e alquil tio acima sendo li-

neares ou ramificados e contendo de 1 a 6 átomos de carbono,

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

2. Produtos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, na qual:

R1 representa um radical fenila, piridina, tienila, benzoxazolila, benzofurila, indazolila, idolila, benzotienila, benzimidazol, benzoxazinila, tetra-hidroquinolila, eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais CN, nitro, -COOH, -COOalq, -NRxRy, alcóxi, alquila, alquilnila e cicloalquila;

Estes últimos radicais alcóxi, alquila e alquinila, sendo eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alcóxi, NRvRw; piperidila, pirrolidinila ou heteroarila;

os radicais fenila e heteroarila sendo, além disso, eventualmente substituídos por um ou vários radicais alquila e alcóxi;

R representa um átomo de hidrogênio ou forma com um ciclo benzoxazinila, di-hidroindolila, tetra-hidroisoquinolila, tetra-hidroquinolila, di-hidropirrolopiridila, esses ciclos sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais idênticos ou diferentes escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais CO-NH2, hidroxila, alquila e alcóxi;

este último radical sendo ele próprio eventualmente substituído por um radical hidroxila, alcóxi, NH2, NHAlq ou N(alq)2;

R2, **R3** idênticos ou diferentes, representando independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor ou um radical alquila;

R4 representa um átomo de hidrogênio;

R5 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila;

NRxRy sendo tal como Rx representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Ry representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila; seja Rx e Ry formam com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados

um radical cíclico contendo de 3 a 10 cadeias e eventualmente um ou vários outros hetero átomos escolhido(s) dentre O, S, NH e N-alquila, esse radical cíclico sendo eventualmente substituído;

NRvRw sendo tal como Rv representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila e Rw representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila;

todos os radicais alquila (alq) e alcóxi acima sendo lineares ou ramificados e contendo de 1 a 6 átomos de carbono,

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis, racêmicas, enantiômeras e diastereoisômeras, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

3. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, correspondendo às seguintes fórmulas:

1)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-fenilacetamida

2)-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

3) –N-(3-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

4) –N-[3-(dimetilamino) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

5) –N-(2,4-difluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

6) –N-(3,4-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

7)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(tio fen-3-il) acetamida

8) –N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

9) –N-(2-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

10) –N-(2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirmidin-2-il] acetamida

11) –N-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

12) –N-(2,3-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

13) –N-(3,5-difluorofluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

14) –N-(3-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

15) –N-(4-clorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

16) –N-(3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

17)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(trifluorometil) fenil] acetamida

18) –N-(3-bromofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

19) –N-[3-(2-metilpropanmetilpropan-2-il) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

20)-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

21) –ácido 3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoico

22)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan-2-il) fenil] acetamida

23) –N-(3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

24) –N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

25) –N-(1H-indazol-6-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

26) –N-(3-cianofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

27) –N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

28) –N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

29) –N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

30) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(piridin-3-il) acetamida

31) –N-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

32) –N-(3-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

33) –N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

34) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida

35) –N-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

36) –N-(3-ciclopropilciclopropilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

37) –N-(2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

38) –N-[3-(difluorofluorometóxidifluorometóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

39) –N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] propanamida

40) –N-(2,3-di metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

41) -N-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

42) –N-(1,3-benzoxazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

43) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(tri fluorometóxi) fenil] acetamida

44) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(propan -2- il óxi) fenil] acetamida

45) –N-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

46) –{2-[3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) fenil] etil} carbamato de 2-metilpropan-2-ila

47) –N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

48) –N-(3-etinilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

49) –N-[3-(ciclopentilóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

50) –N-(4-fluoro-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

51)-2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

52) –N-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

53)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,3,4-trifluorofenil) acetamida

54) –N-[4-fluoro-3-(trifluorometóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

55) –N-[3-(2-hidroxietóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

56) –N-(3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

57) -2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

58) –N-(3-etóxi fenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

59) –N-(2,4-di-fluoro-3-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

60) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida

61) –N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

62) -2-[2-(2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

63) –N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

64) –ácido 2-fluoro-5-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidro pirimidsin-2-il] acetil} amino) benzoico

