



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

(11) PI 0207172-0 B1



(22) Data do Depósito: 04/02/2002

(45) Data de Concessão: 09/04/2019

(54) Título: PIRIDO-PIRIMIDINAS 6-SUBSTITUÍDA, SUA COMPOSIÇÃO E SEU USO, BEM COMO SEU INTERMEDIÁRIO

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; C07D 471/04; C07D 519/00; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 12/02/2001 US 60/268,375; 30/11/2001 US 60/334,654.

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): JIAN JEFFREY CHEN; JAMES PATRICK DUNN; DAVID MICHAEL GOLDSTEIN; CHRISTOPH MARTIN STAHL.

(86) Pedido PCT: PCT EP2002001106 de 04/02/2002

(87) Publicação PCT: WO 2002/064594 de 22/08/2002

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/08/2003

(57) Resumo: "PIRIDO-PIRIMIDINAS 6-SUBSTITUÍDAS". A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula I e II: Fórmula II em que R^1 , R^3 , W, Z, X^1 , $\sim$, $\sim x-2$, $\sim Ar-1$, R^8 e R^9 são como definidos aqui, processos e intermediários para sua preparação e seu uso para o tratamento de distúrbios mediados por p38.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PIRIDO-
PIRIMIDINA 6-SUBSTITUÍDA, SUA COMPOSIÇÃO E SEU USO, BEM
COMO SEU INTERMEDIÁRIO"**.

A presente invenção se refere a piridopirimidinas e derivados
5 destas. Em particular, a presente invenção fornece 7-oxo-pirido[2,3-d]pirimi-
dinas 2,6-dissubstituídas, um processo para sua fabricação, preparações
farmacêuticas compreendendo as mesmas, e métodos para usar as mes-
mas.

Cinases de proteína ativadas por mitógeno (MAP) é uma família
10 de cinases de serina/treonina direcionadas por prolina que ativam seus
substratos por fosforilação dual. As cinases são ativadas por uma variedade
de sinais incluindo tensões osmóticas e nutricionais, luz UV, fatores de cres-
cimento, endotoxina e citocinas inflamatórias. Um grupo cinases de MAP é o
grupo cinase de p38 que inclui várias isoformas (por exemplo, p38 α , p39 β ,
15 p38 γ e p38 δ). As cinases de p38 são responsáveis para fosforilar e ativar os
fatores de transcrição bem como outras cinases, e são ativadas por tensões
físicas e químicas, citocinas pró-inflamatórias e lipopolissacarídeo bacteriano.

Mais importante, os produtos da fosforilação de p38 foram
mostrados para mediar a produção de citocinas inflamatórias, incluindo TNF
20 e IL-1, e ciclooxigenase-2. Cada uma destas citocinas foi envolvida em nu-
merosos estados e condições de doença. Por exemplo, TNF- α é uma citoci-
na produzida primeiramente por macrófagos e monócitos ativados. Sua pro-
dução desregulada ou excessiva foi envolvida como desempenhando um
papel causador na patogênese de artrite reumatóide. Mais recentemente, a
25 inibição da produção de TNF foi mostrada por ter uma ampla aplicação no
tratamento da inflamação, doença inflamatória dos intestinos, esclerose múl-
tipla e asma.

A TNF foi também envolvida em infecções virais, tais como HIV,
vírus unfluenza e vírus do herpes incluindo vírus do herpes simples tipo-1
30 (HSV-1), vírus do herpes simples tipo-2 (HSV-2), citomegalovírus (CMV),
vírus varicela-zoster (VZV), vírus Epstein-Barr, vírus do herpes humano 6
(HHV-6), herpesvírus humano 7 (HHV-7), herpesvírus humano 8 (HHV-8),

pseudo-raiva e rinite, entre outras.

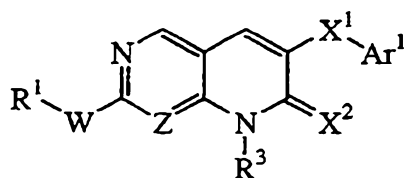
Similarmente, IL-1 é produzida por macrófagos e monócitos ativados, e desempenha um papel em muitas respostas patofisiológicas incluindo artrite reumatóide, febre e redução da reabsorção óssea.

5 Adicionalmente, o envolvimento de p38 foi comprometido em acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, osteoartrite, dano ao pulmão, choque séptico, angiogênese, dermatite, psoríase e dermatite atópica (observe, por exemplo J. Exp. Opin. Ther. Patents, (2000) 10(1)).

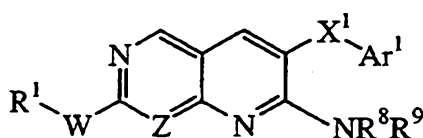
10 A inibição destas citocinas por inibição da cinase de p38 é de vantagem no controle, redução e alívio de muitos destes estados de doença.

Certas 6-aryl-pirido[2,3-d]pirimidin-7-onas, 7-iminas e -7-tionas são descritas como inibidores de proliferação celular mediada por cinase de tirosina de proteína em WO 96/34867. Outras 6-aryl-pirido[2,3-d]pirimidinas e naftiridinas são também descritas como inibidores de cinase de tirosina em WO 96/15128. 6-alkyl-pirido[2,3-d]pirimidin-7-onas são descritas como inibidores de cinases dependentes de ciclina em WO 98/33798. Certas 4-amino-piridopirimidinas são descritas como inibidores de reductase de diidrofolato em EP 0 278 686A1.

20 Um aspecto da presente invenção fornece compostos representados pelas Fórmulas I e II (sumário da invenção):



Fórmula I



Fórmula II

ou sais farmacologicamente aceitáveis destes,
onde:



Z é N ou CH;

W é NR^2 ;

X^1 é O, NR^4 (onde R^4 é hidrogênio ou alquila), S, ou CR^5R^6 (onde R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio ou alquila) ou $\text{C}=\text{O}$;

5 X^2 é O ou NR^7 ;

Ar^1 é arila ou heteroarila;

R^2 é hidrogênio, alquila, acila, alcóxicarbonila, arilóxicarbonila, heteroalquilcarbonila, heteroalquiloalquilcarbonila ou $-\text{R}^{21}-\text{R}^{22}$ onde R^{21} é alquilenos ou $-\text{C}(=\text{O})-$ e R^{22} é alquila ou alcóxi;

10 R^1 é hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsubstituída, cicloalquila heterossubstituída, heteroalquila, cianoalquila, heterociclicla, heterocicliclalquila, $\text{R}^{12}-\text{SO}_2$ -heterocicloamino (onde R^{12} é haloalquila, arila, aralquila, heteroarila ou heteroaralquila), $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (onde Y^1 e Y^2 são independentemente ou ausente ou um grupo alquilenos e R^{11} é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), (heterocicliclil)(cicloalquil)alquila ou (heterocicliclil)(heteroaril)alquila;

15 R^3 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, haloalquila, heteroalquila, cianoalquila, alquilenos- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (onde R^{31} é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino ou $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (onde Y^3 é $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ ou $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou alquila; e R^{33} é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila ou fenila opcionalmente substituída) ou acila;

25 R^7 é hidrogênio ou alquila; e

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ (onde R^{81} é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alcóxi, arilóxi, amino, mono- ou dialquilamino, arilamino ou aril(alquil)amino) ou R^8 e R^9 juntos formam $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (onde R^{82} e R^{83} são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, ou fe-



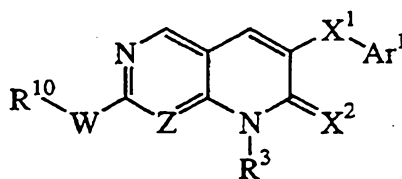
nila opcionalmente substituída).

Outro aspecto da presente invenção fornece uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I ou II e um veículo farmaceuticamente aceitável, diluente, ou excipiente por conseguinte.

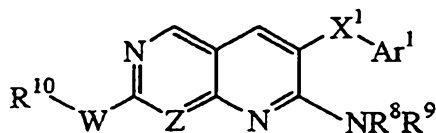
5 Os compostos das Fórmulas I e II e seus sais anteriormente mencionados são inibidores de proteína cinases, e exibem atividade eficaz contra p38 *in vivo*. Eles são também surpreendentemente seletivos contra cinase de p38 relativa às cinases dependentes de ciclina e tirosina cinases. Portanto, os compostos da presente invenção podem ser usados para o

10 tratamento de doenças mediadas pelas citocinas pró-inflamatórias tais como TNF e IL-1. Desse modo, outro aspecto da presente invenção fornece um método para tratar doenças ou condições mediadas por p38 em que uma quantidade terapeuticamente eficaz de um Composto da Fórmula I ou II é administrada em um paciente em necessidade de tal tratamento.

15 Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um método para preparar os compostos descritos acima e intermediários das Fórmulas I' e II'' úteis por conseguinte.



Fórmula I'



Fórmula II''

onde:

Z é N ou CH;

20 W é S, S(O), S(O)₂ ou O;

X¹ é O, NR⁴ (onde R⁴ é hidrogênio ou alquila), S ou CR⁵R⁶ (onde R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio ou alquila) ou C = O;

X² é O ou NR⁷;

Ar^1 é arila ou heteroarila;

R^{10} é alquila, arila, aralquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila, ou R^{10}W juntos formam um grupo de partida ou hidróxi;

R^3 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, haloalquila, heteroalquila, cianoalquila, alquilen- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (onde R^{31} é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino ou $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (onde Y^3 é $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ ou $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou alquila; e R^{33} é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila ou fenila opcionalmente substituída) ou acila;

R^7 é hidrogênio ou alquila; e

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ (onde R^{81} é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alcóxi, arilóxi, amino, mono- e dialquilamino, arilamino ou aril(alquil)amino) ou R^8 e R^9 juntos formam $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (onde R^{82} e R^{83} são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, ou fenila opcionalmente substituída).

