



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

(21) **PI0616186-3 A2**

(22) Data de Depósito: 21/09/2006

(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 239/42 2006.01
C07D 239/34 2006.01
C07D 239/38 2006.01
C07D 239/36 2006.01
C07D 403/04 2006.01
C07D 401/04 2006.01
C07D 403/12 2006.01
C07D 401/12 2006.01
A61K 31/505 2006.01
A61K 31/506 2006.01
A61P 19/10 2006.01
A61P 9/10 2006.01

(54) Título: **DERIVADO DE 4-FENIL-6-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 4-FENIL-6-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA**

(30) Prioridade Unionista: 23/09/2005 EP 05108810.2

(73) Titular(es): N.V. ORGANON

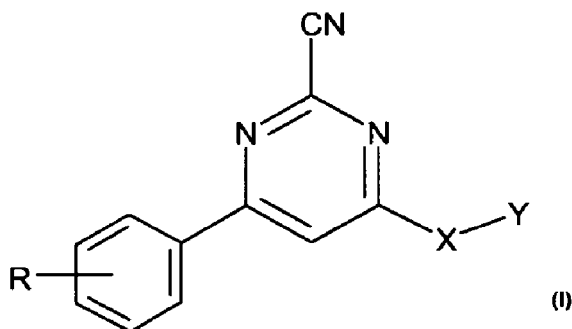
(72) Inventor(es): Jiaqiang Cai, Zoran Rankovic

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006066562 de 21/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039470 de 12/04/2007

(57) Resumo: DERIVADO DE 4-FENIL-6-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 4-FENIL-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA A invenção refere-se a derivados de 4-fenil-6-substituído- pirimidina-2-carbonitrila tendo a Fórmula (I) em que R representa 1 - 3 substituintes opcionais independentemente selecionados de (C₁-C₄)- alquila (opcionalmente substituída com um ou mais halogênios), (C₁-C₄)alquilóxi (opcionalmente substituído por um ou mais halogênios) e halogênio; X é NR₁, O ou S; R₁ é H ou (C₁-C₄)alquila, Y é (C₁-C₄)alquila, benzila ou (C₂-C₆)alquila substituída por um grupo selecionado de OH, (C₁-C₄)alquilóxi, NR₂R₃, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de O, S e NR₄ e um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros, compreendendo 1-4 átomos N; ou R₁ e Y formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S, NR₄ e NO; o anel sendo opcionalmente substituído por NR₂R₃ ou por 1 a 4 grupos (C₁-C₃)alquila; R₂ e R₃ formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S e NR₄; R₄ é H, (C₁-C₆)alquila, (C₃-6)cicloalquila, (C₃-6)cicloalquil (C₁- C₄)alquila, (C₁ -C₄)alquilóxi-(C₁ -C₄)alquila, benzila, amido-(C₁ -C₄)alquila, (C₁-C₆)alquiloxicarbonil (C₁-C₄)alquila ou carbóxi (C₁-C₄)alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, bem como ao uso destes derivados 4-fenil-6- substituído-pirimidina-2-carbonitrila, para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios relacionados com a catepsina K e catepsina S, p.ex., osteoporose, aterosclerose, inflamação e distúrbios imunes, tais como artrite reumatóide e dor crônica.



DERIVADO DE 4-FENIL-6-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 4-FENIL-6-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA”

5 A invenção refere-se a derivados de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, bem como ao uso destes derivados, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças relacionadas com a catepsina K, tais como osteoporose e aterosclerose.

10 As proteases cisteína representam uma classe de peptidases caracterizadas pela presença de um resíduo cisteína no sítio catalítico da enzima e estas proteases são associadas com a degradação e processamento normais das proteínas. Muitos distúrbios ou doenças patológicos são o resultado de atividade anormal das proteases cisteína, tais como super
15 expressão ou aumentada ativação. As catepsinas de cisteína, por exemplo, catepsina B, K, L, S, V, F são uma classe de enzimas lisossomais que estão implicadas em vários distúrbios, incluindo inflamação, artrite reumatóide, osteoartrite, osteoporose, tumores, doença coronária, aterosclerose, doenças autoimunes e doenças infecciosas.

20 A catepsina K tem fortes atividades colagenolíticas de elastase e gelatinase (Bromme et al., J. Biol. Chem, 271, 2126 - 2132, 1996) e é predominantemente expressa nos osteoclastos (Bromme e Okamoto, Biol. Chem. Hopp-Seyler, 376, 379 - 384, 1995). Ela cliva as proteínas chave da matriz óssea, incluindo colágeno tipo I e II (Kaffienah et al., Biochem. J. 331,
25 727 - 732, 1998), gelatina, osteopontina e osteonectina, e como tal está envolvida no metabolismo da matriz extracelular, necessário para crescimento e remodelagem óssea normal (Bossard et al., J. Biol. Chem. 271, 12517 - 12524, 1996). A inibição da catepsina K deve resultar na diminuição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Os inibidores da catepsina K

podem, portanto, representar novos agentes terapêuticos para o tratamento de estados doentes do homem, tais como osteoporose.

Sukhova et al (J. Clin. Invest. 102, 576 - 583, 1998) demonstraram em seguida que as células (macrófagos) que migram para as e acumulam-se dentro das placas ateroscleróticas humanas em desenvolvimento também sintetizam as potentes elastases Catepsina K e S. A degradação da matriz, particularmente no capuz fibroso de tais placas, é um processo crucial da desestabilização da lesão aterosclerótica. Assim, o metabolismo dos componentes da matriz extracelular colágeno e elastina, que confere integridade estrutural ao capuz fibroso da lesão, pode criticamente influenciar as manifestações clínicas da aterosclerose, tais como trombose da artéria coronária, como resultado da ruptura de uma placa aterosclerótica. A inibição das catepsinas K e/ou S, em sítios de placas tendentes à ruptura, pode assim representar um meio eficaz de evitar tais eventos.

Como a Catepsina K, a Catepsina S também tem potentes atividades elastolíticas (Arch. Biochem. Biophys., 299, 334 - 339, 1992; J. Biol. Chem., 267, 7258 - 7262, 1992) e collagenolíticas (Biochem. J., 256, 433 - 440, 1998). As artérias humanas adoentadas superexpressam tanto a catepsina K como S e exibem uma deficiência recíproca da cistatina C, o mais abundante inibidor endógeno das cisteína proteases (J. Clin. Invest. 102, 576 - 583, 1998; J. Clin. Invest. 104, 1191 - 1197, 1999). Sukhova et al (J. Clin. Invest. 111, 897 - 906, 2003) demonstraram que a deficiência da catepsina S reduz a aterosclerose em camundongos deficientes do receptor LDL. Bromme et al (Biochem. Biophys. Research Comm., 312, 1019 - 1024, 2003) também demonstraram que tanto a Catepsina K como S são capazes de degradar HDL3 e ApoA-1 livre de lipídeo in vitro. Isto indica ainda as catepsina K e S como alvo terapêutico para a aterosclerose.

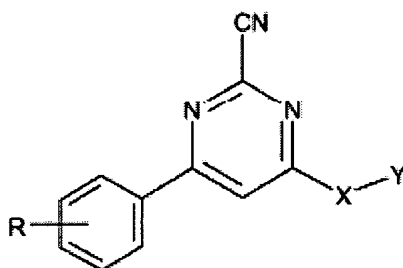
A catepsina S tem demonstrado ser uma enzima chave, envolvida no processamento constante de cadeia em células apresentadoras de

antígeno de humanos e camundongos (J. Clin. Invest. 110, 361 - 369, 2002). Este processamento de cadeia constante regula a função de MHC classe II e está associado com distúrbios autoimunes. Saegusa et al (J. Clin. Invest. 110, 361 - 369, 2002) demonstraram, em seguida, que a inibição da Catepsina S in vivo altera a apresentação do autoantígeno e o desenvolvimento de autoimunidade específica de órgão.

Foi descrito no WO 03/020287 (Novartis Pharma GMBH) que o mRNA para a catepsina é supra-regulado em modelos animais de dor crônica e que a administração de inibidores da catepsina S provoca uma reversão da hiperalgesia mecânica nestes animais.

Os derivados da 4-amino-pirimidina-2-carbonitrila foram descritos como inibidores das catepsinas K e/ou S no Pedido de Patente Internacional WO 03/020278 (Novartis Pharma GMBH), enquanto os derivados da 4-amino-pirimidina-2- carbonitrila estruturalmente relacionados foram recentemente descritos no WO04/000819 (ASTRAZENECA AB) como inibidores da Catepsina S. As pirrolo-pirimidinas foram igualmente descritas como inibidores da catepsina K e/ou S no WO 03/020721 (Novartis Pharma GMBH) e WO 04/000843 (ASTRAZENECA AB).

Verificou-se agora que os derivados da 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila, tendo a fórmula geral I



Fórmula I

em que

R representa 1-3 substituintes opcionais independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila (opcionalmente substituída por um ou mais halogênios), (C₁₋₄)alquilóxi (opcionalmente substituído por um ou mais

halogênios) e halogênio;

X é NR_1 , O ou S; R_1 é H ou (C_{1-4}) alquila;

Y é (C_{1-4}) alquila, benzila ou (C_{2-6}) alquila, substituída por um grupo selecionado de OH, (C_{1-4}) alquilóxi, NR_2R_3 , um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionado de O, S e NR_4 , e um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros, compreendendo 1-4 átomos N; ou R_1 e Y formam, junto com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 5 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S, NR_4 e NO; o anel sendo opcionalmente substituído por NR_2R_3 ou por 1 a 4 grupos (C_{1-3}) alquila; R_2 e R_3 são independentemente H ou (C_{1-4}) alquila; ou R_2 e R_3 formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S e NR_4 ;

R_4 é H, (C_{1-6}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila, (C_{3-6}) cicloalquil (C_{1-4}) alquila, (C_{1-4}) alquilóxi (C_{1-4}) alquila, benzila, amido (C_{1-4}) alquila, (C_{1-6}) alquiloxycarbonil (C_{1-4}) alquila ou carbóxi (C_{1-4}) alquila; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, são inibidores da catepsina K e catepsina S e podem, portanto, ser usados para a preparação de um medicamento para o tratamento dos distúrbios relacionados com a catepsina K e catepsina S, por exemplo, aterosclerose, doenças ósseas tais como osteoporose, distúrbios da inflamação e imunes, tais como artrite reumatóide e esclerose múltipla, e dor crônica tal como dor neuropática. A expressão (C_{1-6}) alquila, como usada na definição da fórmula I, significa um grupo alquila ramificado ou não ramificado, tendo 1 - 6 átomos de carbono, como hexila, pentila, 3-metil-butila, butila, isobutila, butila terciária, propila, isopropila, etila e metila. A expressão (C_{1-4}) alquila significa um grupo alquila ramificado ou não-ramificado tendo 1-4 átomos de carbono, como butila, isobutila, butila terciária, propila, isopropila, etila e metila. A expressão

(C₂₋₆)alquila, como usada na definição de Y de fórmula I, igualmente significa um grupo alquila ramificado ou não-ramificado tendo 2-6 átomos de carbono, como hexila, pentila, 3-metil-butila, butila, isobutila, butila terciária, propila, isopropila e etila. A expressão (C₃₋₆)cicloalquila significa um grupo
5 cicloalquila tendo 3-6 átomos de carbono, tal como cicloexila, ciclopentila, ciclobutila e ciclopropila.

Na definição de fórmula I R₂ e R₃ podem formar, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, tal como uma azetidina, um pirrolidina, uma piperidina, ou um anel
10 1 H-azepina. Tais anéis podem conter 1 ou mais heteroátomos adicionais, selecionados de O, S ou NR₅ para formar anéis tais como um anel morfolina, tiomorfolina, hexaídrido-1,4-oxazepina, piperazina, homo-piperazina, imidazolidina ou tetraidrotiazol.