65) –N-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

66) –N-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

67) –N-(4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

68) –N-(3-cloro-4- fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

69) –N-(3-bromofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

70) 2-[1-etil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(4-fluorofenil) acetamida

71) –N-(1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

72) –N-(4-fluorofenil)-3-metil-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] butanamida

73) –N-[4-fluoro 3-(metoximetil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

74) –N-(4-fluoro-3-iodofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

75) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-[3-(1,1,2,2-tetra fluoro etóxi) fenil] acetamida

76) –N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

77) -2,2-difluoro–N-(4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

78) –N-(3,4-difluorofenil)-2- [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

79) -2-[2-(2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

80) –N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

81) –N-[4-fluoro 3-(hidroximetil) fenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

82) –N-(3-ciclopropil fenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

83) –N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

84) –N-(1-benzofur-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

85) -2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-fenilacetamida

86) –N-(3-ciclopropil -4-fluorofenil)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

87) –N-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

88) -2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

89) -2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin 4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

90) –N-(3-etinil -4-fluorofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

91) -2-[2-(4-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

92) -2-[2-(4,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

93) –N-(4-fluoro-3-iodo- fenil)-2-(1-metil-4- morfolin-4-il -6-oxo-1,6-di-hidro–pirimidin-2-il)-acetamida

94) -2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

95) -2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

96) -2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

97) –N-[3-(difluoro metil)-4-fluorofenil]-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

98) -2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-(3,4,5-tri fluorofenil) acetamida

99) –N-(1-metil-1H-indol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

100) -2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

101) -2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

102) -2-[2-(4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

103) -2-[2-(5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4-ona

104) -2-[2-(4-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

105) –N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

106) -2-{2-[2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

107) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-{2-[2-(piperidin 1-il) etóxi] fenil} acetamida

108) –N-[2-(2-metoxietóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

109) -2-[2-(4-hidróxi -2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

110) -2-[2-(4-metóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

111) -2-[2-(3,4-di-hidro isoquinolin-2 (1H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

112) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]–N-{2-[2-(pirrolidin-1-il) etóxi] fenil} acetamida

113) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-[2-(piridin-3-il metóxi) fenil] acetamida

114)-3-metil-2-[2-(4-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

115) -2-(2-{3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

116) -2-[2-(4-bromo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

117) -2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

118) -2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

119) 3-metil-2-[2-(3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

120) -2-{2-[2-(metoximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

121) -2-[2-(4-etóxi-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

122) -1-{[4-(morfolin-4-il)-6-oxo -1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} -2,3-di-hidro-1H-indol-2-carboxamida

123) -3-metil-2-[2-(2-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

124) -2-[2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

125) -2-{2-[(3S)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil}-6-(mor-folin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

126) -2-{2-[(3R)-3-metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil}-6-(mor-folin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

127) -2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

128) -2-[2-(4,5-difluoro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

129) -2-[2-(1,3-di-hidro-2H-isso indol-2-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

130) –N-(1-benzotiofen-4-il)-2-[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

131) -2-[2-(5-cloro-3,4-di-hidroquinolin-1 (2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

132) -2-{2-[4-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

133) –N-[4-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

134) -2-[2-(5-cloro-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4-ona

135) -2-[2-(4-bromo 2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H- pirimidin-4-ona

136) 2-(2-{(3S)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

137) -2-(2-{(3R)-3-[(dimetilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil} -6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

138) –N-[4-fluoro-2-(2-metoxietóxi) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

139) –N-(1H-benzimidazol-4-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

140) –metil-2-hidróxi-3-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato

141) -2-[2-(4-metóxi-2,3-di-hidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il-3H- pirimidin-4-ona

142) –N-(3-bromo-2- hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

143) –N-(3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

144) –5-fluoro-2-({[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetil} amino) benzoato de metila

145) -2-(2-{3-[(dietilamino) metil]-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il} -2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