A menos que de outra maneira declarado, os termos seguintes usados no relatório descritivo e nas reivindicações têm os significados dados abaixo:

"Acila" significa um radical $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, onde R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila onde alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e fenilalquila são como definidos aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados à formila, acetila, cicloexilcarbonila, cicloexilmetilcarbonila, benzoíla, benzilcarbonila e semelhantes.



"Acilamino" significa um radical $-NR'C(O)R$, onde R' é hidrogênio ou alquila, e R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila onde alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila e fenilalquila são como definidas aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados a formilamino, acetilamino, cicloexilcarbonilamino, cicloexilmetil-carbonilamino, benzoilamino, benzilcarbonilamino e semelhantes.

"Alcóxi" significa um radical $-OR$ onde R é uma alquila como definida aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e semelhantes.

"Alquila" significa um radical hidrocarboneto monovalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, metila, etila, propila, 2-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *terc*-butila, pentila e semelhantes.

"Alquileno" significa um radical hidrocarboneto divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem



ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno e semelhantes.

5 "Alquiltio" significa um radical -SR onde R é uma alquila como definida acima ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade
10 ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio e semelhantes.

"Arila" significa um radical hidrocarboneto aromático bicíclico ou monocíclico monovalente ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos.
15 Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade que é opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes, preferivelmente um, dois ou três, substituintes preferivelmente selecionados do grupo
20 consistindo em alquila, hidróxi, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, Y-C(O)-R (onde Y é ausente ou um grupo quileno e R é hidrogênio, alquila, haloalquila, haloalcóxi, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), heteroalquila, heteroalquilóxi, heteroalquilamino, halo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilamino, heteroalquilsulfonilami-
25 no, sulfonamido, metilenodióxi, etilenodióxi, heterociclila ou heterociclilalquila ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou
30 de ambos os pedidos de prioridade. Mais especificamente o termo arila inclui, porém não está limitado à, fenila, clorofenila, metoxifenila, 2-fluorofenila, 2,4-difluorofenila, 1-naftila, 2-naftila, e os derivados destes.



"Arilóxi" significa um radical -OR onde R é uma arila como definida aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo fenóxi.

"Ariloxicarbonila" significa um radical $R-C(=O)-$ onde R é arilóxi ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo fenoxicarbonila.

"Cicloalquila" refere-se a um radical hidrocarboneto cíclico monovalente saturado de três a sete carbonos no anel ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, cicloexila, 4-metil-cicloexila e semelhantes.

"Cicloalquilalquila" significa um radical $-R^aR^b$ onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é grupo cicloalquila como definidos aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo cicloexilmetila e semelhantes.

"Cicloalquila substituída" significa um radical cicloalquila como definido aqui com um, dois ou três (preferivelmente um) átomos de hidrogênio no anel independentemente substituídos por ciano ou $-Y-C(O)R$ (onde Y é ausente ou um grupo alquilenos e R é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino, ou fenila opcional-



mente substituída) ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade.

"Dialquilamino" significa um radical -NRR' onde R e R' independentemente representam um grupo alquila, hidroxialquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila como definido aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados a dimetilamino, metietilamino, di(1-metiletil)amino, (metil)(hidroximetil)amino, (cicloexil)(metil)-amino, (cicloexil)(etil)amino, (cicloexil)(propil)amino, (cicloexil-metil)(metil)amino, (cicloexilmetil)(etil)amino e semelhantes.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo, preferivelmente flúor e cloro.

"Haloalquila" significa alquila substituída com um ou mais dos mesmos ou diferentes átomos de halo ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ e semelhantes.

"Heteroalquila" significa um radical alquila como definido aqui onde um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em -OR^a, -N(O)_nR^bR^c (onde n é 0 ou 1 se R^b e R^c for ambos independentemente alquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila, e 0 senão) e -S(O)_nR^d (onde n é um número inteiro de 0 a 2), com o entendimento que o ponto de ligação do radical heteroalquila é por meio de um átomo de carbono, onde R^a é hidrogê-

nio, acila, alcoxicarbonila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; R^b e R^c são independentemente um do outro hidrogênio, acila, alcoxicarbonila, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquilsulfonila, aminossulfonila, mono- ou dialquilaminossulfonila, aminoalquila, mono- ou dialquilaminoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidroxialquilsulfonila ou alcoxialquilsulfonila; e quando n for 0, R^d é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila ou fenila opcionalmente substituída, e quando n for 1 ou 2, R^d é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila opcionalmente substituída, amino, acilamino, monoalquilamino, ou dialquilamino ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados à, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-diidroxipropila, 1-hidroximetiletila, 3-hidroxibutela, 2,3-diidroxibutela, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfonietila, aminossulfonilmetila, aminossulfonietila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfonietila, metilaminossulfonilpropila e semelhantes.

"Heteroalquilcarbonila" significa o grupo $R_a-C(=O)-$, onde R_a é um grupo heteroalquila ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem acetiloximetilcarbonila, aminometilcarbonila, 4-acetilóxi-2,2-dimetil-butan-2-óila, 2-amino-4-metil-pentan-2-óila e semelhantes.

"Heteroalquilóxi" significa o grupo R_a-O- , onde R_a é um grupo heteroalquila ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade

ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem $(\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ e semelhantes.

"Heteroalquioxycarbonila" significa o grupo $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})$, onde R_a é um grupo heteroalquilóxi ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem 1-acetilóxi-metoxycarbonila $(\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-)$ e semelhantes.

"Heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico monovalente de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O, ou S, os átomos no anel permanecendo sendo C, com o entendimento que o ponto de ligação do radical heteroalquila será em um anel aromático ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. O anel heteroarila é opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes, selecionados de alquila, haloalquila, heteroalquila, hidróxi, alcóxi, halo, nitro ou ciano ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Mais especificamente, o termo heteroarila inclui, porém não está limitado a, piridila, furanila, tienila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, imidazolila, isoxazolila, pirrolila, pirazolila, pirimidinila, benzofuranila, tetraidrobenzofuranila, isobenzofuranila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotriazolila, indolila, isoindolila, benzoxazolila, quinolila, tetraidroquinolinila, isoquinolila, benzimidazolila,

benzisoaxazolila ou benzotienila, imidazo[1,2-a]-piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, e os derivados destes.

"Heteroarila" significa um radical $-R^aR^b$ onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é grupo heteroarila como definidos aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, piridin-3-ilmetila, imidazoliletila, piridiniletila, 3-(benzofuran-2-il)propila e semelhantes.

"Cicloalquila heteroalquilsustituída" significa um radical cicloalquila como definido aqui onde um, dois ou três átomos de hidrogênio no radical cicloalquila foram substituídos com um grupo de heteroalquila com o entendimento que o radical heteroalquila é ligado ao radical de cicloalquila por meio de uma ligação de carbono-carbono ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados à, 1-hidroximetilciclopentila, 2-hidroximetilcicloexila e semelhantes.

"Cicloalquila heterossustituída" significa um radical cicloalquila como definido aqui onde um, dois ou três átomos de hidrogênio no radical cicloalquila foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, oxo ($C=O$), imino, hidroximino ($=NOH$), $NR'SO_2R^d$ (onde R' é hidrogênio ou alquila e R^d é alquila, cicloalquila, hidroxialquila, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), $-X-Y-C(O)R$ (onde X é O ou NR' , Y é alquilenos ou inexistente, R é hidrogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ou fenila opcionalmente substituída, e R' é H ou alquila), ou $-S(O)_nR$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2) tal que quando n for 0, R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,



fenila opcionalmente substituída ou tienila, e quando n for 1 ou 2, R é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila opcionalmente substituída, tienila, amino, acilamino, monoalquilamino ou dialquilamino ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados a, 2-, 3-, ou 4-hidroxícicloexila, 2-, 3-, ou 4-aminocicloexila, 2-, 3- ou 4-metanossulfonamido-cicloexila, e semelhantes, preferivelmente 4-hidroxícicloexila, 2-aminocicloexila ou 4-metanossulfonamido-cicloexila.

"Cicloalquil-alquila heterossubstituída" significa um radical R^aR^b - onde R^a é um radical cicloalquila heterossubstituído e R^b é um radical alquilenos ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade.

"Heterocicloamino" significa um grupo cíclico monovalente saturado de 4 a 8 átomos no anel, onde um átomo no anel é N e os átomos no anel permanentes são C ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem piperidina e pirrolidina.

"Heterociclila" significa um radical cíclico não-aromático saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos no anel em que um ou dois átomos no anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou $S(O)_n$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), os átomos no anel permanentes sendo C, onde um ou dois átomos de C podem opcionalmente ser substituídos por um grupo carbonila ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados

nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. O anel heterociclila pode ser opcionalmente substituído independentemente com um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, haloalquila, heteroalquila, halo, nitro, ciano, cianoalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquila, $-(X)_n-C(O)R$ (onde X é O ou NR' , n é 0 ou 1, R é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi (quando n for 0), alcóxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ou fenila opcionalmente substituída, e R' é H ou alquila), $-alquilen-C(O)R^a$ (onde R^a é alquila, OR ou $NR'R''$ e R é hidrogênio, alquila ou haloalquila, e R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila), ou $-S(O)_nR$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2) tal que quando n for 0, R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila, e quando n for 1 ou 2, R é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino ou heteroalquila ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Mais especificamente, o termo heterociclila inclui, porém não está limitado à, tetraidropiranila, piperidino, N-metilpiperidin-3-ila, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ila, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, 4-(1,1-dioxo-tetraidro-2H-tiopiranila), pirrolinila, imidazolinila, N-metanossulfonil-piperidin-4-ila, e os derivados destes ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade.