A expressão anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros
15 compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de O, S e NR₄, como usado na definição de Y, é exemplificado por anéis tais como morfolin-4-ila, piperazin-4-ila, pirrolidin-1-ila e piperidin-1-ila. A expressão grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1-4 átomos N, como usada na definição de Y de fórmula I, é exemplificada por anéis tais como
20 piridila, pirrolila, imidazolila, pirazinila e tetrazol-5-ila.

Na definição de fórmula I R₁ e Y podem formar, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico de 5 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S, NR₄ e NO. Exemplos de tais anéis são piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, 4-oxo-
25 piperazin-1-ila e diazepam-1-ila.

A expressão halogênio significa F, Cl, Br, ou I. Quando halogênio for um substituinte do grupo alquila, F é preferido. Um grupo alquila substituído por halogênio preferido é trifluorometila.

Preferidos na invenção são aqueles derivados de 4-fenil-6-

substituído-pirimidina-2-carbonitrila de acordo com a fórmula I em que R representa um substituinte trifluorometila na posição meta do grupo 4-fenila.

Mais preferidos são os compostos em que X é NR₁.

Derivados de 4-fenil-6-substituído pirimidina-2-carbonitrila

5 especialmente preferidos da invenção são:

- 4-(piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 10 - 4-[1,4]diazepan-1-il-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-6-(3-trifluorometilfenil)-
- 15 pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-metóxi-3-trifluorometilfenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 20 - 4-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometilfenil)-
- 25 pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-[4-(2-carbóxi-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;

- 4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-
pirimidina-2-carbonitrila;

- 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-
pirimidina-2-carbonitrila;-

5 - 4-(carboximetil-amino)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-
2-carbonitrila;

- 4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-
2-carbonitrila;

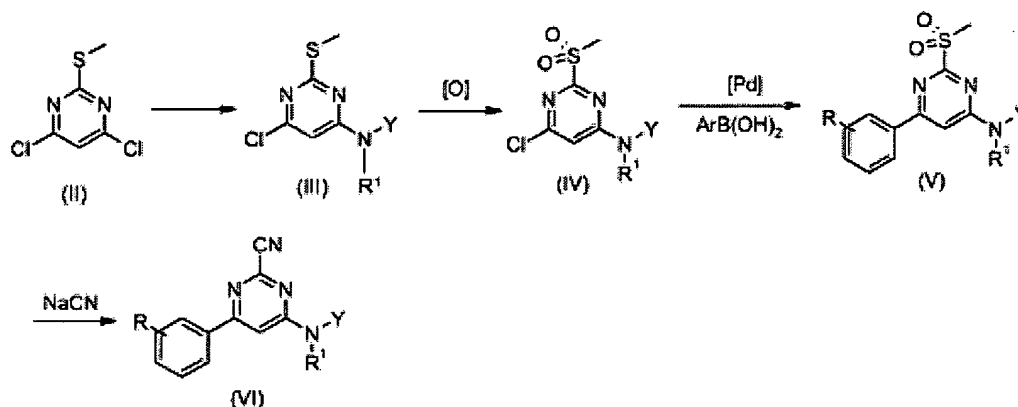
- 4-(2-dietilamino-etóxi)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-
10 2-carbonitrila.

A invenção fornece em um outro aspecto composições
farmacêuticas compreendendo um derivado de 4-fenil-6-substituído-
pirimidina-2-carbonitrila tendo fórmula geral I, ou um sal farmaceuticamente
aceitável do mesmo, em mistura com auxiliares farmaceuticamente aceitáveis.

15 Os derivados de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila
de fórmula geral I podem ser preparados pelo uso de métodos conhecidos na
técnica de química orgânica em geral. Por exemplo, compostos de fórmula
geral I em que X representa NR_1 , e R_1 , R e Y têm o significado como
anteriormente definido, podem ser preparados como representado no
20 Esquema 1. A reação de 2-metilsulfanil-4,6-dicloropirimidina (II) com uma
amina de fórmula $\text{R}_1\text{-NH-Y}$, em que quaisquer outros grupos funcionais
presentes em Y podem conter um apropriado grupo de proteção, fornece
compostos com a fórmula geral (III). A oxidação de um sulfeto de fórmula
(III) com um reagente de oxidação, por exemplo, $\text{OXONE}^{\text{®}}$, ácido
25 metacloroperoxibenzóico (MCPBA), peróxido de hidrogênio, NaIO_4 , em um
solvente adequado, por exemplo, diclorometano, metanol, acetonitrila ou água
ou em uma mistura destes solventes, produz uma sulfona de fórmula (IV).
Paládio ou outro acoplamento cruzado catalisado por metal de transição de
uma sulfona de fórmula (IV) com um ácido aril borônico ou outro reagente

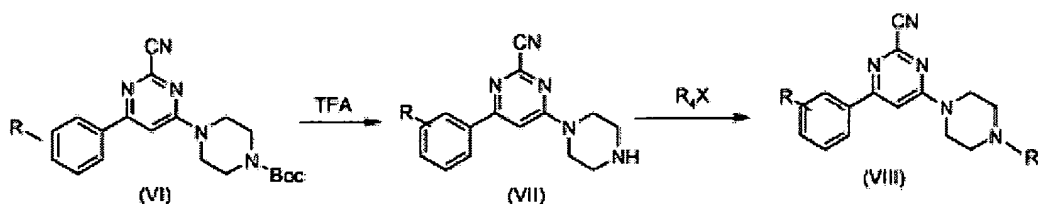
metálico de arila, propicia um derivado biarila de fórmula (V), que, na substituição do componente sulfonila de (V) com cianeto, por exemplo, cianeto de sódio e subsequente remoção de qualquer grupo de proteção, fornece um derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila de fórmula geral (VI).

Esquema 1



Os compostos de fórmula (VI) podem também representar compostos intermediários de que outros compostos da invenção podem ser preparados. Um seu exemplo é representado no Esquema 2, em que os compostos de fórmula (VI), em que R_1 e Y formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel piperazina, protegido por um grupo butiloxicarbonila (Boc), são desprotegidos pelos compostos de fórmula (VII), que, na alquilação-N com um haleto de alquila de fórmula R_4 -X, em que R_4 tem o significado anteriormente definido e X é halogênio, na presença de um base, por exemplo, DIPEA, K_2CO_3 em um solvente adequado, por exemplo, acetonitrila ou dimetilformamida, fornecem compostos com a fórmula geral (VIII).

Esquema 2



Alternativamente, o composto de fórmula (VIII) podem ser

preparado de compostos de fórmula (VII) por aminação redutiva, empregando-se um aldeído e um agente redutor, tal como cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio ou um agente redutor ligado por resina (Esquema 3).

Esquema 3

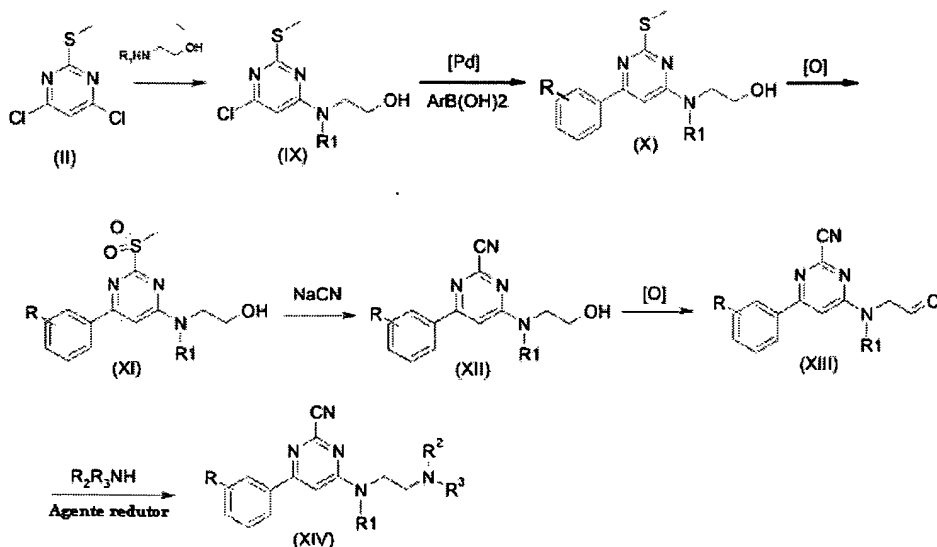


5 Em outro método, como representado no Esquema 4, a substituição de 2-metilsulfanil-4,6-dicloropirimidina por uma hidroxietilamina fornece compostos de fórmula (IX), que podem ser convertidos empregando-se uma reação de acoplamento Suzuki com um ácido borônico em derivados de biarila de fórmula (X). A oxidação do grupo sulfeto

10 em (X) produz sulfonas de fórmula (XI) como produto. A subsequente cianação da sulfona como descrito no Esquema 1 produz uma nitrila de fórmula (XII). A oxidação do álcool primário nos compostos de fórmula (XII), pelo uso de Dess-Martin ou outros reagentes, fornece um aldeído de fórmula (XIII). A aminação redutiva de (XIII) com uma amina primária ou secundária de

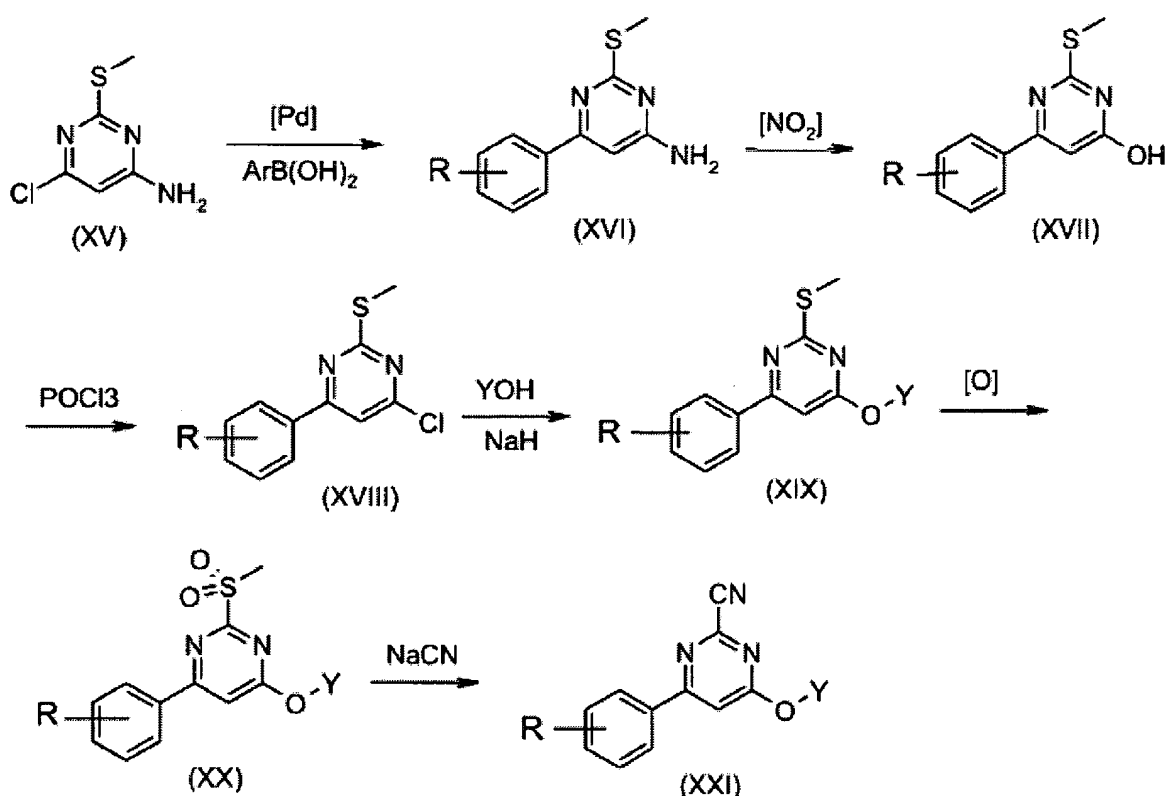
15 fórmula HNR_2R_3 e o uso de triacetoxiboroidreto de sódio ou outro reagente redutor fornece compostos de fórmula (XIV) como outros compostos da invenção.