146) -2-[2-(2,3-di-hidro-1H-pirrolo [3,2-b] piridin-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

147) -2-[2-(5,6-difluoro-2,3-di-hidro–indol-1-il)-2-oxoetil]-6-morfolin-4-il -3H-pirimidin-4-ona

148) -2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il]-N-(1,2,3,4-tetra-hidro quinolin-8-il) acetamida

149) -2-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

150) –N-(2-hidróxi-3-metilfenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

151) –N-(2-hidróxi-3-nitrofenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

152) –N-(3-ciano -2-hidroxifenil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

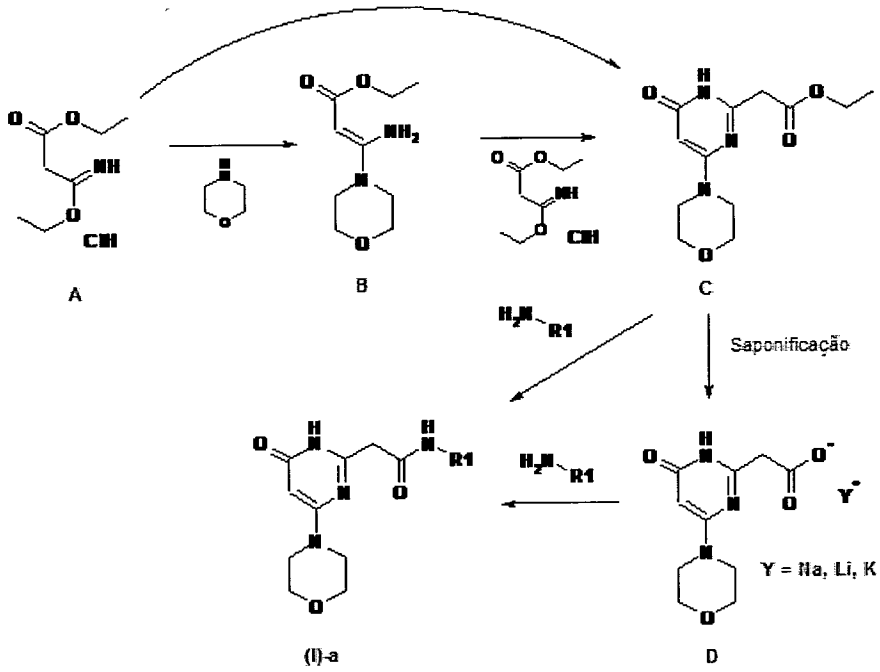
153) –N-[2-hidróxi-3-(trifluorometil) fenil]-2-[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-2-il] acetamida

154) -2-[2-(3,3-di metil-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il) pirimidin-4 (3H)-ona

assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicos desses produtos de fórmula (I).

4. Processo de preparo dos produtos de fórmula (I), tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, segundo o esquema 1A, tal como definido a seguir.

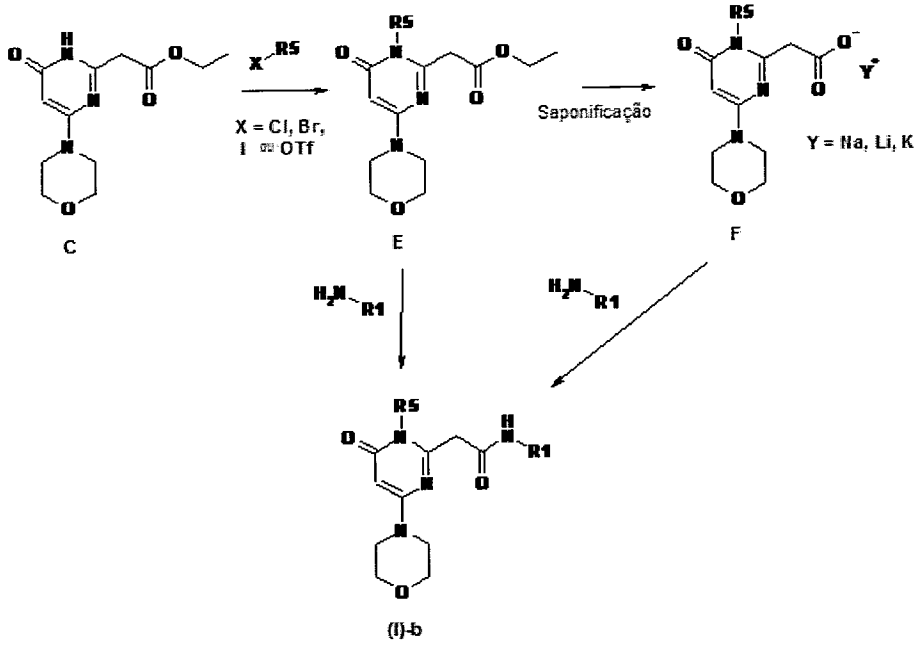
Esquema 1A:



no qual o substituinte R1 tem as significações indicadas em qualquer uma das reivindicações 1 ou 2.

5. Processo de preparo dos produtos de fórmula (I), tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, de acordo com o esquema 1B, tal como definido a seguir.

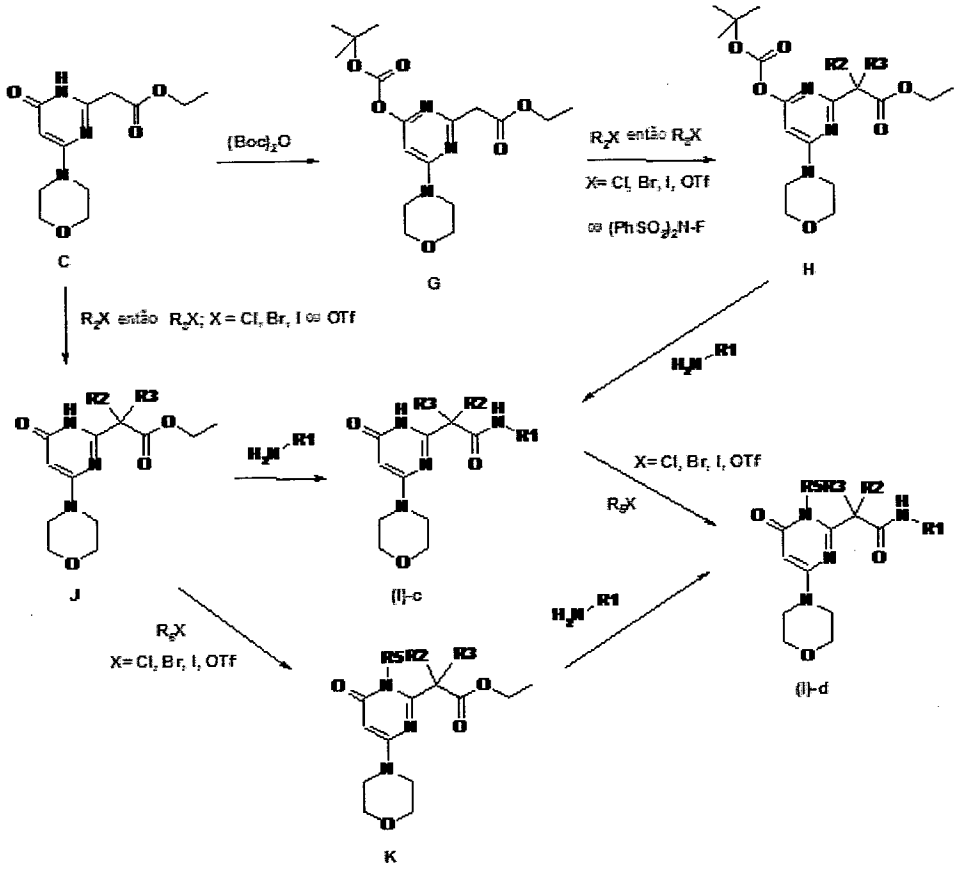
Esquema 1B:



no qual os substituintes R1 e R5 têm as significações indicadas em qualquer uma das reivindicações 1 ou 2.