"Heterociclilalquila" significa um radical $-R^aR^b$ onde R^a é um grupo alquilen e R^b é um grupo heterociclila como definidos acima ou mais



especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, tetraidropiran-2-ilmetila, 2- ou 3-piperidinilmetila, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propila e semelhantes.

"(Heterociclil)(cicloalquil)alquila" significa um radical alquila onde dois átomos de hidrogênio foram substituídos com um grupo heterociclila e um grupo cicloalquila ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade.

"(Heterociclil)(heteroaril)alquila" significa um radical alquila onde dois átomos de hidrogênio foram substituídos com um grupo heterociclila e um grupo heteroarila ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. "Heterociclil espiro cicloalquila" significa um radical espiro consistindo em um anel cicloalquila e um anel heterocíclico com cada anel tendo de 5 a 8 átomos no anel e os dois anéis tendo apenas um átomo de carbono em comum, com o entendimento que o ponto de ligação do radical heterociclil espiro cicloalquila é por meio do anel cicloalquila. O radical espiro é formado quando dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono do radical cicloalquila são substituídos com um grupo heterociclila como definido aqui ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, e podem ser opcionalmente substituídos com alquila, hidróxi,

hidroxialquila, ou oxo ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos incluem, porém não são limitados a, por exemplo, 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ila, 1,3-diazaespiro[4,5]decan-8-ila, 2,4-diona-1,3-diaza-espiro[4,5]decan-8-ila, 1,5-dioxa-espiro[5,5]undecan-9-ila, (3-hidroximetil-3-metil)-1,5-dioxa-espiro[5,5]undecan-9-ila e semelhantes.

10 "Hidroxialquila" significa um radical alquila como definido aqui, substituído com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três grupos hidróxi, contanto que o mesmo átomo de carbono não carregue mais do que um grupo hidróxi ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se

15 que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade. Exemplos representativos incluem, porém não são limitados à, hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila,

20 4-hidroxibutila, 2,3-diidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-diidroxibutila, 3,4-diidroxibutila e 2-(hidroximetil)-3-hidróxi-propila, preferivelmente 2-hidroxietila, 2,3-diidroxipropila e 1-(hidroximetil)-2-hidroxietila. Conseqüentemente, como usado aqui, o termo "hidroxialquila" é usado para definir um subgrupo de grupos heteroalquila.

25 "Grupo de partida" tem o significado convencionalmente associado com ele na química orgânica sintética, isto é, um átomo ou um grupo capaz de ser deslocado por um nucleófilo e inclui halo (tais como cloro, bromo e iodo), alcanossulfonilóxi, arenossulfonilóxi, alquilcarbonilóxi (por exemplo, acetóxi), arilcarbonilóxi, mesilóxi, tosilóxi, trifluorometanossulfonilóxi, arilóxi (por exemplo, 2,4-dinitrofenóxi), metóxi, N,O-dimetilidroxilamino e

30 semelhantes, preferivelmente tais grupos especificamente exemplificados aqui.

"Monoalquilamino" significa um radical -NHR onde R é um grupo alquila, hidroxialquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila como definido acima ou mais especificamente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes

5 radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade, por exemplo, metilamino, (1-metiletil)-amino, hidroximetilamino, cicloexilamino, cicloexilmetilamino, cicloexiletilamino e semelhantes.

10 "Fenila opcionalmente substituída" significa um anel fenila que é opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila, hidróxi, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, halo, nitro, ciano, amino, metilenodióxi, etilenodióxi e acila ou mais especifica-

15 mente aqueles dos compostos específicos listados nas tabelas incluídas ou sendo descritos nos exemplos. Entende-se que estes radicais podem ser agrupados também em um grupo protegendo apenas tais radicais porém do primeiro ou do segundo pedido de prioridade ou de ambos os pedidos de prioridade.

20 "Excipiente farmacêuticamente aceitável" significa um excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não-tóxica e nem biologicamente nem de outra maneira indesejável, e inclui excipiente que é aceitável para uso veterinário bem como uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmacêuticamente aceitável" como usa-

25 do aqui no relatório descritivo e nas reivindicações inclui igualmente um e mais do que um tal excipiente.

"Sal farmacêuticamente aceitável" de um composto significa um sal que é farmacêuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto de origem. Tais sais incluem: (1) sais de adição

30 ácido, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico,

ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidróxi-benzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoptanóico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico e semelhantes; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto de origem ou é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso, ou um íon de alumínio; ou coordenados com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e semelhantes.

Os termos "pró-droga" e "pródroga" são usados intercambialmente aqui e referem-se a qualquer composto que libera uma droga de origem ativa de acordo com a fórmula I ou II *in vivo* quando tal promedicamento é administrada em um indivíduo mamífero. Promedicamentos de um composto da Fórmula I ou II são preparadas modificando-se um ou mais grupos funcionais presentes no composto da Fórmula I ou II de uma tal maneira que as modificações podem ser clivadas *in vivo* para liberar o composto de origem. Promedicamentos incluem compostos da Fórmula I ou II onde um grupo hidróxi, amido, sulfidril, carbóxi ou carbonila em um composto da Fórmula I ou II é ligado a qualquer grupo que pode ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxila livre, amino ou sulfidril, respectivamente. Exemplos de promedicamentos incluem, porém não são limitados a, ésteres (por exemplo, derivados de acetato, dialquilaminoacetatos, formatos, fosfatos, sulfatos, e benzoato) e carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilamino-carbonila) de grupos hidróxi funcionais, grupos de ésteres (por exemplo, ésteres de etila, ésteres de morfolinoetanol) de grupos carboxila



funcionais, derivados de N-acetila (por exemplo, N-acetila) bases de N-Mannich, bases Schiff e enantiômeros de grupos amino funcionais, oximas, acetais, cetais e ésteres de enol de cetona e grupos aldeído funcionais em compostos da Fórmula I ou II e semelhantes, Observe Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p.1-29, Elsevier, New York-Oxford (1985).

"Grupo de proteção" refere-se a um agrupamento de átomos que quando ligados em um grupo reativo em uma molécula de máscara, reduz ou impede essa reatividade. Exemplos de grupo de proteção podem ser encontrados em T.W. Green e P.G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed. 1991) e Harrison e Harrison e outros, Compendium of Synthetic Organic Methods, Volumes 1-8 (John Wiley and Sons, 1971 - 1996). Grupos de proteção amino representativos incluem, formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxycarbonila (CBZ), *terc*-butoxicarbonila (Boc), trimetil silila (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonila (SES), grupos tritila e tritila substituída, aliloxycarbonila, 9-fluoroenilmetiloxycarbonila (Fmoc), nitro-veratriloxy-carbonila (NVOC) e semelhantes. Grupos de proteção hidróxi representativos incluem aqueles onde o grupo hidróxi é ou acilado ou alquilado tais como benzila e éteres de tritila bem como éteres de alquila, éteres de tetraidropiranila, éteres de trialkylsilila e éteres de alila.

"Tratar" ou "tratamento" de uma doença inclui (1) prevenir a doença, isto é, fazendo com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam em um mamífero que pode ser exposto à, ou predisposto à doença porém ainda não experimentados ou apresentaram os sintomas da doença; (2) inibir a doença, isto é, impedir ou reduzir o desenvolvimento da doença ou seus sintomas clínicos; ou (3) abrandar a doença, isto é, causando a regressão da doença ou seus sintomas clínicos.

"Uma quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um compostos que, quando administrada em um mamífero para tratar uma doença, é suficiente para realizar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, da doença e de sua gravidade e a idade, peso, etc., do mamífero a ser tratado.

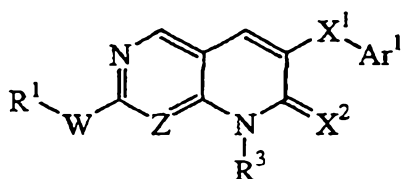
No caso dos desenhos da fórmula estrutural na presente descri-



ção, "N" é apenas mostrado com uma ou duas ligações para o resto da estrutura ou "O" é apenas mostrado com uma ligação para o resto da estrutura, o versado na técnica entenderá que no caso de "N" dois ou um átomo de "H", respectivamente e no caso de "O" um átomo de "H" estão presentes na fórmula porém não-mostrado pelo programa de computador usado para desenhar as estruturas, por exemplo ISIS draw. Portanto, "-N" representa "-NH₂", "-N-" representa "-NH-" e "-O" representa "-OH".

Todavia, a descrição mais ampla da invenção é apresentada no sumário da invenção, aspectos particulares são apresentados abaixo.

Um aspecto da presente invenção fornece um composto da Fórmula I:



Fórmula I

I

onde R¹, R³, W, Z, X¹ e Ar¹, são como definidos acima no sumário da invenção.

Preferivelmente, W é NR², mais preferivelmente NH.

Preferivelmente, Z é N.

Preferivelmente, X¹ é O ou CH₂, mais preferivelmente O.