Esquema 4



Em ainda outro método como representado no Esquema 5, partindo-se de 4-amino-2-metilsulfanil-6-cloropiridina (XV), Suzuki ou outro tipo de reação de acoplamento cruzado catalisado por metal de transição gera um derivado de biarila de fórmula (XVI), cujo grupo 6-amino pode ser
 5 convertido em uma hidroxila através da diazotização, para produzir um composto de fórmula (XVII), que, no tratamento com POCl_3 , fornece um derivado de 4-cloro-pirimidina de fórmula (XVIII). A subsequente reação de acoplamento de (XVIII) com um álcool, utilizando-se hidreto de sódio como uma base, produz compostos de fórmula (XIX) como o produto. A oxidação
 10 do sulfeto em sulfona (XX) e subsequente cianação da sulfona, resulta em mais derivados de 2-cianopirimidina (XXI) de acordo com a presente invenção.

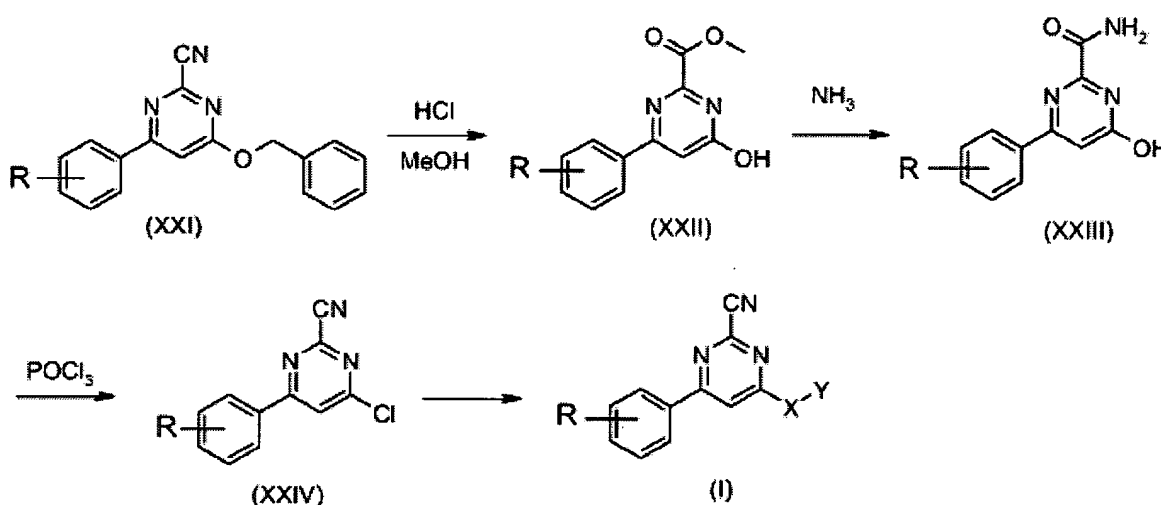
Esquema 5



Em outro método, os compostos de fórmula geral (I) podem
 15 ser sintetizados de acordo com o Esquema 6. O tratamento de um composto de fórmula (XXI) com ácido clorídrico em metanol em temperatura de refluxo

converte o componente nitrila em um metil éster com concomitante remoção do grupo benzila, para fornecer compostos de fórmula (XXII). A aminólise e subsequente tratamento com POCl_3 produz os derivados de 6-cloreto de fórmula (XXIV) como intermediários chave, de que os compostos da presente invenção de fórmula geral I são obtidos por reação com nucleófilos de fórmula geral H-X-Y , em que X e Y têm os significados como anteriormente definidos.

Esquema 6



Na preparação de um derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila de fórmula geral I, em que Y contém um átomo de nitrogênio de amina básica (na forma de NR_2R_3 ou NR_4), tal nitrogênio deve ser temporariamente protegido, tal como, por exemplo, pelo grupo de proteção t-butiloxicarbonila (Boc) instável em ácido. Outros grupos de proteção adequados, para grupos funcionais que devem ser temporariamente protegidos durante as sínteses, são conhecidos na técnica, por exemplo, por Wuts, P. G. M. e Greene, T.W.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, Wiley, New York, 1999.

Os compostos da presente invenção, que podem ser na forma de uma base livre, podem ser isolados da mistura de reação na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Os sais farmacologicamente aceitáveis podem também ser obtidos tratando-se a base livre de fórmula I com um ácido

orgânico ou inorgânico, tal como mas não limitado a cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, iodeto de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malônico, ácido metanossulfônico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico e ácido ascórbico.

Os compostos da presente invenção podem existir em formas solvatadas, bem como não solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes a formas não solvatadas e são destinadas a serem abrangidas dentro do escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção podem existir como formas amorfas, porém também múltiplas formas cristalinas podem ser possíveis. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos contemplados pela presente invenção e pretende-se que se situem dentro do escopo desta invenção.

Os derivados de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila da invenção e seus sais podem conter um centro de quiralidade em uma ou mais das cadeias laterais R, R₁ e Y e podem, portanto, ser obtidos como um enantiômero puro, ou como uma mistura de enantiômeros, ou como uma mistura contendo diastereômeros. Métodos para síntese assimétrica, por meio dos quais estereoisômeros puros são obtidos, são bem conhecidos na técnica, por exemplo, síntese com indução quiral ou partida por intermediários quirais, conversões enzimáticas enanciosseletivas, separação de estereoisômeros ou enantiômeros empregando-se cromatografia em meios quirais. Tais métodos são, por exemplo, descritos em Chirality in Industry (editado por A.N. Collins, G.N. Sheldrake e J. Crosby, 1992; John Wiley).

Os compostos da presente invenção foram constatados serem inibidores das catepsinas K e S humanas e podem, portanto, em um outro aspecto da invenção, ser usados em terapia e especialmente para a preparação de um medicamento para o tratamento das osteoporose, aterosclerose e distúrbios relacionados dependentes da Catepsina K e Catepsina S, por

exemplo, inflamação e distúrbios imunes, tais como artrite reumatóide, dor crônica tal como dor neuropática e outros distúrbios relacionados com a reabsorção óssea anormal, tais como doença de Paget, osteoartrite, câncer ósseo osteolítico e doença óssea metastática.

5 Os compostos da presente invenção podem ser administrados entérica ou parentericamente e para humanos preferivelmente em uma dosagem diária de 0,001 – 100 mg por kg de % peso corporal, preferivelmente 0,01 –10 mg por kg de peso corporal. Misturados com auxiliares farmacêuticamente adequados, por exemplo, como descrito na
10 referência padrão, Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (20a. ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, vide especialmente a Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), os compostos podem ser comprimidos em unidades de dosagem sólidas, tais como pílulas, tabletes, ou ser processados em cápsulas ou supositórios. Por meio de líquidos farmacêuticamente
15 adequados, os compostos podem também ser aplicados na forma de uma solução, suspensão, emulsão por exemplo, para uso como uma preparação para injeção, ou como um spray, p.ex., para uso como um spray nasal. Para produzir unidades de dosagem, por exemplo, tabletes, o uso de aditivos convencionais, tais como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos e
20 similares, é contemplado. Em geral, qualquer aditivo farmacêuticamente aceitável, que não interfira com a função dos compostos ativos, pode ser usado.

Veículos adequados com que as composições podem ser administradas incluem derivados de lactose, amido, celulose e similares ou
25 suas misturas, usados em quantidades adequadas.

A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos.

Métodos

Procedimentos Químicos Gerais. Todos os reagentes foram comprados de fontes comerciais comuns ou sintetizados de acordo com os

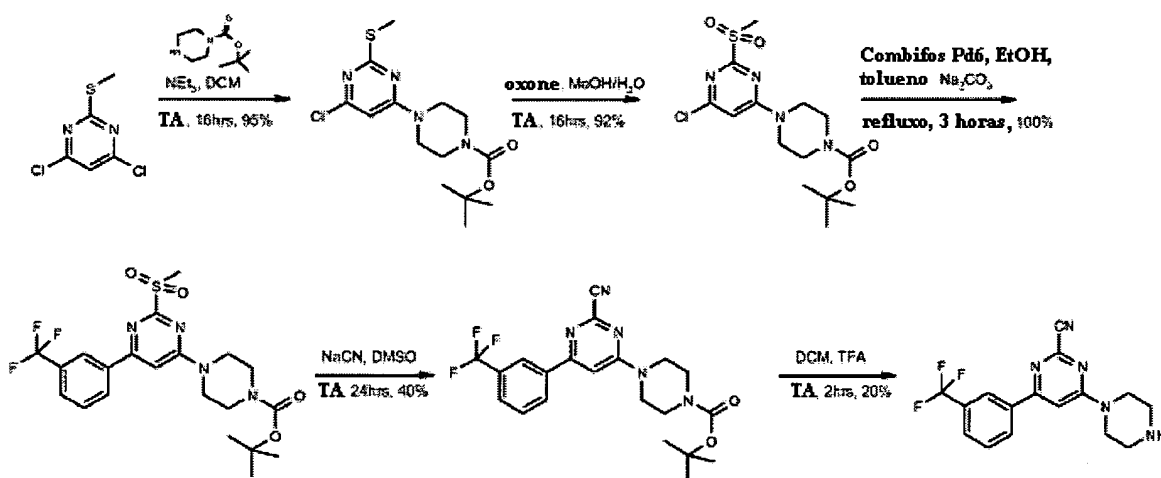
procedimentos da literatura, empregando-se fontes comerciais. As RMN
protônicas (^1H -RMN) foram obtidas em um espectrômetro Bruker DPX 400 e
são referenciadas com tetrametilsilano (TMS) interno. Os espectros de massa
foram registrados em um LCMS Shimadzu LC-8A (HPLC) PE Sciex Apl
150EX LCMS. Análise LCMS de fase reversa analítica foi realizada em
coluna LUNA C18 (5 μ ; 30 x 4,6 mm) sob condições gradientes (90% água /
0,1% ácido fórmico a 90% de acetonitrila / 0,1% ácido fórmico) em uma taxa
de fluxo de 4 ml/min.

Abreviações

10 Ácido metacloroperoxibenzóico (MCPBA), dimetilformamida
(DMF), N-metilpirrolidinona (NMP), diclorometano (DCM), dimetilsulfóxido
(DMSO), tetraidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), cromatografia
líquida de elevada pressão (HPLC), diisopropiletilamina (DIPEA),
triethylamina (TEA), amplo (br), singlete (s), duplete (d), tripleto (t), ácido
15 trifluoroacético (TFA), terc-butiloxycarbonila (Boc), 1-(3-
dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl (EDCI), 1-hidróxi-benzotriazol
(HOBt), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidilóxi (TEMPO).