6. Processo de preparo dos produtos de fórmula (I), tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, segundo o esquema 1C, tal como definido a seguir.

Esquema 1C:



no qual os substituintes R1, R2, R3 e R5 têm as significações indicadas em qualquer uma das reivindicações 1 ou 2.

Parei pag 2367. Título de medicamentos, os produtos de fórmula (I), tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, assim como os sais de adição de ácido minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I).

8. Título de medicamentos, os produtos de fórmula (I), tais como definidos na reivindicação 3, assim como os sais de adição de ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I).

9. Composições farmacêuticas contendo a título de princípio ativo pelo menos um dos produtos de fórmula (I), tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável desse produto ou um profármaco desse produto e um suporte farmaceuticamente aceitável.

10. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 3, para sua utilização para o tratamento de cânceres.

11. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para sua utilização para o tratamento de tumores sólidos ou líquidos.

12. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para sua utilização para o tratamento de cânceres resistentes a agentes citotóxicos.

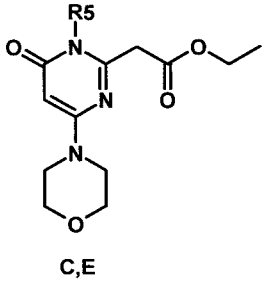
13. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para sua utilização para o tratamento de tumores primários e/ou metástases, em particular nos cânceres gástricos, hepáticos, renais, ovarianos, do cólon, da próstata, do endométrio, do pulmão (NSCLC e SCLC), os gliobastomas, os cânceres da tireoide, da bexiga, do seio, no melanoma, nos tumores hematopoiéticos linfoides ou mileloides, nos sarcomas, nos cânceres do cérebro, da laringe, do sistema linfático, cânceres dos ossos e do pâncreas, dos hamartomas.

14. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para sua utilização para a quimioterapia de cânceres.

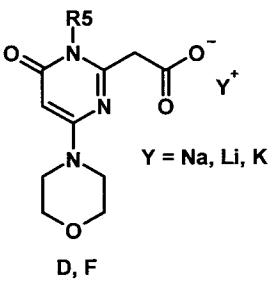
15. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para sua utilização para a quimioterapia de cânceres, sozinhos ou em associação.

16. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, como inibidores de fosforilação de AKT (PKB).

17. Título de produtos industriais novos, os intermediários de síntese de fórmulas C, D, E e F, de acordo com a reivindicação 4, acima e lembrados a seguir:



C,E



Y = Na, Li, K

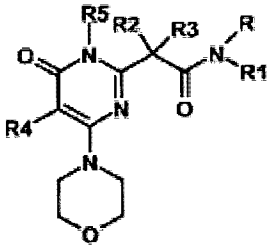
D, F

nas quais R5 tem a definição indicada em qualquer uma das reivindicações 1 e 2.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE (6-OXO-1,6-DI-HIDRO-PIRIMIDIN-2-IL)-AMIDA, O RESPECTIVO PREPARO E A RESPECTIVA UTILIZAÇÃO FARMACÊUTICA COMO INIBIDORES DE FOSFORILAÇÃO DE AKT (PKB)".COMO INIBIDORES DE FOSFORILAÇÃO DE AKT (PKB)".**

A presente invenção refere-se a presente invenção refere-se aos novos produtos de fórmula (I):



(I)

na qual **R1** representa um radical arila ou heteroarila eventualmente substituídos; R representa H ou forma com R1 um ciclo com 5 ou 6 cadeias fundido em um resto arila ou heteroarila contendo eventualmente um ou vários O, S, N, NH e Nalq, sendo eventualmente substituído; R2, R3 representam independentemente H, Hal ou alquila, eventualmente substituído por um ou vários Hal; R4 representa H; R5 representa um H ou alquila eventualmente substituída por um ou vários átomos de halogênio; esses produtos estando sob todas as formas isômeras e os sãos, a título de medicamentos notadamente como inibidores de fosforilação de AKT (PKB).