Preferivelmente, Ar¹ é fenila opcionalmente substituída, furila opcionalmente substituída ou tienila opcionalmente substituída. Mais preferivelmente, Ar¹ é fenila opcionalmente substituída, particularmente 2-substituída, 4-substituída ou 2,4-dissubstituída. Ainda mais preferivelmente, Ar¹ é fenila substituída por monoalo (por exemplo, 2-clorofenila, 2-fluorofenila ou 4-fluorofenila), monoalquilfenila (por exemplo, 2-metilfenila), fenila substituída por dialo (por exemplo, 2,4-difluorofenila), dialquilfenila (por exemplo, 2,4-dimetilfenila ou 2,6-dimetilfenila), fenila 2,4-dissubstituída (por exemplo, 4-flúor-2-metilfenila, 2-flúor-4-metilfenila), ou preferivelmente da mesma forma fenila monoalo e monoalquilsubstituída.

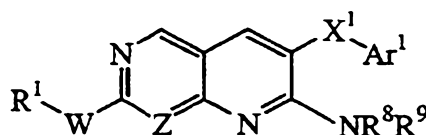


Preferivelmente, R^1 é arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterossustituída, heteroalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Mais preferivelmente R^1 é cicloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterossustituída, heteroalquila ou heterociclila. Um exemplo particularmente preferido de um R^1 de heteroalquila é hidroxialquila, por exemplo, (1-hidróxi-2-metil)-prop-2-ila, 1-hidróxi-pentan-2-ila, (S)-2-hidróxi-1,2-dimetil-propila, (R)-2-hidróxi-1,2-dimetil-propila, (S)-2-hidróxi-1-metil-etila, 1-hidroximetil-ciclopentan-1-ila e 2-hidróxi-2-metil-propila ou 1,3-dimetil-3-hidróxi-butila e mais especificamente 3-hidróxi-1(R)-3-dimetilbutila ou 3-hidróxi-1(S)-3-dimetilbutila ou aqueles radicais dos exemplos específicos listados nos exemplos específicos ou tabelas incluídas. Os exemplos particularmente preferidos de R^1 de heterociclila incluem incluem tetraidro-2H-piran-4-ila, 1-(metilsulfonil)-piperidin-4-ila e 1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-ila ou aqueles radicais dos exemplos específicos listados nos exemplos específicos ou tabelas incluídas. Os exemplos específicos de R^1 incluem 4-hidroxicicloexila, tetraidro-2H-piran-4-ila, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ila, ciclopentila, (S)-(2-hidróxi-1,2-dimetil)propila, 2,2-dietoxietila, 2,2-dimetoxietila, 3-hidroxipiridin-2-ila, (S)-(1-hidroximetil-2-metil)propila, 4-(2-(N,N-dietilamino)etóxi)fenila, benzila, fenila, butila, dodecila, 2-hidroxietila, 3-metilbutila, 2-metilpropila, (2-hidróxi-1,1-dimetil)etila, 2,3-diidroxipropila, 3-hidroxipropila, hexila, piridin-2-ila, 2-morfolinoetila, 2-(piperidin-1-il)etila, cicloexilmetila, 1-(hidroximetil)butila, 4-fluorofenila, ciclopropilmetila, 2-metoxietila, 3-(N,N-dimetilamino)propila, isopropila, metila, 2-morfolino-2-(piridin-4-il)etila, 3-furilmetila, 1-oxidotetraidro-2H-tiopiran-4-ila, 1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-ila, 1-fenilpropila, fenetila, 4-(2-hidroxietil)-fenila, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propila, 4-hidroxibutila, 3-morfolinopropila, 3-(2-pirrolidinon-1-il)propila, 2-acetamidoetila, 2-(piridin-2-il)etila, pentila, 2-(N,N-dimetilamino)etila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-il)propila, etila, 5-metilpiridin-2-ila, propila, metila, ciclopropila, (1-hidroximetil-3-metiltio)propila, (1-hidroximetil)ciclopentila, 1,1-dimetilpropila, 3-etóxi-3-oxopropila, (1-(piperidin-1-il)cicloexil)metila, 3-metoxipropila, ciclobutila, 1-(oxoetoximetil)piperidin-4-ila, 4-metoxicicloexila, 2-cicloexiletila, (2-metiltiazol-5-

il)metila, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetila, hidrogênio, 4-fenilbutila, 2-(4-amino-fenil)etila, piridin-3-ila, tetraidro-2H-tiopiran-4-ila e (1-hidroximetil)butila, ou aqueles radicais dos exemplos específicos listados nos exemplos específicos ou tabelas incluídas.

- 5 Preferivelmente, R^3 é alquila, arila, cicloalquila ou heteroalquila, mais preferivelmente alquila ou cicloalquila e ainda mais preferivelmente metila ou da mesma forma propila ou ciclopropila.

Outro aspecto da invenção fornece compostos da Fórmula II.



Fórmula II

- 10 ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes,
onde:

Z é N ou CH;

W é NR^2 ;

- 15 X^1 é O, NR^4 (onde R^4 é hidrogênio ou alquila), S, ou CR^5R^6
(onde R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio ou alquila) ou $C=O$;

Ar^1 é arila ou heteroarila;

- R^1 é hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterosustituída, heteroalquila, cianoalquila, heterociclila, heterociclilalquila, - Y^1 -
20 $C(O)-Y^2-R^{11}$ (onde Y^1 e Y^2 são independentemente ou inexistente ou um grupo alquileno e R^{11} é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquila ou (heterociclil)heteroaril)alquila;

R^2 é hidrogênio ou alquila;

- 25 R^7 é hidrogênio ou alquila; e

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, - $C(O)-R^{81}$ (onde R^{81} é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alcóxi, arilóxi, amino, mono- e dialquilamino, arilamino

ym
A

ou aril(alquil)amino).

onde R^1 , R^3 , W, Z, X^1 e Ar^1 , são como acima definidos.

Preferivelmente W é NR^2 , mais preferivelmente NH.

Preferivelmente, Z é N.

5 Preferivelmente, X^1 é O ou CH_2 , mais preferivelmente O.

Preferivelmente, Ar^1 é fenila opcionalmente substituída, furila
opcionalmente substituída ou tienila opcionalmente substituída. Mais prefe-
rivelmente, Ar^1 é fenila opcionalmente substituída, particularmente 2-
substituída, 4-substituída ou 2,4-dissubstituída. Ainda mais preferivelmente,
10 Ar^1 é fenila monoalossubstituída (por exemplo, 2-clorofenila, 2-fluorofenila
ou 4-fluorofenila), monoalquilfenila (por exemplo, 2-metilfenila), fenila dia-
lossubstituída (por exemplo, 2,4-difluorofenila), dialquilfenila (por exemplo,
2,4-dimetilfenila ou 2,6-dimetilfenila), fenila 2,4-dissubstituída (por exemplo,
4-flúor-2-metilfenila, 2-flúor-4-metilfenil) ou preferivelmente da mesma forma
15 fenila monoalo e monoalquilsustituída.

Preferivelmente, R^1 é alquila, aralquila, cicloalquila, cicloalqui-
lalquila, ciloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterossustituída,
heteroalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Mais preferivelmente R^1 é
ciloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterossustituída, heteroal-
20 quila ou heterociclila. Os exemplos específicos de R^1 incluem 4-
hidroxicicloexila, tetraidro-2H-piran-4-ila, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ila, ci-
clopentila, (S)-(2-hidróxi-1,2-dimetil)propila, 2,2-dietoxietila, 2,2-dimetoxi-
etila, 3-hidroxipiridin-2-ila, (S)-(1-hidroximetil-2-metil)propila, 4-(2-(N,N-dieti-
lamino)etóxi)fenila, benzila, fenila, butila, dodecila, 2-hidroxietila, 3-
25 metilbutila, 2-metilpropila, (2-hidróxi-1,1-dimetil)etila, 2,3-diidroxi-propila, 3-
hidroxipropila, hexila, piridin-2-ila, 2-morfolinoetila, 2-(piperidin-1-il)etila, ci-
cloexilmetila, 1-(hidroximetil)butila, 4-fluorofenila, ciclopropilmetila, 2-
metoxietila, 3-(N,N-dimetilamino)-propila, isopropila, metila, 2-morfolino-2-
(piridin-4-il)etila, 3-furilmetila, 1-oxidotetraidro-2H-tiopiran-4-ila, 1-fenilpropi-
30 la, 1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-ila, fenetila, 4-(2-hidroxietil)fenila, 3-(4-
metilpiperazin-1-il)propila, 4-hidroxibutila, 3-morfolinopropila, 3-(2-pirroli-
dinon-1-il)propila, 2-acetamidoetila, 2-(piridin-2-il)etila, pentila, 2-(N,N-

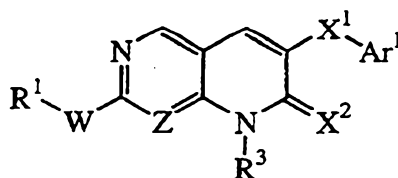


dimetilaminno)etila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 3-(pirrolidin-1-il)propila, etila, 5-metilpiridin-2-ila, propila, metila, ciclopropila, (1-hidroximetil-3-metiltio)propila, (1-hidroximetil)ciclopentila, 1,1-dimetilpropila, 3-etóxi-3-oxopropila, (1-(piperidin-1-il)cicloexil)metila, 3-metoxipropila, ciclobutila, 1-(oxo-etoximetil)piperidin-4-ila, 4-metoxicicloexila, 2-cicloexiletila, (2-metiltiazol-5-il)metila, imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetila, hidrogênio, 4-fenilbutila, 2-(4-aminofenil)etila, piridin-3-ila, tetraidro-2H-tiopiran-4-ila e (1-hidroximetil)butila.