Exemplo 1:

4-(Piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila



20 A: terc-butil éster do ácido 4-(6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-
piperazina-1-carboxílico

4,6-Dicloro-2-metilsulfanilpirimidina (10 g) foi dissolvido em diclorometano (200 ml) e trietilamina (20.6 g) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente e terc-butil éster do ácido piperazina-1-carboxílico (9,54 g) foi adicionado porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com água (200 ml) em seguida salmoura (100 ml). A camada orgânica foi secada (MgSO_4) em seguida evaporada sob pressão reduzida para propiciar terc-butil éster do ácido 4-(6-cloro-2-metil-sulfanil-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (17,9 g) como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,11 (s, 1 H), 3,58 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

B: terc-butil éster do ácido 4-(6-cloro-2-metanossulfonil-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico

Em uma solução agitada de terc-butil éster do ácido 4-(6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (1 g) em uma mistura 10:1 de metanol e água (25 ml) foi adicionado oxone[®] (peroximonossulfato de potássio; 4,1 g). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Após diluir com água (100 ml), o produto foi extraído em acetato de etila (100 ml x 3) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secados sobre MgSO_4 e concentrados in vacuo para fornecer terc-butil éster do ácido 4-(6-cloro-2-metanossulfonil-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico como um sólido branco (1,01g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,60 (s, 1 H), 3,63-3,85 (br s, 4H), 3,54-3,59 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); MS m/z 377,4 (M+1), 100%.

C: terc-butil éster do ácido 4-[2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometilfenil) -pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico

Em uma solução agitando de terc-butil éster do ácido 4-(6-cloro-2-metanossulfonil-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (500 mg) em uma mistura de etanol e tolueno (10 ml) foi adicionado ácido 3-(trifluorometil)fenilborônico (277 mg), carbonato de sódio (422 mg), água

(500 µl) e mistura catalisadora de CombiPhos-Pd6 (30,5 mg). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo por 3 horas antes de ser filtrada através de celite e concentrada in vacuo para fornecer terc-butil éster do ácido 4-[2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico como um óleo amarelo (720 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,24 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,83 (br s, 4H), 3,59-3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). MS m/z 487,4 (M+1), 100%.

D: 4-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

Em uma solução agitando de terc-butil éster do ácido 4-[2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (720 mg) em dimetil sulfóxido (17 ml) foi adicionado cianeto de sódio (72,5 mg). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 24 h. Após diluição com acetato de etila (100 ml), em seguida lavada com água (4 x 50 ml), salmoura (50 ml), secada sobre MgSO₄ e concentrada in vacuo. O sólido residual foi colocado em coluna sobre gel de sílica, empregando-se heptano e acetato de etila (2:1) como eluente para fornecer um sólido branco (230 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,21 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,78 (br s, 4H), 3,59 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). MS m/z: 434,3 (M+1), 100%.

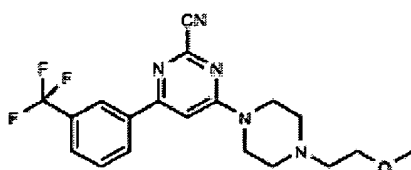
E: Sal do ácido 4-(piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila trifluoroacético

Em uma solução agitando de 4-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (50 mg) em diclorometano (1 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (250 µl). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e o resíduo foi dissolvido em acetonitrila e

purificado empregando-se a HPLC-prep para fornecer o composto do título sal do ácido trifluoroacético, como um sólido branco (6 mg).

^1H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 4,10-4,13 (m, 4H), 3,36-3,39 (m, 4H). MS m/z: 334,0 (M+1), 100%.

Exemplo 2a: 4-[4-(2-Metóxi-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



Em uma solução agitando de sal do ácido trifluoroacético de 4-(piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila (Exemplo 1; 100 mg) e diisopropil etilamina (78 μl) in acetonitrila (3 ml) foi adicionado 2-bromoetil-metiléter (31 μl). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 h, seguido por aquecimento a 45 $^{\circ}\text{C}$ por 24 h. Isocianato ligado a polímero (1 mmol/g, 300 mg) foi então adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 72 h antes de filtrar e concentrar in vacuo. O resíduo foi dissolvido em dimetilsulfóxido e purificado empregando-se HPLC-prep. para fornecer sal do ácido trifluoroacético de 4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila como um sólido branco (8 mg). ^1H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 3,77 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,10-3,75 (m, 8H). MS m/z: 392,3 (M+1), 100%.

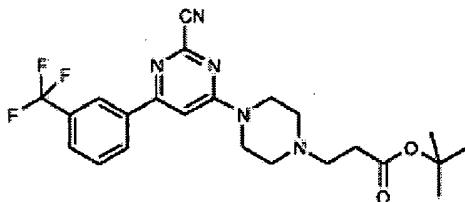
O seguinte composto foi sintetizado utilizando-se o mesmo procedimento.

2b: 4-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila ^1H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 3,98 (s, 2H), 3,20-3,65 (m, 8H). MS m/z 391,5 (M+1), 100%.

Exemplo 3: 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

Em uma solução de sal do ácido trifluoroacético de 4-(piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila (Exemplo 1; 50 mg) em acetonitrila (1 ml) foi adicionada diisopropil etilamina (39 µl) e 2-bromopropano (15,5 µl). A solução resultante foi submetida a aquecimento por microondas a 150 °C por 5 min. Iodeto de sódio (2 mg) foi adicionado e a mistura de reação foi submetida a mais aquecimento a 180 °C por 30 min. A mistura de reação foi concentrada in vacuo e o resíduo foi dissolvido em metanol e purificado empregando-se HPLC prep. para fornecer sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (10 mg). ¹H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,18-3,60 (br s, 8H), 1,42 (d, 6H). MS m/z 376,5 (M+1), 100%.

Exemplo 4: 4-[4-(2-terc-butiloxycarboniletil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometil-fenil)pirimidina-2-carbonitrila

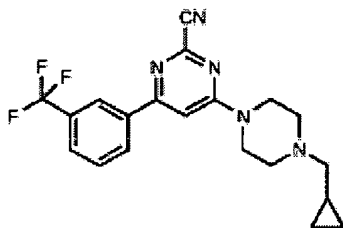


sal do ácido trifluoroacético de 4-(Piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila (112 mg), terc-butil acrilato (49 µl), diisopropil etilamina (59 µl) e dimetilformamida (0,2 ml) foram combinados e agitados a 45 °C por 16 h. Após adicionar metanol, o produto foi purificado utilizando-se HPLC-prep. para gerar sal do ácido trifluoroacético de 4-[4-(2-terc-butoxycarbonil-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila como um sólido branco (30 mg). ¹H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 3,8-4,3 (m, 4H), 3,41-3,58 (m, 6H), 2,85 (t, 2H), 1,50 (s, 9H). MS m/z: 462,3 (M+1), 100%

Exemplo 5: sal do ácido trifluoroacético de 4-[4-(2-carbóxi-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

Em uma solução agitando do composto do Exemplo 4 (22 mg) em diclorometano (2 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 ml). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h antes de concentrar in vacuo. O resíduo foi então purificado utilizando-se HPLC preparativa para fornecer sal do ácido trifluoroacético de 4-[4-(2-carbóxi-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila como um sólido branco (8,5 mg). ^1H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 4,0-4,21 (br s, 4H), 3,42-3,55 (br m, 6H), 2,87-2,93 (t, 2H). MS m/z: 406,5 (M+1), 100%.

Exemplo 6: sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-ciclopropil metil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

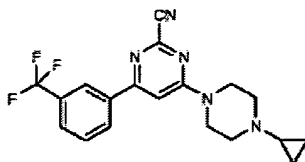


Em uma solução agitando de sal do ácido trifluoroacético de 4-(piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila (67 mg) em metanol (2 ml) foi adicionado ciclopropano carboxaldeído (13 μl), ácido acético (0,5 ml) e cianoboroidreto ligado a resina (1 mmol/g, 89 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo. O resíduo foi dissolvido em metanol e purificado utilizando-se HPLC-prep. para fornecer sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila como um sólido branco (10 mg).

^1H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 3,1-4,0 (br s, 8H), 3,14 (t, 2H), 1,18 (m, 1 H), 0,83 (m, 2H), 0,48 (m, 2H). MS m/z: 388,3 (M+1), 100%.

Os seguintes compostos foram também sintetizados utilizando-se o mesmo procedimento.

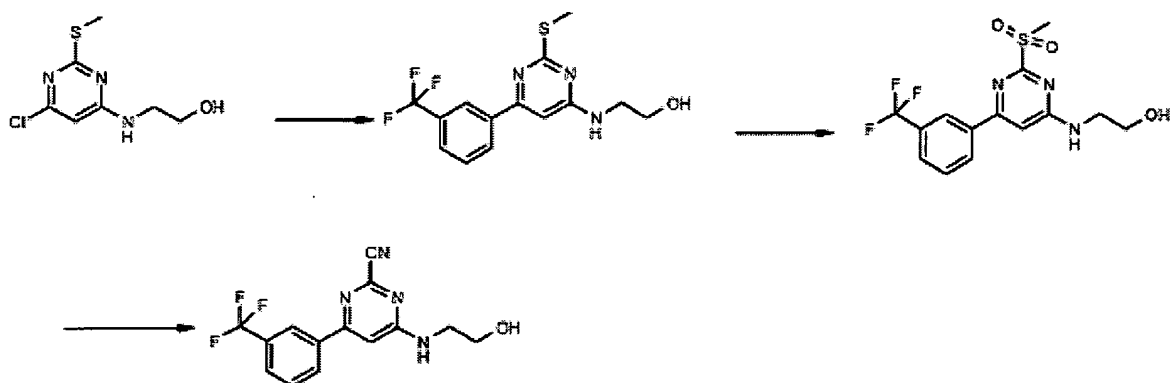
Exemplo 8: sal do ácido clorídrico de 4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



5 Em uma solução agitando de 4-(piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila (100 mg) em metanol (2ml) foram adicionados (1-etoxiciclopropóxi)trimetil-silano (360 μ l), ácido acético (173 μ l) e cianoboroidreto de sódio (85 mg). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo por 2 h. A mistura foi diluída com diclorometano (20 ml) e lavada com água (3 x 20 ml) e salmoura (20 ml), secada através de MgSO_4 e concentrada in vacuo para fornecer um sólido amarelo, que foi colocado em
10 coluna de gel de sílica empregando-se heptano e acetato de etila, para fornecer 85 mg de 4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila. Sal de ácido clorídrico (1:1) foi preparado por
15 tratamento com HCl em éter (1 M) como um sólido branco.

^1H RMN (MeOD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 3,50-3,68 (m, 8H) 1,31 (t, 1 H), 1,08-1,12 (br s, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H). MS m/z 374,3 ($\text{M}+1$), 100%.

20 **Exemplo 9:** 4-(2-hidroxietilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



A: 2-(6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il-amino)-etanol

Na solução de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina (9,75 g) em metanol (150 ml) foram adicionados aminoetanol (3,1 g) e trietilamina (7,5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 20 h. Após remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em isopropanol (15 ml) e éter (30 ml) foi então adicionado. O produto foi coletado por filtração.

^1H RMN (MeOD): δ 6,15 (s, 1 H), 3,69 (t, 2H), 3,50 (br, 2H).

B: 2-[2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etanol

Na mistura de 2-(6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il-amino)-etanol (404 mg), ácido 3-(trifluorometil)fenil borônico (384 mg) e carbonato de sódio (585 mg) em tolueno (12 ml) com algumas gotas de DME e etanol, foi adicionado Pd (PPh₃)₄ (106 mg). A suspensão resultante foi submetida to aquecimento por microondas a 150 °C por 20 min. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada celite, lavada com acetato de etila e concentrada in vacuo. A goma marrom residual foi colocada em coluna de grupo substituinte empregando-se heptano e acetato de etila (1: 1) como eluente. O produto obtido foi dissolvido em tetraidrofurano e agitado com 3-amino-1,2-propanodiol em temperatura ambiente por 30 min em seguida diluído com acetato de etila (40 ml) e lavado com ácido clorídrico 1 M (2 x 100 ml), salmoura (40 ml), secado através de MgSO₄ e concentrado in vacuo para fornecer 200 mg de 2-[2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etanol como uma goma marrom. A camada aquosa ácida remanescente foi lentamente neutralizada e o precipitado branco resultante foi filtrado e secado. Isto gerou 2-[2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etanol como um sólido branco (450 mg).