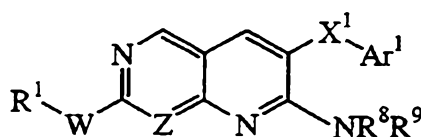
Preferivelmente, R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, alquilsulfonila ou $-C(O)-R^{81}$, onde R^{81} é monoalquilamino.

10 Outras modalidades preferidas da presente invenção são como segue:

(i) Um composto da fórmula I ou II



Fórmula I



Fórmula II

ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes,
onde:

15 Z é N ou CH;

W é NR^2 ;

X^1 é O, NR^4 (onde R^4 é hidrogênio ou alquila), S, ou CR^5R^6 (onde R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio ou alquila) ou $C=O$;

X^2 é O ou NR^7 ;

20 Ar^1 é arila ou heteroarila;

R^2 é hidrogênio, alquila, acila, alcóxicarbonila, arilóxicarbonila, heteroalquilcarbonila, heteroalquilóxicarbonila ou $-R^{21}-R^{22}$ onde R^{21} é alquilenos ou $-C(=O)-$ e R^{22} é alquila ou alcóxi;

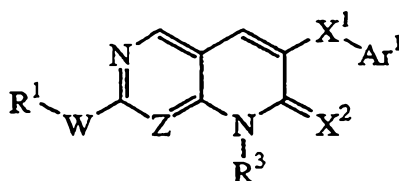
R^1 é hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsubstituída, cicloalquila heterosubstituída, heteroalquila, cianoalquila, heterociclila, heterociclilalquila, R^{12} -SO₂-heterocicloamino (onde R^{12} é haloalquila, arila, aralquila, heteroarila ou heteroaralquila), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (onde Y¹ e Y² são independentemente ou inexistente ou um grupo alquileno e R¹¹ é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquila ou (heterociclil)heteroaril)alquila;

R^3 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, haloalquila, heteroalquila, cianoalquila, alquileno-C(O)-R³¹ (onde R³¹ é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino ou NR³²-Y³-R³³ (onde Y³ é -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ ou S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ e R³⁵ são independentemente hidrogênio ou alquila; e R³³ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila ou fenila opcionalmente substituída) ou acila;

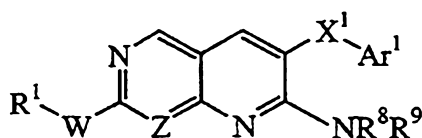
R^7 é hidrogênio ou alquila; e

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, -C(O)-R⁸¹ (onde R⁸¹ é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alcóxi, arilóxi, amino, mono- e dialquilamino, arilamino ou aril(alquil)amino) ou R^8 e R^9 juntos formam =CR⁸²R⁸³ (onde R⁸² e R⁸³ são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila ou fenila opcionalmente substituída); ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes,

(ii) O composto como especificado em (i) da fórmula I ou II



Fórmula I



Fórmula II

ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes,
onde:

Z é N ou CH;

W é NR²;

5 X¹ é O, NR⁴ (onde R⁴ é hidrogênio ou alquila), S, ou CR⁵R⁶
(onde R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio);

X² é O;

Ar¹ é arila;

R₂ é hidrogênio, alquila, acila;

10 R¹ é hidrogênio, alquila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaral-
quila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsustituída, ci-
cloalquila heterosustituída, heteroalquila, heterociclila, heterociclilalquila,
R¹²-SO₂-heterocicloamino (onde R¹² é haloalquila, arila, aralquila, heteroa-
rila), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (onde Y¹ e Y² são independentemente ou inexistente
15 ou um grupo alquilenos e R¹¹ é alcóxi), (heterociclil)(cicloalquil)alquila ou
(heterociclil)heteroaril)alquila;

R³ é alquila, cicloalquila, arila, amino, monoalquilamino, dial-
quilamino; e

20 R⁸ e R⁹ são independentemente hidrogênio, alquilsulfonila,
-C(O)-R⁸¹

onde R⁸¹ é monoalquilamino;

ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

(iii) O composto como especificado (i)

onde

25 Z é N ou CH;

W é NR² ou O;

X¹ é O, NR⁴ (onde R⁴ é hidrogênio ou alquila), S, ou CR⁵R⁶
(onde R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio ou alquila) ou C = O;



X^2 é O ou NR^7 ;

Ar^1 é arila ou heteroarila;

R^2 é hidrogênio ou alquila;

R^1 é hidrogênio, alquila, haloalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterosustituída, heteroalquila, cianoalquila, heterociclila, heterociclilalquila, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (onde Y^1 e Y^2 são independentemente ou inexistente ou um grupo alquilenos e R^{11} é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquila ou (heterociclil)(heteroaril)alquila;

R^3 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, haloalquila, heteroalquila, cianoalquila, alquilenos- $C(O)-R^{31}$ (onde R^{31} é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino ou $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (onde Y^3 é $-C(O)$),

$-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ ou $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou alquila; e R^{33} é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila ou fenila opcionalmente substituída) ou acila;

R^7 é hidrogênio ou alquila; e

R^8 e R^9 são independentemente hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, $-C(O)-R^{81}$ (onde R^{81} é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alcóxi, arilóxi, amino, mono e dialquilamino, arilamino ou aril(alquil)amino) ou R^8 e R^9 juntos formam $=CR^{82}R^{83}$ (onde R^{82} e R^{83} são independentemente, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila ou fenila opcionalmente substituída).

(iv) O composto como especificado em (ii) onde Ar^1 não é arila, porém heteroarila.

(v) O composto como especificado em (iii) da Fórmula I
onde:

Z é N;



W é NR^2 ;

X^1 é O, S, ou CR^5R^6 (onde R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio);

X^2 é O;

5

Ar^1 é arila;

R^2 é hidrogênio ou alquila;

10

R^1 é hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterossustituída, heteroalquila, heterociclila, heterociclilalquila, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (onde Y^1 e Y^2 são, independentemente, ou inexistente ou um grupo alquilenos e R^{11} é alcóxi, (heterociclil)(cicloalquil)alquila ou (heterociclil)(heteroaril)alquila;

R^3 é alquila, cicloalquila e arila.

(vi) O composto como especificado em qualquer dentre (i) a (v) da Fórmula I ou Fórmula II, preferivelmente Fórmula I.

15

(vii) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (vi), onde Z é N.

(viii) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (vii), onde W é NH.

20

(ix) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (viii), onde Ar^1 é fenila opcionalmente substituída.

(x) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (ix), onde X^1 é O ou CH_2 .

(xi) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (x), onde X^1 é O.

25

(xii) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (x) onde R^1 é arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterossustituída, heteroalquila, heterociclila ou heterociclilalquila.

30

(xiii) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xii) onde R^1 é cicloalquila heteroalquilsustituída, cicloalquila heterossustituída, heteroalquila ou heterociclila.

(xiv) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a



(xiii) onde R^1 é heterociclila.

(xv) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xiii) onde R^1 é heteroalquila.

5 (xvi) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xv) onde R^1 é hidroxialquila.

(xvii) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xvi) onde Ar^1 é fenila 2-substituída, fenila 4-substituída ou fenila 2,4-dissubstituída.

10 (xviii) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xvii), onde Ar^1 é 2-clorofenila, 2-fluorofenila, 2-metilfenila, 4-flúor-2-metilfenila ou 2,4-difluorofenila.

(xix) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xviii) onde X^2 é O.

15 (xx) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xviii) onde X^2 é NR^7 .

20 (xxi) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xx) onde R^3 é metila, etila, propila, ciclopropila, amino, dimetilamino, metil-isobutilamino, propilamino, fenila substituída por halogênio, por exemplo, fluorofenila, preferivelmente metila, propila ou ciclopropila, mais preferivelmente metila.

25 (xxii) O composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xxi) da Fórmula II, onde R^8 é hidrogênio e R^9 é alquila, alquilsulfonila ou $-C(O)-R^{81}$ (onde R^{81} é alquila, alcóxi, arilóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), preferivelmente R^9 é hidrogênio, alquilsulfonila, $-C(O)-R^{81}$ é monoalquilamino.

(xxiii) O composto como especificado em (xxi), onde Ar^1 é 2,4-difluorofenila e R^1 é tetraidro-2H-piran-4-ila, isto é, 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

30 (xxiv) O composto como especificado em (xxi), onde Ar^1 é 2,4-difluorofenila e R^1 é tetraidro-2H-piran-4-ila, isto é, 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-propil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

(xxv) O composto como especificado em (xxi), onde Ar^1 é 2,4-

difluorofenila e R^1 é tetraidro-2H-piran-4-ila, isto é, 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-ciclopropil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

(xxvi) O composto como especificado em (xxi), onde Ar^1 é 2,4-difluorofenila e R^1 é 1,3-dimetil-3-hidróxi-butila, isto é, 6-(2,4-Difluorofenóxi)-2-(3-hidróxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

(xxvii) O composto como especificado em (xxvi) que é 6-(2,4-Difluorofenóxi)-2-(3-hidróxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

(xxviii) O composto como especificado em (xxvi) que é 6-(2,4-Difluorofenóxi)-2-(3-hidróxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

(xxix) O composto como especificado em (i) ou (ii) da Fórmula I, onde: R^2 é acila, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, heteroalquilcarbonila, heteroalquiloxicarbonila ou $-R^{21}-R^{22}$ onde R^{21} é alquilenos ou $-C(=O)-$ e R^{22} é alquila ou alcóxi.

(xxx) O composto como especificado em (xxix), onde R^1 é heteroalquila ou heterociclila.