^1H RMN (MeOD): δ 8,28 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 3,75 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).

C: 2-[2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-

etanol

Em uma suspensão agitando de 2-[2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etanol (450 mg) em uma mistura de acetonitrila/água 10:1 (11 ml) foi adicionado oxone (1,93g). A suspensão
 5 resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4,5 h. Após diluir com acetato de etila (100 ml), lavada com água (100 ml), salmoura (50 ml), secada através de MgSO_4 e concentrada in vacuo para fornecer o composto do título como uma goma amarela (493 mg).

^1H RMN (MeOD): δ 8,31 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H),
 10 7,69 (t, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 3,76 (t, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

D: 4-(2-hidroxietilamino)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila

Em uma solução agitando de 2-[2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etanol (493 mg) em dimetil sulfóxido (15 ml) foi adicionado cianeto de sódio (100 mg). A solução
 15 resultante foi agitada em temperatura ambiente por 72 h. Após diluir com acetato de etila (100 ml) e lavada com água (100 ml), salmoura (100 ml), secada através de MgSO_4 e concentrada in vacuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo pálido (380 mg).

^1H RMN (MeOD): δ 8,30 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H),
 20 7,71 (t, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 3,74 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,37 (t, 2H).

Exemplo 10: 4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

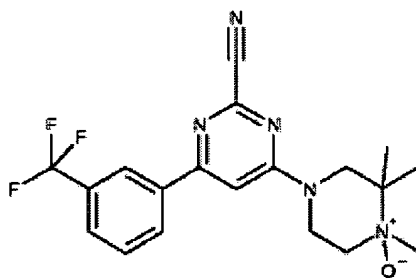
A: Em uma solução agitando de 4-(2-hidroxietilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (308 mg) em diclorometano (5
 25 ml) foi adicionada periodinona Dess-Martin (424 mg) e a suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente por 45 min. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com água (3 x 50 ml), salmoura (50 ml), secada através de MgSO_4 e concentrada in vacuo. O resíduo foi filtrado através de almofada de gel de sílica empregando-se heptano acetato

de etila (1: 1) como eluente, o solvente foi removido in vacuo in vacuo para fornecer 4-(2-oxo-etilamino)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila como um sólido branco (206 mg) MS m/z: 307,5 (M+1).

B: Em 100 mg do produto acima em metanol (2 ml) foi adicionada morfolina (57 µl), ácido acético (0,5 ml) e cianoboroidreto ligado por resina (190 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por uma hora antes de a resina ser filtrada e o produto ser concentrado in vacuo. O resíduo foi dissolvido em metanol e purificado utilizando-se HPLC-prep. para fornecer sal do ácido trifluoroacético de 4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila como um sólido branco (26 mg)

¹H RMN (MeOD): δ 8,33 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 3,78-4,15 (br s, 4H), 3,91 (t, 2H), 3,25-3,72 (br s, 4H), 3,45 (t, 2H). MS m/z 378,5 (M+1), 100%.

Exemplo 11: 4-(3,3,4-Trimetil-4-óxi-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



A: 2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-ilamina

Em uma solução agitada de 4-amino-6-cloro-2-metiltiopirimidina (3,5 g) em tolueno (45 ml.) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado, seqüencialmente, ácido 3-(trifluorometil)fenilborônico (4,15 g), carbonato de potássio (25 ml, 2M) e tetrakis-(trifenilfosfino)paládio(0) (1,16 g). A mistura foi aquecida ao refluxo por dez horas. Acetato de etila (150 ml) foi adicionado e a mistura lavada com água (2 x 100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com cloreto de sódio saturado (100 ml), secada através de sulfato de sódio e o solvente foi

evaporado sob pressão reduzida para produzir produto bruto. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea produziu o produto 2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina (3,45 g)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,25 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,92 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). MS m/z: 286,3 (M+1).

B: 2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-ol

2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-ilamina (2,42 g) foi aquecida a 40 °C em ácido acético (6 ml) até dissolvida. Uma solução de nitrito de sódio (1,17 g em 5 ml água) foi adicionada em gotas e a agitação continuada por 30 minutos a 40 °C e 90 min a 90 °C. A mistura de reação foi permitida esfriar à temperatura ambiente e filtrada. A torta foi lavada com água e em seguida dissolvida em acetato de etila (200 ml) e lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 300 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto 2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ol (2,11 g) como um sólido amarelo pálido. ¹H RMN (CDCl₃): 8,30 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 2,72 (s, 3H).

C: 4-Cloro-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina

2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ol (500 mg) e oxicloreto fosforoso (2,5 ml) foram aquecidos ao refluxo por quatro horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo remanescente dissolvido em acetato de etila (50 ml) e lavado com água (2 x 30 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (478 mg) como um sólido marrom.

¹H RMN (CDCl₃):. 8,35 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 2,66 (s, 3H).

D: 2-Metilsulfanil-4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina

4-Cloro-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina

(200 mg), 3,3,4-trimetil-piperazina dicloridreto (158 mg) e trietilamina (457 µl) em diclorometano (2 ml) foram agitados em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com diclorometano (30 ml) e lavada com água (2 x 25 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. Cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica produziu o produto 2-metilsulfanil-4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina (199 mg) como um sólido amarelo pálido.

¹H RMN (MeOD):. 8,38 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 3,85 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,282 (s, 3H), 1,09 (s, 6H).

E: 2-metanossufonil-4-(3,3,4-trimetil-4-óxi-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

2-Metilsulfanil-4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-6-(3-

trifluorometil-fenil)-pirimidina (188 mg) e oxone (670 mg) foram agitados em temperatura ambiente em uma mistura de acetonitrila (3,5 ml), metanol (1 ml) e água (0,5 ml) por duas horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo remanescente dissolvido em acetato de etila (40 ml) e lavado com carbonato de sódio saturado (40 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto 2-metanossulfonil-4-(3,3,4-trimetil-4-óxi-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina. MS m/z 445,5 (M+ 1).

F: 4-(3,3,4-Trimetil-4-óxi-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

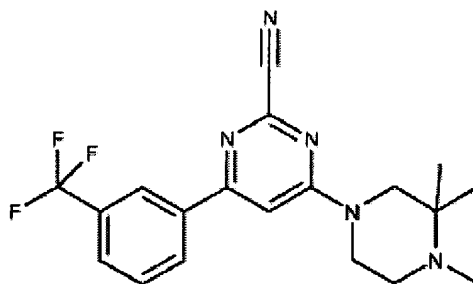
2-metanossufonil-4-(3,3,4-trimetil-4-óxi-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (117 mg) e cianeto de sódio (27 mg) foram

aquecidos a 45 °C em dimetilsulfóxido (1 ml) por quatro horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (40 ml) e lavada com água (3 x 50 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto.

- 5 Purificação de 20 mg do produto bruto por cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica seguida por LCMS preparativa produziu 4-(3,3,4-trimetil-4-óxi-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (7 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (MeOD): δ 8,45 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H),
10 7,73 (t, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 4,76 (t, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 3,85 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

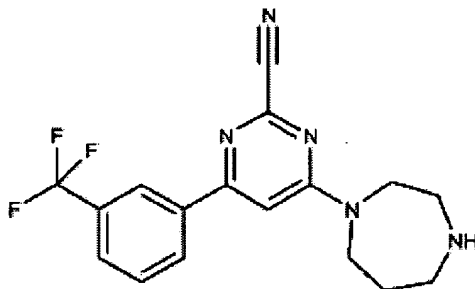
Exemplo 12: 4-(3,3,4-Trimetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



- 4-(3,3,4-Trimetil-4-óxi-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-
15 fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (Exemplo 11; 16 mg), poli (metidresiloxano) (8 mg) e tetracis (trifenilfosfino)paládio(0) (5 mg) foram agitados em temperatura ambiente em tetraidrofurano (500 µl) por três horas. Tetraidrofurano foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo remanescente dissolvido em diclorometano (5 ml) e lavado com água (5 ml). Os orgânicos
20 foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. Purificação por LCMS preparativa produziu o produto 4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (2,5 mg) como um sal do ácido trifluoroacético.

^1H RMN (MeOD): δ 8,45 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 3,47 (m, 3H), 3,30 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,43 (m, 6H). MS m/z 376,7 (M+1).

Exemplo 13: 4-[1,4]Diazepan-1-il-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila



A: Éster de terc-butila do ácido 4-[2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

4-Cloro-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina (140 mg), 1-homopiperazinacarboxilato de terc-butila (181 μl) e trietilamina (320 μl) foram agitados em temperatura ambiente em diclorometano (1 ml) durante a noite. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (30 ml) e lavada com água (2 x 20 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica produziu o produto éster de terc-butila do ácido 4-[2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (185 mg) como um óleo amarelo. ^1H RMN (MeOD):. 8,19 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,57 (t, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 3,80 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,38 (t, 1 H), 3,27 (t, 1 H), 2,57 (s, 3H), 1,99 (t, 2H), 1,42 (d, 9H).

B: éster de terc-butila do ácido 4-[2-metanossufonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Éster de terc-butila do ácido 4-[2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (185 mg) e peroximonossulfato de potássio (558 mg) foram agitados em temperatura

ambiente em acetonitrila (3 ml) e água (300 µl) por oito horas. A mistura de reação foi em seguida diluída com acetato de etila (50 ml) e lavada com água (2 x 40 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto

5 terc-butil éster do ácido 4-[2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (139 mg) como uma goma amarela. MS m/z 501,3 (M+1).

C: sal do ácido trifluoroacético de 4-[1,4]Diazepan-1-il-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

10 éster de terc-butila do ácido 4-[2-metanossufonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (139 mg) e cianeto de sódio (22 mg) foram aquecidos a 45 °C em dimetilsulfóxido por quatro horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com água (3 x 30 ml). Os orgânicos foram separados, secados através

15 de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado para produzir o produto terc-butil éster do ácido 4-[2-ciano-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (104 mg). O produto acima foi então dissolvido em diclorometano (1 ml) e esfriado a 0 °C. Ácido trifluoroacético (200 µl) foi adicionado e a mistura agitada por dez minutos. O solvente foi evaporado sob

20 pressão reduzida para produzir o produto bruto. Purificação por HPLC preparativa produziu o produto sal do ácido trifluoroacético 4-[1,4]diazepan-1-il-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (52 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (MeOD):. 8,42 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H),

25 7,71 (t, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 4,16 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

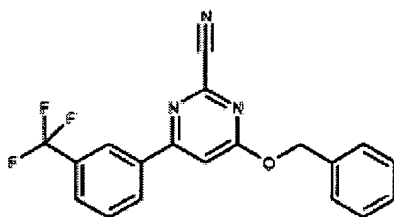
Exemplo 14: 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

Sal do ácido trifluoroacético de 4-[1,4]Diazepan-1-il-6-(3-

trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (Exemplo 13; 30 mg) e formaldeído (6 mg, 37% em peso aquoso) foram agitados em temperatura ambiente em metanol (500 µl) por dez minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (17 mg) foi adicionado à reação e a agitação continuada por duas horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica produziu o produto 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (10 mg).

¹H RMN (MeOD): δ 8,39 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 4,10-3,75 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-1,96 (m, 2H). MS m/z 362,5 (M+1).

Exemplo 15: 4-Benzilóxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



A: 2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-ilamina

Em uma solução agitada de 4-amino-6-cloro-2-metiltiopirimidina (3,5g) em tolueno (45 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado, seqüencialmente, ácido (3-trifluoro-metilfenil)borônico (4,15g), carbonato de potássio (25 ml, 2M) e tetracis (trifenilfosfino)paládio(0) (1,16 g). A mistura foi aquecida ao refluxo por dez horas e agitada em temperatura ambiente durante o fim de semana. Acetato de etila (150 ml) foi adicionado e a mistura lavada com água (2 x 100 ml). Os orgânicos foram separados, lavados com cloreto de sódio saturado (100 ml), secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea produziu o produto 2-metilsulfanil-6-(3-trifluoro-metil-fenil)-pirimidin-4-ilamina (3,45g)

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,25 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,92 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). MS m/z 286,3 (M+1).

B: 2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-ol

2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina

5 (2,42 g) foi aquecida a 40 °C em ácido acético (6 ml) até dissolvida. Uma solução de nitrito de sódio (1,17g em volume mínimo de água) foi adicionada em gotas e a agitação continuada por 30 min a 40 °C e 90 min a 90 °C. A mistura de reação foi permitida esfriar à temperatura ambiente e filtrada. A torta foi lavada com água e em seguida dissolvida em acetato de etila (200 ml)
10 e lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 300 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto 2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidin-4-ol (2,11 g) como um sólido amarelo pálido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,30 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H),
15 7,61 (t, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 2,72 (s, 3H).

C: 4-Cloro-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ol (2,11 g) foi aquecida ao refluxo em oxicloreto fosforoso (15 ml) por quatro horas. Oxicloreto fosforoso foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo
20 remanescente dissolvido em acetato de etila (100 ml) e lavado com cloreto de sódio saturado (50 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (2,11 g) como um óleo marrom.

25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,32 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 2,66 (s, 3H).

D: 4-Benzilóxi-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina

Em uma suspensão agitada de hidreto de sódio (630 mg, 60% dispersão em óleo mineral) em tetraidrofurano (20 ml) a 0 °C foi adicionado

álcool benzílico (1,09 ml).

A mistura foi agitada por 15 min em seguida uma solução de 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (1,6 g) em tetraidrofurano (14 ml) foi adicionada em gotas. A reação foi permitida
 5 aquecer à temperatura ambiente e agitada por duas horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo remanescente dissolvido em diclorometano (200 ml) e lavado com água (2 x 150 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o produto bruto (2,5 g). Cromatografia por
 10 vaporização instantânea sobre sílica produziu o produto 4-benzilóxi-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (1,75 g) como um sólido amarelo.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,30 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (m, 3H), 6,86 (s, 1 H), 5,48 (s, 2H), 2,64 (s,
 15 3H).

E: 4-Benzilóxi-2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina

4-Benzilóxi-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (100 mg) e peroximonossulfato de potássio (490 mg) foram agitados em temperatura ambiente em acetonitrila (2 ml) e água (200 µl) por
 20 20 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (40 ml) e lavada com água (40 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio, e o solvente evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto 4-benzilóxi-2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (93 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,28 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,32 (s, 1 H), 5,59 (s, 2H), 3,40 (s,
 25 3H).

F: 4-Benzilóxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

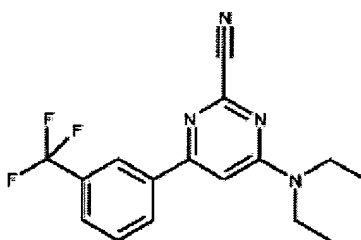
4-Benzilóxi-2-metanossulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (92 mg) e cianeto de sódio (22 mg) foram agitados em temperatura

ambiente em dimetilsulfóxido (500 µl) por 20 min. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (40 ml) e lavada com água (3 x 50 ml). Os orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto (86 mg) como um óleo amarelo. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica forneceu o produto 4-benzilóxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (54 mg).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,20 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,55 (t, 1 H), 7,39 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,23 (s, 1 H), 5,42 (s, 2H).

10 **Exemplo 16a:**

4-Dietilamino-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



A: Metil éster do ácido 4-hidroxi-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carboxílico

Em metanol (10 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de tionila (500 ul). A mistura foi agitada por 30 min. em seguida 4-benzilóxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (300 mg) foi adicionada e a reação foi aquecida ao refluxo por cinco horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto. Purificação do resíduo resultante por cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica propiciou o produto metil éster do ácido 4-hidróxi-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carboxílico (104 mg).

^1H RMN (DMSO): δ 8,41 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 3,93 (s, 3H).

25 B: Amida do ácido 4-hidróxi-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carboxílico

metil éster do ácido 4-Hidróxi-6-(3-trifluorometilfenil)-
 pirimidina-2-carboxílico (17 mg) foi agitado por uma hora em temperatura
 ambiente em amônia aquosa (500 ul). O solvente foi evaporado sob pressão
 reduzida para produzir o produto amida do ácido 4-hidróxi-6-(3-
 5 trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carboxílico (17 mg) como um sólido
 branco.

^1H RMN (DMSO): δ 8,66 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H),
 8,13 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,22 (s, 1 H).

C: 4-Cloro-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

10 Amida do ácido 4-Hidróxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-
 pirimidina-2-carboxílico (340 mg) foi aquecida ao refluxo em acetato de etila
 (2 ml) e oxicleto fosforoso (8 ml) por quatro horas. O solvente foi
 evaporado sob pressão reduzida e o resíduo remanescente dissolvido em
 acetato de etila (30 ml) e lavado com cloreto de sódio saturado (20 ml). Os
 15 orgânicos foram separados, secados através de sulfato de sódio e o solvente
 foi removido para produzir o produto 4-cloro-6-(3-trifluorometilfenil)-
 pirimidina-2-carbonitrila (362 mg) como um sólido marrom. Este produto foi
 usado durante a etapa seguinte sem mais purificação.

D: 4-Dietilamino-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila

20 4-Cloro-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila (10
 mg), dimetilamina (18 ul) e trietilamina (50 ul) foram agitados em
 temperatura ambiente em acetonitrila (500 ul) por uma hora. Após remoção
 do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por LCMS
 preparativa para fornecer 4-dietilamino-6-(3-trifluoro-metil-fenil)-pirimidina-
 25 2-carbonitrila (2,5 mg) como um sólido branco. ^1H RMN (MeOD): δ 8,38 (s,
 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 3,70 (m, 4H),
 1,25 (t, 6H). MS m/z 320,32 (M+1).

O procedimento descrito acima foi ainda aplicado, utilizando-
 se os apropriados derivados de amina, para preparar os seguintes compostos:

16b: Sal do ácido trifluoroacético de 4-(2-Pirrolidin-1-il-etilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (MeOD): δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,08 (m, 2H). MS m/z 362,5 (M+1).

16c: Sal do ácido trifluoroacético de 4-(2-Dimetilamino-etilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (MeOD): δ 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,85 (s, 6H). MS m/z 336,3 (M+1).

16d: Sal do ácido trifluoroacético de 4-(2-Piperidin-1-il-etilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (MeOD): δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,54 (m, 1H). MS m/z 376,5 (M+1).

16i: Sal trifluoroacético do ácido 4-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil-amino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (MeOD): δ 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,18 (s, 6H). MS m/z 378,7 (M+1).

16j: Sal trifluoroacético do ácido 4-(4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (MeOD): δ 8,40 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,69 (m, 2H). MS m/z 402,5 (M+1).

16k: Sal trifluoroacético do ácido 4-[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

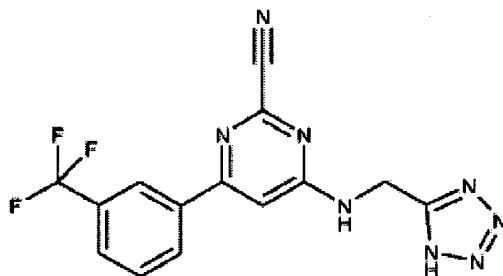
¹H RMN (MeOD): δ [delta] 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,82 (d,

1H), 7,71 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). MS m/z 376,7 (M+1).

16l: Sal trifluoroacético do ácido 4-(2-Piridin-2-il-etilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

5 ^1H RMN (MeOD): δ 8,70 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,34 (t, 2H). MS m/z 370,1 (M+1).

16n: 4-[(1H-Tetrazol]-5-ilmetil)-amino]-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

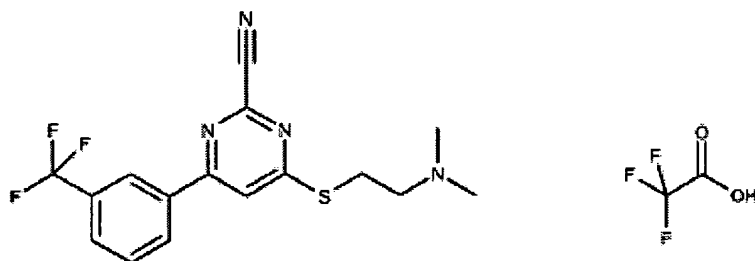


10 ^1H RMN (DMSO): δ 8,57 (t, 1 H), 8,28 (m, 2H), 7,89 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,94 (d, 2H). Ms m/z 344,9 (M-1).

16o: 4-(carboximetil-amino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

15 ^1H RMN (DMSO): δ 8,28 (m, 2H), 8,15 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,10 (d, 2H). MS m/z 323,5 (M+1).

16p: Sal do ácido trifluoroacético de 4-(2-Dimetilamino-etilsulfanil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



^1H RMN (MeOD): δ 8,63 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 3,61 (s, 4H), 3,03 (s, 6H). MS m/z 353,5 (M+1).

20 **16r:** 4-(carbamoilmetil-amino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-

carbonitrila

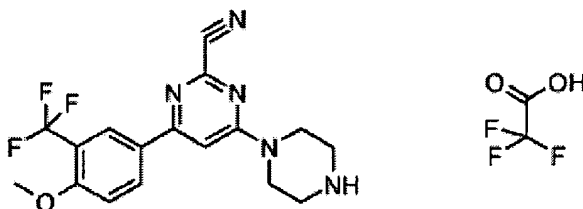
^1H RMN (DMSO): δ 8,28 (m, 2H), 8,03 (t, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 4,00 (d, 2H). MS m/z 322,5 (M+1).

Exemplo 16s: Sal do ácido trifluoroacético de 4-(2-Dimetilaminometil-benzilamino)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

^1H RMN (MeOD): δ 8,60 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,00 (t, 1 H), 7,89-7,71 (m, 4H), 7,51 (s, 1 H), 5,08 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,30 (s, 6H). MS m/z 412,5 (M+1).

Exemplo 17:

4-(4-Metóxi-3-trifluorometil-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina-2-carbonitrila



A: Ácido 3-trifluorometil-4-metoxifenil borônico

3-Bromo-6-metóxi-benzotrifluoreto (5 g) foi dissolvido em THF seco (100 ml) e a mistura foi esfriada a -78°C sob nitrogênio. n-BuLi (12,25 ml de 1,6M solução em hexanos) foi adicionado em gotas durante 10 min. A mistura foi agitada a -78°C por 10 min. Borato de triisopropila (3,87 g) foi adicionado em um porção e a mistura foi agitada a -78°C por 30 min antes de ser permitida aquecer à TA. A mistura foi esfriada rapidamente por adição de água (50 ml) e ácido acético (1 ml). A mistura foi evaporada para remover THF em seguida dividida entre DCM (100 ml) e água (50 ml). Os orgânicos foram secados e evaporados sob pressão reduzida para propiciar 2,1 g de um sólido branco. A camada aquosa foi acidificada (5M HCl; 5 ml) em seguida extraída com acetato de etila (100 ml) para propiciar 1,9 g de um sólido branco. Os sólidos brancos foram combinados para fornecer 4,0 g de ácido 3-trifluorometil-4-metoxifenil borônico como um sólido branco.