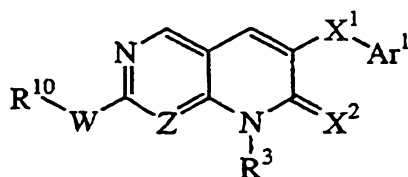
(xxxi) O composto como especificado em (xxx), onde R^1 é heterociclila.

(xxxii) O composto como especificado em qualquer um dentre (xxix) a (xxxi), onde X^1 é O, X^2 é O e R^3 é metila.

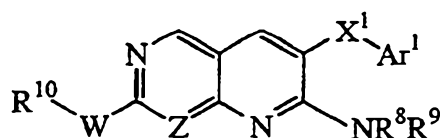
(xxxiii) O composto como especificado em qualquer um dentre (xxx) a (xxxii), onde R^2 é acila.

(xxxiv) O composto como especificado em qualquer um dentre (xxix) a (xxxiii), onde Ar^1 é 2,4-difluor-fenila, R^1 é tetraidro-2H-piran-4-il e R^2 é acetila.

(xxxv) Um composto da fórmula I' ou II"



Fórmula I'



Fórmula II"

onde

Z é N ou CH;

W é S, S(O), S(O)₂ ou O;

X¹ é O, NR⁴ (onde R⁴ é hidrogênio ou alquila), S, ou CR⁵R⁶

5 (onde R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio ou alquila) ou C = O;

X² é O ou NR⁷;

Ar¹ é arila ou heteroarila;

R¹⁰ é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, ou R¹⁰W juntos formam um grupo de partida ou hidróxi;

10 R³ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, haloalquila, heteroalquila, cianoalquila, alquilen-C(O)-R³¹ (onde R³¹ é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino ou NR³²-Y³-R³³ (onde Y³ é -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ ou S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ e R³⁵ são independentemente hidrogênio ou alquila; e R³³ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila ou fenila opcionalmente substituída) ou acila;

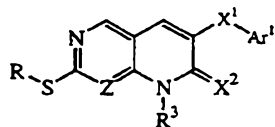
R⁷ é hidrogênio ou alquila; e

20 R⁸ e R⁹ são independentemente hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, -C(O)-R⁸¹ (onde R⁸¹ alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alcóxi, arilóxi, amino, mono e dialquilamino, arilamino ou aril(alquil)amino) ou R⁸ e R⁹ juntos formam = CR⁸²R⁸³ (onde R⁸² e R⁸³ são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila ou
25 fenila opcionalmente substituída).

(xxxvi) Uma composição compreendendo um excipiente farmacologicamente aceitável, se desejado e um ou mais compostos como especificado em (i) a (xxxiv) ou sais farmacologicamente aceitáveis destes.



(xxxvii) Um processo para preparar um composto de sulfeto da fórmula :



onde:

Z é N ou CH;

5 X¹ é O, NR⁴ (onde R⁴ é hidrogênio ou alquila), S, CR⁵R⁶ (onde R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio ou alquila) ou C = O;

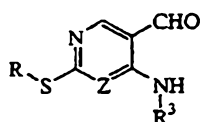
X² é O;

Ar¹ é arila ou heteroarila;

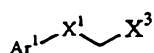
R é alquila ou arila;

10 R³ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, haloalquila, heteroalquila, cianoalquila, acila, alquilen-C(O)-R³¹ (onde R³¹ é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino ou NR³²-Y³-R³³ (onde Y³ é -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ ou S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ e R³⁵ são independentemente hidrogênio ou alquila; e R³³ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila ou fenila opcionalmente substituída);
o referido método compreendendo as etapas de:

contatar um aldeído da fórmula :



com um composto de arila da fórmula:



20 onde

X³ é -C(=O)-OR' e R' é alquila,

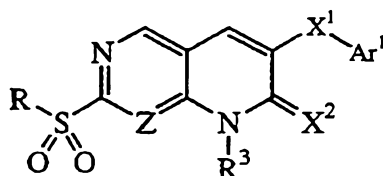
sob condições suficientes para produzir o referido composto de sulfeto.

(xxxviii) O processo como especificado em (xxxvii), onde Z, X¹, Ar¹ ou R³ é como especificado em qualquer um dentre (i) a (xxxiv).

25 (xxxix) O processo como especificado em (xxxviii), onde R³ é

hidrogênio.

(xxxx) O processo como especificado em qualquer um dentre (xxxvii) a (xxxix) também compreendendo produzir um composto de sulfonila da fórmula :



5 onde

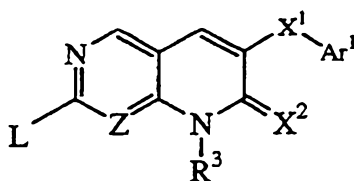
R, Z, R³, X¹, X² e Ar¹ são como especificado em qualquer um dentre (xxxvii) a (xxxix), compreendendo expor o referido composto de sulfeto a condições de oxidação para produzir o referido composto de sulfonila.

10

(xxxxi) O processo como especificado em (xxxx), onde as referidas condições de oxidação compreendem MCPBA, Oxone®, periodato ou uma espécie de peróxido de rênio.

15

(xxxxii) Um processo de preparar um composto da fórmula I como especificado em qualquer um dentre (i) a (xxxiv) compreendendo as etapas de:
contatar um composto da Fórmula IV:



onde Z, R³, X¹, X² e Ar¹ são como especificado em qualquer um dentre (i) a (xxxiv), e

L é um grupo de partida;

20

com uma amina R¹R²NH com R¹ e R² tendo o mesmo significado como R¹ e R² em qualquer um dentre (i) a (xxxiv) sob condições de deslocamento nucleofílico.

(xxxxiii) O processo de (xxxxii), onde L é um grupo RS(O)_n-onde R é um grupo fenila ou alquila e n é um número inteiro de 0 a 2.

(xxxxiv) Um composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xxxiv) quando preparado por um processo como especificado em (xxxxii).

5 (xxxxv) Um composto como especificado em (xxxv) quando preparado por um processo como especificado em qualquer um dentre (xxxvii) a (xxxx).

10 (xxxxvi) Um uso de um composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xxxiv) ou (xxxxiv) para a preparação de um medicamento para tratar distúrbios mediados por p38 especificamente onde o referido distúrbio mediado por p38 é artrite, doença de Crohn, síndrome irritável intestinal, síndrome de angústia respiratória do adulto ou doença pulmonar obstrutiva crônica, ou o referido distúrbio mediado por p38 é doença de Alzheimer.

15 (xxxxvii) Um método para tratar distúrbio mediado por p38 especificamente onde o referido distúrbio mediado por p38 é artrite, doença de Crohn, síndrome irritável intestinal, síndrome da angústia respiratória do adulto ou doença pulmonar obstrutiva crônica, ou onde o referido distúrbio mediado por p38 é doença de Alzheimer, compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um
20 composto como especificado em qualquer um dentre (i) a (xxxiv) ou (xxxxiv).

Os compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas bem como formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas, incluindo formas hidratadas, são equivalentes às formas não solvatadas e são destinadas a serem abrangidas dentro do escopo da presente invenção. Em adição aos compostos anteriormente descritos, os compostos da presente invenção incluem todas as formas tautoméricas. Além disso, a presente invenção da mesma forma inclui todos os sais farmaceuticamente aceitáveis desses compostos junto das
25 formas de pró-droga dos compostos e todos os estereoisômeros quer em
30 uma forma quiral pura ou uma mistura racêmica ou outra forma de mistura.

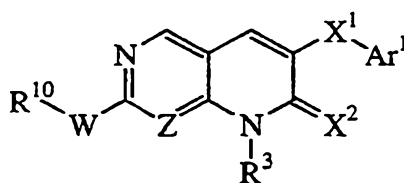
Os compostos das Fórmulas I e II são capazes de também formar sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis. Todas essas for-

mas estão dentro do escopo da presente invenção.

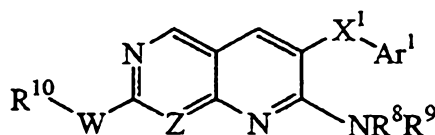
Os sais de adição ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos das Fórmulas I e II incluem sais derivados de ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromídrico, iodídrico, fosforoso, e outros, bem como sais derivados de ácidos orgânicos, tais como ácidos mono e dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos substituídos por fenila, ácidos alcanóicos de hidróxi, ácidos alcanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos aromáticos e alifáticos, etc. Tais sais, desta maneira, incluem sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfeto, bissulfeto, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartarato, metanossulfonato, e outros. Da mesma forma considerados, são os sais de aminoácidos, tais como arginato e semelhantes e gliconato, galacturonato (observe, por exemplo, Berge S. M., e outros, "Pharmaceutical Salts", *J. of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1 a 19).

Os sais de adição ácido dos compostos básicos podem ser preparados contatando-se a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir o sal da maneira convencional. A forma de base livre pode ser regenerada contatando-se a forma de sal com uma base e isolando-se a base livre da maneira convencional. As formas de base livre diferem de suas formas de sal respectivas um pouco em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, porém de outra maneira os sais são equivalentes à sua base livre respectiva para os propósitos da presente invenção.

Outro aspecto da invenção fornece intermediários das Fórmulas I' e II", úteis na preparação de compostos das Fórmulas I e II.