^1H RMN (MeOH): δ (m, 1 H), 7,25-7,1 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

B: Terc-butil éster do ácido 4-[2-ciano-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico

Ácido 3-trifluorometil-4-metoxifenil borônico (1,5 g), terc-butil éster do ácido 4-(6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (2,38 g), Combiphos Pd6 (142 mg), e carbonato de sódio (1,97 g) foram agitados em mistura de tolueno (25 ml), etanol (25 ml) e água (2 ml) e a mistura foi aquecida ao refluxo por 1 h. A mistura foi evaporada, em seguida dividida entre acetato de etila (200 ml) e água (200 ml), em seguida filtrada. Os orgânicos foram separados, em seguida secados (MgSO₄) e evaporados para propiciar 3,4 g de um óleo marrom. Este óleo foi dissolvido em DMSO (50 ml), cianeto de sódio foi adicionado (653 mg) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 72 h. A mistura foi absorvida em éter (200 ml), em seguida lavada com água (2 x 200 ml). Os orgânicos foram secados e evaporados sob pressão reduzida para propiciar 2,9 g de um sólido marrom. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea através de sílica (10% acetato de etila/heptano a 40% acetato de etila/heptano) forneceu 1,83 g de terc-butil éster do ácido 4-[2-ciano-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,23 (d, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 3,98 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). MS m/z 464,3 (M+1).

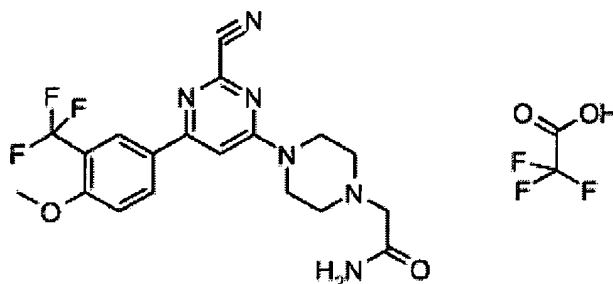
C: Sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-Metóxi-3-trifluorometil-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina-2-carbonitrila

Terc-butil éster do ácido 4-[2-metanossufonil-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico (1,73 g) foi dissolvido em diclorometano (50 ml) e TFA (3 ml) foi adicionado em gotas durante 5 min. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi evaporada, em seguida coevaporada sob pressão reduzida com clorofórmio para propiciar 1,82 g (96%) de sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina-2-carbonitrila

como um sólido branco.

^1H RMN (MeOH): 8,38 (m, 2H), 7,48 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 4,12 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,38 (m, 4H). MS m/z 364,3 (M+1).

Exemplo 18a: Sal do ácido trifluoroacético de 2-{4-[2-ciano-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acetamida



Sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-Metóxi-3-trifluorometil-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina-2-carbonitrila (50 mg), diisopropil etilamina (40 mg) e 2-bromoacetamida (22 mg) foram dissolvidos em acetonitrila (2 ml) e a mistura foi agitada a 65 °C durante a noite. A mistura foi dividida entre acetato de etila (10 ml) e água (10 ml), os orgânicos foram secados e evaporados sob pressão reduzida para propiciar um sólido branco. Purificação por HPLC prep. propiciou 18 mg de sal do ácido trifluoroacético de 2-{4-[2-ciano-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acetamida como um sólido branco.

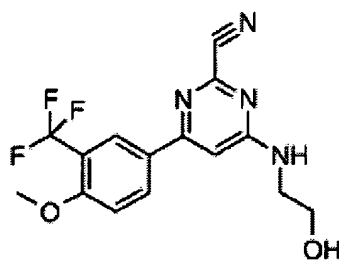
^1H RMN (MeOH): δ 8,36 (m, 2H), 7,45 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 4,08 (m, 4H), 3H), 3,80 (s, 2H), 3,34 (m, 4H). MS m/z 421,1 (M+1).

O seguinte composto foi também produzido utilizando-se o mesmo procedimento acima.

18b: Sal do ácido trifluoroacético de 4-(4-Benzil-piperazin-1-il)-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

^1H RMN (MeOH): δ 8,35 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,48 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 4,3B (broad m, 4H), 4,40 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,42 (m, 4H). MS m/z 454,3 (M+1).

Exemplo 19: 4-(2-hidroxi-etil-amino)-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil) -

pirimidina-2-carbonitrila**A:** 2-[2-metanossufonil-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol

2-(6-Cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamino)-etanol (0,82 g), ácido 3-trifluorometil-4-metoxifenil borônico (1,24 g), paládio tetracis trifenil-fosfina (434 mg) e carbonato de potássio (1,6 g) foram dissolvidos em DMF (10 ml) e água (1 ml) e a mistura foi aquecida a 150 °C por 10 min em um microondas CEM Discoverer. A mistura foi dividida entre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). Os orgânicos foram secados, evaporados sob pressão reduzida em seguida cromatografados por vaporização instantânea através de sílica (20% acetato de etila em heptano a 50% acetato de etila em heptano) para propiciar 0,82 g de um óleo transparente que se solidificou em repouso. Este sólido foi dissolvido em acetonitrila (15 ml) e água (5 ml) e agitado enquanto Oxone foi adicionado em porções durante 5 min. A mistura foi agitada em TA por 72 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida, em seguida dividida entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). Os orgânicos foram secados (MgSO₄) em seguida evaporados sob pressão reduzida para propiciar 0,68 g of 2-[2-metanossulfonil-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol como um sólido branco.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,10 (m, 2H), 7,00 (d, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,20 (bs, 1 H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). MS m/z 392,5 (M+1).

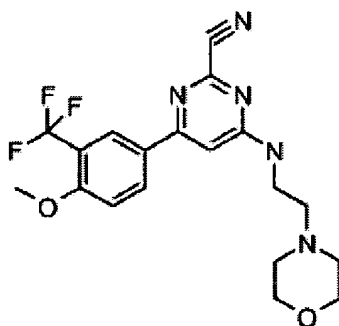
B: 4-(2-hidroxiethylamino)-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidina -2-carbonitrila

25 2-[2-metanossufonil-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-

pirimidin-4-ilamino]-etanol (0,68 g) foi dissolvido em DMSO (10 ml) e cianeto de sódio (0,17 g) foi adicionado. A mistura foi agitada em TA por 48 h. A mistura foi dividida entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). Os orgânicos foram secados e evaporados, em seguida cromatografados por vaporização instantânea através de sílica (DCM-2% metanol em DCM) para propiciar 420 mg de 4-(2-Hidróxi-etilamino)-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila como um sólido branco.

^1H RMN (MeOH): δ 8,23 (m, 2H), 7,30 (d, 1 H), 7,[beta]7 IH), 3,98 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,56 (m, 2H). MS m/z 339,1 (M+1).

10 **Exemplo 20:** 4-(4-Metóxi-3-trifluorometilfenil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrila



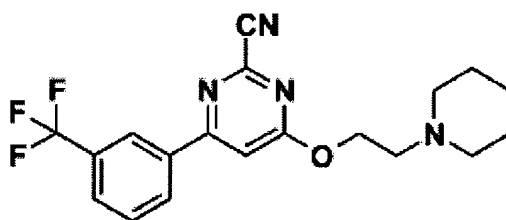
4-(2-Hidróxi-etilamino)-6-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila (150 mg) foi dissolvida em THF (10 ml) e periodinona Dess-Martin foi adicionada em um porção. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida em seguida cromatografada por vaporização instantânea através de sílica (50% acetato de etila em heptano) para propiciar 84 mg de um sólido oleoso. 20 mg de deste sólido foram dissolvidos em metanol (1 ml) e ácido acético (0,1 ml). Morfolina (13 mg) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. Triacetoxiboroidreto de sódio (24 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada, dissolvida em acetonitrila, em seguida purificada por LCMS-prep. para propiciar 4-(4-metóxi-3-trifluorometil-fenil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-pirimidina-2-carbonitrila como um óleo transparente. ^1H RMN

(CDCl₃): δ 8,34 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,91 (bs, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,04 (m, 4H), 3,96 (m, 5H), 3,53 (bs, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 2H). MSn/z 408,5 (M+1).

Exemplo 21: 4-hidróxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

5 mCPBA (550 mg, 70% p/p) foi adicionado em uma solução de 2-metiltio-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ol (200 mg, 0,75 mmol) em acetonitrila (7 ml). Após 48 h, uma solução de NO₂SO₃ (5 ml, 1 N) foi adicionada e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 1g do intermediário. A mistura de 238 mg deste intermediário e
10 cianeto de sódio (73 mg, 1,49 mmol) em DMSO seco (7,5 ml) foi aquecida a 80 °C por 32 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Água (2 ml) foi adicionada para dissolver o NaCN remanescente. O sólido foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título acima (20 mg, produção: 10%). HPLC: 100%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 8,44 (2H, s), 7,94 (1
15 H, d), 7,80 (1 H, t), 7,71 (1 H, m). MS m/z /266 (M+ 1).

Exemplo 22a: 4-(2-Piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila



A: 2-Metiltio-4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

20 Hidreto de sódio (30 mg, 1,23 mmol) foi adicionado a uma mistura de 4-cloro-2-metiltio-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (187 mg, 0,62 mmol) e 1-(2-hidroxietil)piperidina (120 μ l, 0,92 mmol) em THF seco (6 ml). A mistura foi aquecida a 40 °C por 2h. Após esfriar, água e terc-butil-metil éter foram adicionados. A camada aquosa foi extraída duas vezes com tBuOMe. As camadas orgânicas combinadas foram secadas através de MgSO₄
25 e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado através de

gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂ para CH₂Cl₂/MeOH 95/5) para produzir o composto do título acima: 190 mg (produção: 78%).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,29 (1 H, s), 8,20 (1 H, d), 7,71 (1 H, d), 7,59 (1 H, m), 6,83 (1 H, s), 4,55 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,51 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,45 (2H, m).

B: 2-metanossufonil-4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina

Uma solução de HCl (720 µl, 2N em Et₂O, 1,43 mmol) foi adicionada em uma solução de 2-metiltio-4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina (190 mg, 0,48 mmol) em Et₂O (1 ml). O solvente foi evaporado e o precipitado foi dissolvido em mistura de água (1 ml) e acetonitrila (6 ml). Oxone (586 mg, 0,96 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 60 h. Uma solução saturada de Na₂CO₃ aquosa (6 ml) foi adicionada (pH = 9), seguido por AcOEt. A camada orgânica foi lavada com Na₂SO₃, com salmoura, secada através de MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título acima: 184 mg (produção: 90 %) que foi usado na etapa seguinte sem mais purificação. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,27 (2H, m), 7,80 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (1 H, s), 4,67 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,42 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,50 (4H, m), 1,59 (4H, m), 1,45 (2H, m). MS m/z: 430 (M+1).

C: 4-(2-Piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

Uma mistura de 2-metanossulfonil-4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometil fenil)-pirimidina (50 mg, 0,12 mmol) e cianeto de sódio (12 mg, 0,23 mmol) em acetonitrila (1,5 ml) com algumas gotas de DMSO foi agitada em temperatura ambiente por 18h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado através de gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂ para CH₂Cl₂/MeOH 95/5) para produzir 31 mg do composto

do título acima, produção: 70%. HPLC: 99,5%.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,31 (1 H, br s), 8,24 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,66 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,34 (1 H, br s), 4,61 (2H, m), 2,81 (2H, m), 2,54 (4H, m), 1,63 (4H, m), 1,46 (2H, m). MS m/z: 377 (M+1).

O procedimento descrito acima foi ainda aplicado, utilizando-se os apropriados derivados de amina, para preparar os seguintes compostos:

22b: 4-(2-Morfolin-4-il-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila
¹H RMN (CDCl₃) δ [delta]: 8,31 (1 H, s), 8,25 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,66 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,34 (1 H, s), 4,62 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,73 (4H, m), 2,82 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,59 (4H, m). MS m/z: 379 (M+1).

22c: 4-(2-Dietilamino-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,31 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,66 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,32 (1 H, s), 4,55 (2H, t, J = 6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6 Hz), 2,65 (4H, q, J = 7,2 Hz), 1,08 (6H, t, J = 7,2 Hz). MS m/z: 365 (M+1).

22d: 4-((2S)-1-Metil-pirrolidin-2-ilmetóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,31 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,66 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,34 (1 H, s), 4,47 (2H, m), 3,14 (1 H, t, J = 9 Hz), 2,66 (1 H, m), 2,48 (3H, s), 2,31 (1 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,70-1,90 (3H, m). MS m/z: 363 (M+1).

22e: 4-(2-terc-Butilamino-etóxi)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2-carbonitrila

¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,30 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,65 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,33 (1 H, s), 4,60 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,08 (2H, t, J = 5,4 Hz), 1,20 (9H, s). MS m/z: 365 (M+1).

EXAMPLE 23:Procedimentos de EnsaioAtividade da Catepsina K:

5 A atividade inibitória dos compostos da presente invenção foi demonstrada in vitro medindo-se a inibição da Catepsina K humana recombinante como segue:

Em uma placa de microtítulo de 384 poços são adicionados 5 µl de uma solução 100 µM do composto de teste em tampão de ensaio (acetato de sódio 100 mM pH 5,5, EDTA 5 mM, ditioneitol 5 mM) com 10%
10 de dimetilsulfóxido (DMSO), mais 10 µl de solução 100 µM do substrato Z-Phe-Arg-AMC (Bachem; derivado de 7-amido-cumarina do dipeptídeo N-benziloxycarbonil-Phe-Arg-OH) em tampão de ensaio e 25 µl de tampão de ensaio. 10 µl de uma solução de 1 mg/l de catepsina K humana recombinante ativada, em tampão de ensaio, são então adicionados ao poço, produzindo
15 uma concentração inibitória final de 10 µM.

A atividade da enzima é determinada medindo-se a fluorescência da aminometilcumarina liberada a 440 nM, utilizando-se excitação 390 nM, a 10 minutos. A atividade percentual da enzima é calculada comparando-se esta atividade com aquela de uma solução não
20 contendo inibidor. Os compostos são subsequentemente submetidos a uma análise de uma curva de dose resposta a fim de determinar os valores IC₅₀ para os compostos ativos (onde IC₅₀ é a concentração do composto de teste causando 50% de inibição de atividade enzimática). Os compostos da invenção tipicamente têm uma pIC₅₀ (logaritmo negativo da concentração
25 IC₅₀) para inibição da catepsina K humana de mais do que 6, preferivelmente mais do que 7 e, muitíssimo preferivelmente, uma pIC₅₀ de mais do que 8, tal como para os compostos dos Exemplos 1, 2a, 3, 5, 6, 8, 12, 14, 13, 16k, 16n, 16o, 17, 22a, 22b, 22c

Atividade da Catepsina S

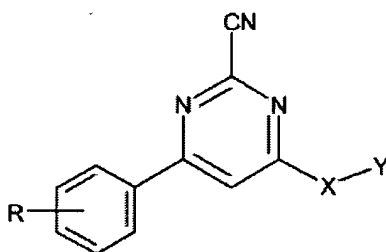
A atividade inibitória dos compostos da presente invenção foi demonstrada *in vitro* medindo-se a inibição da Catepsina S humana recombinante como segue:

Em uma placa de microtítulo de 384 poços são adicionados 10 μ l de uma solução 100 μ M do composto de teste em tampão de ensaio (acetato de sódio 100 mM pH 5,5, EDTA 5 mM, ditioneitol 5 mM) com 10% de dimetilsulfóxido (DMSO), mais 20 μ l de solução 250 μ M do substrato Z-Val-Val-Arg-AMC (Bachem; derivado de 7-amido-cumarina do dipeptídeo N-benziloxycarbonil-Val-Val-Arg-OH) em tampão de ensaio e 45 μ l de tampão de ensaio. 25 μ l de uma solução de 2 mg/l de catepsina S humana recombinante ativada, em tampão de ensaio, são então adicionados ao poço, produzindo uma concentração inibitória final de 10 μ M.

A atividade da enzima é determinada medindo-se a fluorescência da aminometilcumarina liberada a 440 nM, utilizando-se excitação 390 nM, a 20 minutos. A atividade percentual da enzima é calculada comparando-se esta atividade com aquela de uma solução não contendo inibidor. Os compostos são subsequentemente submetidos a uma análise de uma curva de dose resposta a fim de determinar os valores IC_{50} para os compostos ativos (onde IC_{50} é a concentração do composto de teste causando 50% de inibição de atividade enzimática). Os compostos da invenção tipicamente têm uma pIC_{50} (logaritmo negativo da concentração IC_{50}) para inibição da catepsina S humana de mais do que 6. A maioria dos compostos da invenção têm uma pIC_{50} de mais do que 7.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula geral I



fórmula I

5 em que

R representa 1-3 substituintes opcionais independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila (opcionalmente substituída por um ou mais halogênios), (C₁₋₄)alquilóxi (opcionalmente substituído por um ou mais halogênios) e halogênio;

10 X é NR₁, O ou S;

R₁ é H ou (C₁₋₄)alquila;

Y é (C₁₋₄)alquila, benzila ou (C₂₋₆)alquila, substituída por um grupo selecionado de OH, (C₁₋₄)alquilóxi, NR₂R₃, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de O, S e NR₄, e um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros, compreendendo 1-4 átomos N; ou

20 R₁ e Y formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 5 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S, NR₄ e NO; o anel sendo opcionalmente substituído por NR₂R₃ ou por 1 a 4 grupos (C₁₋₃)alquila;

R₂ e R₃ são independentemente H ou (C₁₋₄)alquila; ou

R₂ e R₃ formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S e NR₄;

R_4 é H, (C_{1-6}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila, (C_{3-6}) cicloalquil (C_{1-4}) alquila, (C_{1-4}) alquilóxi (C_{1-4}) alquila, benzila, amido (C_{1-4}) alquila, (C_{1-6}) alquiloxycarbonil (C_{1-4}) alquila ou carbóxi (C_{1-4}) alquila.

2. Derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila
5 de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de R representar um substituinte trifluorometila na posição meta do grupo 4-fenila.

3. Derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de X ser NR_1 .

4. Derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila
10 de fórmula I, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

- 4-(piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 15 - 4-[1,4]diazepan-1-il-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-[(1H-tetrazol]-5-ilmetil)-amino]-6-(3-trifluorometilfenil)-
20 pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-metóxi-3-trifluorometilfenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-2-carbonitrila;
- 25 -4-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometilfenil) - pirimidina-2-carbonitrila;
- 4-(4-carbamoilmetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina -2-carbonitrila;
- 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometilfenil)-

pirimidina-2-carbonitrila;

- 4-[4-(2-carbóxi-etil)-piperazin-1-il]-6-(3-trifluorometilfenil)-

pirimidina-2-carbonitrila;

- 4-(4-ciclopropil metil-piperazin-1-il)-6-(trifluorometilfenil)-

5 pirimidina-2-carbonitrila;

- 4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-

pirimidina-2-carbonitrila;

- 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-

pirimidina-2-carbonitrila;

10 - 4-(carboximetil-amino)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-
2-carbonitrila;

- 4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-

2-carbonitrila;

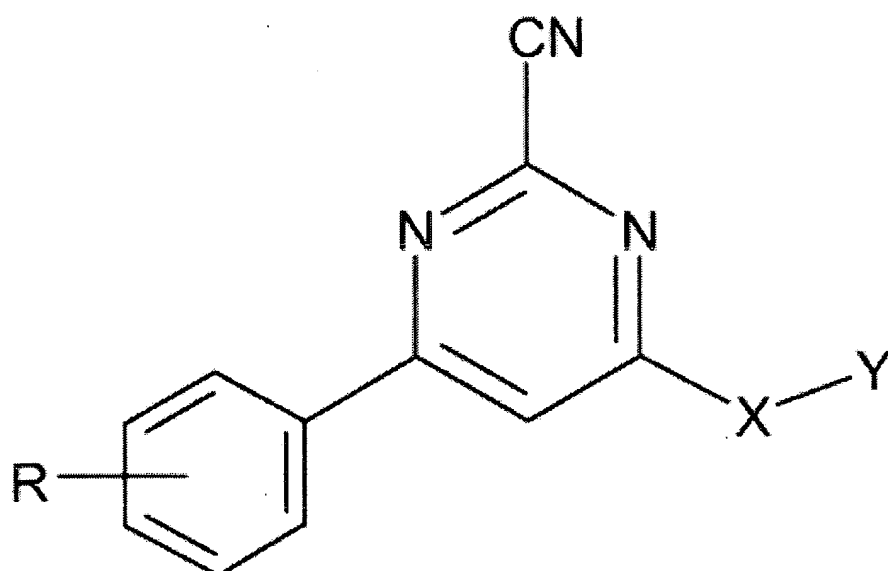
- 4-(2-dietilamino-etóxi)-6-(3-trifluorometilfenil)-pirimidina-

15 2-carbonitrila.

5. Derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 – 4, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

20 6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila como definido em qualquer uma das reivindicações 1 - 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com auxiliares farmaceuticamente aceitáveis.

25 7. Uso de um derivado de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila como definido em qualquer uma das reivindicações 1 – 4, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios relacionados com a catepsina K e catepsina S, por exemplo, osteoporose, aterosclerose, inflamação e distúrbios imunes, tais como artrite reumatóide e dor crônica.



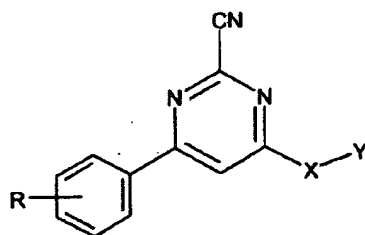
(I)

R0616186-3

RESUMO

“DERIVADO DE 4-FENIL-6-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 4-FENIL-6-SUBSTITUÍDO-PIRIMIDINA-2-CARBONITRILA”

A invenção refere-se a derivados de 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila tendo a Fórmula (I),



em que R representa 1 - 3 substituintes opcionais independentemente selecionados de (C₁-C₄)- alquila (opcionalmente substituída com um ou mais halogênios), (C₁-C₄)alquilóxi (opcionalmente substituído por um ou mais halogênios) e halogênio; X é NR₁, O ou S; R₁ é H ou (C₁-C₄)alquila, Y é (C₁-C₄)alquila, benzila ou (C₂-C₆)alquila substituída por um grupo selecionado de OH, (C₁-C₄)alquilóxi, NR₂R₃, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de O, S e NR₄ e um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros, compreendendo 1-4 átomos N; ou R₁ e Y formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 5 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S, NR₄ e NO; o anel sendo opcionalmente substituído por NR₂R₃ ou por 1 a 4 grupos (C₁-C₃)alquila; R₂ e R₃ formam, juntos com o nitrogênio a que eles são ligados, um anel heterocíclico saturado de 4 - 8 membros, opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo selecionado de O, S e NR₄; R₄ é H, (C₁-C₆)alquila, (C₃₋₆)cicloalquila, (C₃₋₆)cicloalquil (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alquilóxi-(C₁-C₄)alquila, benzila, amido-(C₁-C₄)alquila, (C₁-C₆)alquilocarbonil (C₁-C₄)alquila ou carbóxi (C₁-C₄)alquila; ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, bem como ao uso destes derivados 4-fenil-6-substituído-pirimidina-2-carbonitrila, para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios relacionados com a catepsina K e catepsina S, p.ex., osteoporose, aterosclerose, inflamação e distúrbios imunes, tais como artrite reumatóide e dor crônica.