Fórmula I'



Fórmula II'

onde

Z é N ou CH;

W é S, S(O), S(O)₂ ou O;

5 X¹ é O, NR⁴ (onde R⁴ é hidrogênio ou alquila), S, ou CR⁵R⁶ (onde R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio ou alquila) ou C = O;

X² é O ou NR⁷;

Ar¹ é arila ou heteroarila;

R¹⁰ é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, ou R¹⁰W juntos formam um grupo de partida ou hidróxi;

10 R³ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, haloalquila, heteroalquila, cianoalquila, alquileno-C(O)-R³¹ (onde R³¹ é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino ou NR³²-Y³-R³³ (onde Y³ é -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ ou S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ e R³⁵ são independentemente hidrogênio ou alquila; e R³³ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila ou fenila opcionalmente substituída) ou acila;

R⁷ é hidrogênio ou alquila; e

20 R⁸ e R⁹ são independentemente hidrogênio, alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alquilsulfonila, arilsulfonila, -C(O)-R⁸¹ (onde R⁸¹ é alquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, alcóxi, arilóxi, amino, mono e dialquilamino, arilamino ou aril(alquil)amino) ou R⁸ e R⁹ juntos formam = CR⁸²R⁸³ (onde R⁸² e R⁸³ são

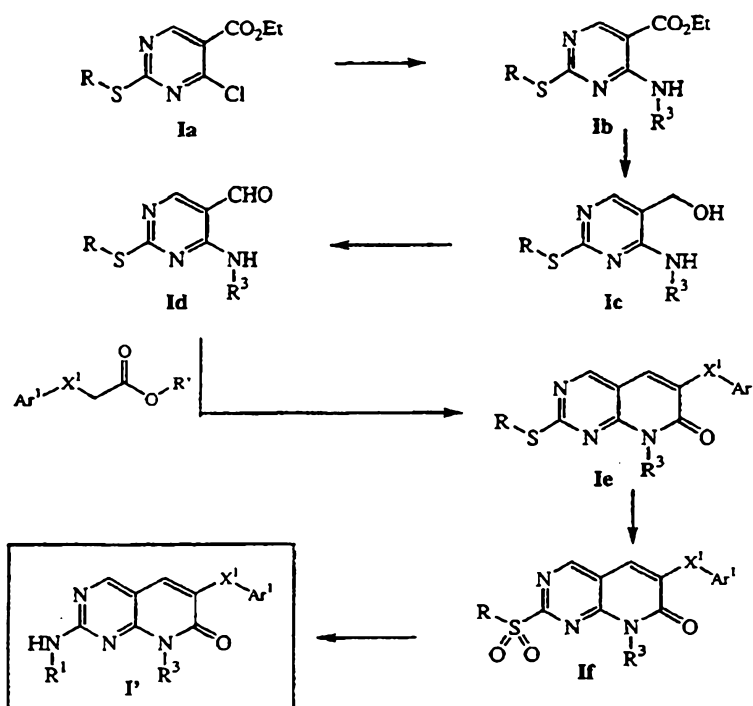


independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila ou fenila opcionalmente substituída).

Os compostos das Fórmulas I' e II", onde W é O, podem ser preparados hidrolisando-se as sulfonas precursoras, tais como If, 2e, IIIg mostrados nos seguintes esquemas 1 - 4 refluxando-se ácido acético aquoso ou hidróxido aquoso para fornecer um composto de hidroxila (isto é, compostos I' e II", onde $R^{10}W$ é hidróxi). O composto de hidroxila resultante pode ser alquilado com $R^{10}-L$, onde L é um grupo de partida para fornecer compostos das Fórmulas I' e II", onde W é O e R^{10} é como descrito. Alternativamente, o grupo sulfona na sulfona precursora pode ser diretamente deslocado com um álcool $R^{10}-OH$ como descrito em WO 96/33798 para fornecer compostos das Fórmulas I e II onde W é O e R^{10} é como descrito. Os compostos das Fórmulas I' e II", onde $R^{10}W$ forma um grupo de partida tal como halo, podem ser preparados tratando-se o composto precursor onde $R^{10}W$ é hidróxi com um agente de halogenação, tal como oxiclreto fosforoso ou oxibrometo fosforoso. Os compostos das Fórmulas I' e II", onde $R^{10}W$ forma um grupo de partida tal como acetóxi, tosilóxi etc., podem ser preparados tratando-se o composto precursor onde $R^{10}W$ é hidróxi com um agente de acilação ou sulfonilação, respectivamente.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por uma variedade de métodos. Em um aspecto da presente invenção, um método para preparar compostos da Fórmula I, onde Z é N, é mostrado no Esquema 1 abaixo. Deve ser apreciado que embora o esquema freqüentemente indique estruturas exatas, os métodos da presente invenção aplicam-se amplamente aos compostos análogos da Fórmula I ou II, devido à consideração apropriada à proteção e desproteção dos grupos funcionais reativos por métodos padrão para a técnica da química orgânica. Por exemplo, os grupos hidróxi, a fim de prevenir reações colaterais indesejáveis, algumas vezes necessitam ser convertidos para éteres ou ésteres durante reações químicas em outros sítios na molécula. O grupo de proteção hidróxi é, em seguida, removido para fornecer o grupo hidróxi livre. Similarmente, os grupos amino e grupos de ácido carboxílico podem ser derivados para protegê-

lo contra reações colaterais indesejáveis. Os grupos de proteção típicos, e métodos para ligá-lo e clivá-lo, são descritos totalmente nas referências anteriormente incorporadas por T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, New York, 1999, and Harrison and Harrison e outros, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1 - 8 (John Wiley and Sons, 1971 - 1996).



Esquema I

O tratamento de um composto da Fórmula Ia com amina primária ($R^3\text{-NH}_2$) fornece um composto da Fórmula Ib. Esta reação é convenientemente realizada em um solvente que é neutro sob as condições de reação, preferivelmente um hidrocarboneto alifático halogenado, especialmente diclorometano, um hidrocarboneto aromático halogenado, ou um éter cíclico ou de cadeia aberta, tal como tetraidrofurano, uma formamida ou um álcool inferior. Adequadamente, a reação é realizada em cerca de -20°C a cerca de 120°C .

A redução de um composto da Fórmula Ib fornece um álcool da Fórmula Ic. Esta redução é tipicamente realizada empregando hidreto de alumínio e lítio de uma maneira bem-conhecida por aqueles versados na



técnica (por exemplo, em um solvente que é neutro sob as condições da redução, preferivelmente um éter cíclico ou de cadeia aberta, especialmente tetraidrofurano, a cerca de -20°C a cerca de 70°C, preferivelmente a cerca de 0°C a cerca da temperatura ambiente).

5 A oxidação de um álcool da Fórmula Ic fornece um carboxaldeído da Fórmula Id. A oxidação é tipicamente realizada com dióxido de manganês, embora outros numerosos métodos possam ser também empregados (observe, por exemplo, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4ª ED., March, John Wiley & Sons, New York (1992)). Dependendo do agente de oxidação
10 empregado, a reação é realizada convenientemente em um solvente que seja neutro sob as condições de oxidação específicas, preferivelmente um hidrocarboneto alifático halogenado, especialmente diclorometano, ou um hidrocarboneto aromático opcionalmente halogenado. Adequadamente, a oxidação é realizada em cerca de 0°C a cerca de 60°C.

15 A reação de um carboxaldeído da Fórmula Id com um éster, $Ar^1-X^1CH_2-CO_2R'$ (onde R' é um grupo alquila e Ar^1 e X^1 são aqueles definidos acima) na presença de uma base fornece um composto da Fórmula Ie. Qualquer base relativamente não-nucleofílica pode ser usada incluindo carbonatos, tais como carbonato de potássio, carbonato de lítio, e carbonato de
20 sódio; bicarbonatos, tais como bicarbonato de potássio, bicarbonato de lítio, e bicarbonato de sódio; aminas, tais como aminas secundárias e terciárias; e aminas ligadas por resina, tais como 1,3,4,6,7,8-hexaidro-2Hpirimido[1,2-a]pirimidina. Convenientemente, a reação é realizada em um solvente que é relativamente polar porém neutro sob as condições de reação, preferivel-
25 mente uma amida, tal como dimetilformamida, pirrolidinona, especialmente 1-metil-2-pirrolidinona, e em uma temperatura de cerca de 25°C a cerca de 150°C.

 A oxidação de Ie com um agente de oxidação, por exemplo, um
30 perácido tal como ácido cloroperbenzóico (isto é, MCPBA) ou Oxone®, fornece uma sulfona (If) que pode ser convertida em uma variedade de compostos alvo. Tipicamente, a oxidação de Ie é realizada em um solvente que é neutro sob as condições da oxidação. Por exemplo, quando MCPBA é



usado como o agente de oxidação, o solvente é preferivelmente um hidrocarboneto alifático halogenado, especialmente clorofórmio. Quando Oxone® é usado como o agente de oxidação, o solvente é preferivelmente metanol, etanol aquoso ou tetraidrofurano aquoso. A temperatura de reação depende do solvente usado. Para um solvente orgânico, a temperatura de reação é geralmente em torno de -20°C a cerca de 50°C, preferivelmente em torno de 0°C a cerca da temperatura ambiente. Quando a água é usada como o solvente, a temperatura de reação é geralmente de cerca de 0°C a cerca de 50°C, preferivelmente em torno de 0°C a cerca da temperatura ambiente.

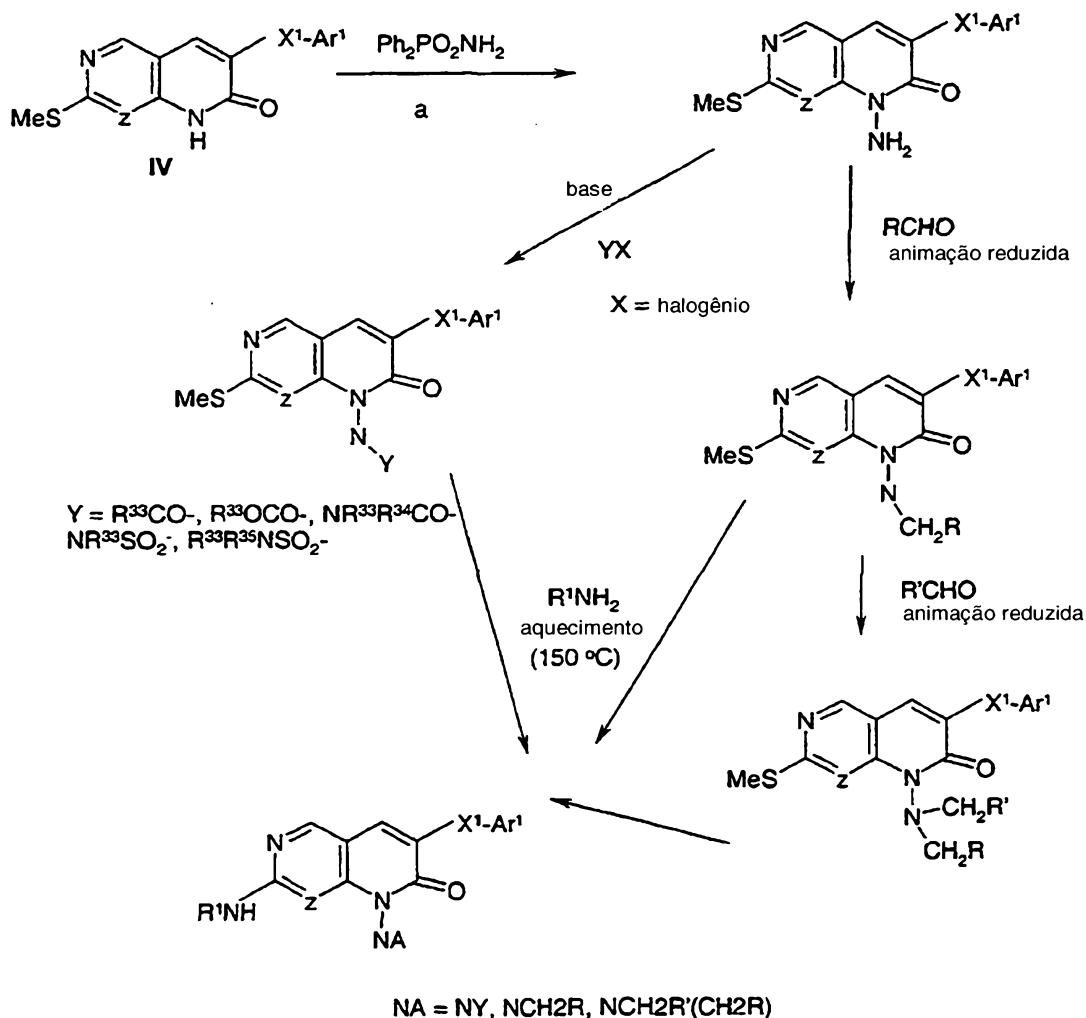
Alternativamente, a oxidação pode ser realizada sob condições catalíticas com agentes baseados em rênio/peróxido, observe ("Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII)", Lahti, David W.; Espenson, James H, Inorg. Chem. (2000) 39(10) pp.2164-2167; "Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations, Catal. Today (2000) 55(4), pp317-363 e "A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides", Coperet, Christophe; Adolfsson, Hanks; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, J. Org. Chem. (1998) 63(5), pp 1740 a 1741).

A reação dos compostos If com uma amina (R^1-NH_2) fornece os compostos da Fórmula I' (isto é, compostos I, onde W é NH). Além disso, a alquilação de I' em seguida fornece os compostos da Fórmula I, onde W é NR^2 , onde R^2 é alquila. A reação pode ser realizada na presença ou na ausência de solvente. Convenientemente, a reação é realizada em temperaturas a partir de cerca de 0°C a cerca de 200°C, mais preferivelmente em torno da temperatura ambiente a cerca de 150°C. Alternativamente, em alguns casos, em vez de usar a sulfona If, o sulfeto Ie ou o sulfóxido correspondente pode ser reagido diretamente com uma amina (R^1-NH_2) para fornecer os compostos da Fórmula I'.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece um método de preparar compostos da Fórmula I, tratando-se um composto da Fórmula geral Ie, If ou o sulfóxido correspondente com uma amina (R^1-NH_2) e opcionalmente reagindo-se o produto resultante com R^2-L , onde R^2 é uma alquila

e L é um grupo de partida.

Os compostos da Fórmula I onde R^3 é amino, monoalquilamino, dialquilamino ou $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ podem ser preparados como mostrado no Esquema 2 de 2-alkiltio-8-amino-[2,3-d]piridopirimidin-7(8H)-ona correspondente (IV, Z=N) ou 7-alkiltio-1-amino-1,6-naftiridin-2-ona (IV, Z=CH) mostrado no Esquema 2 por aminação com O-difenilfosfinilhidroxilamina.



a. O reagente de animação (O-difenilfosfinilhidroxilamina) foi preparado de acordo com o procedimento da bibliografia (Colvin, E.W.; Kirby, G.W.; Wilson, A.C. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3835. Para seu uso observe: Klotzter, W.; Stadlwieser, J.; Raneburger, J. Org. Synth. 1986, 64, 96 - 103.

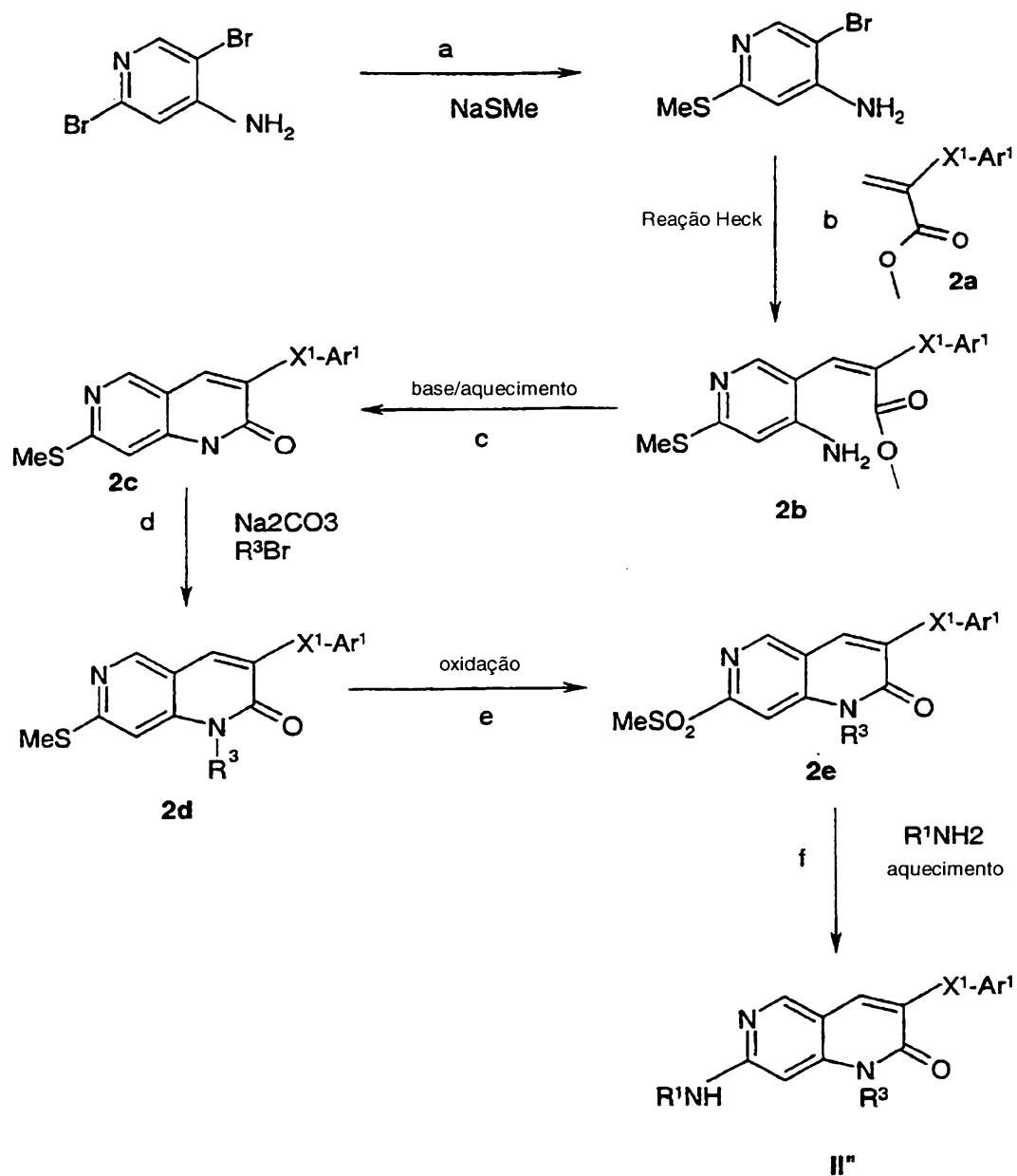
Esquema 2

O deslocamento do sulfito ou o sulfóxido correspondente ou

sulfona com uma amina R^1NH_2 como previamente descrito para o composto Ie no Esquema 1 fornece os compostos da Fórmula I (compostos da Fórmula I onde Z é CH e R^2 é H). A reação do produto resultante com R^2-L , onde R^2 é alquila e L é um grupo de partida fornece compostos da Fórmula I onde R^2 é alquila.

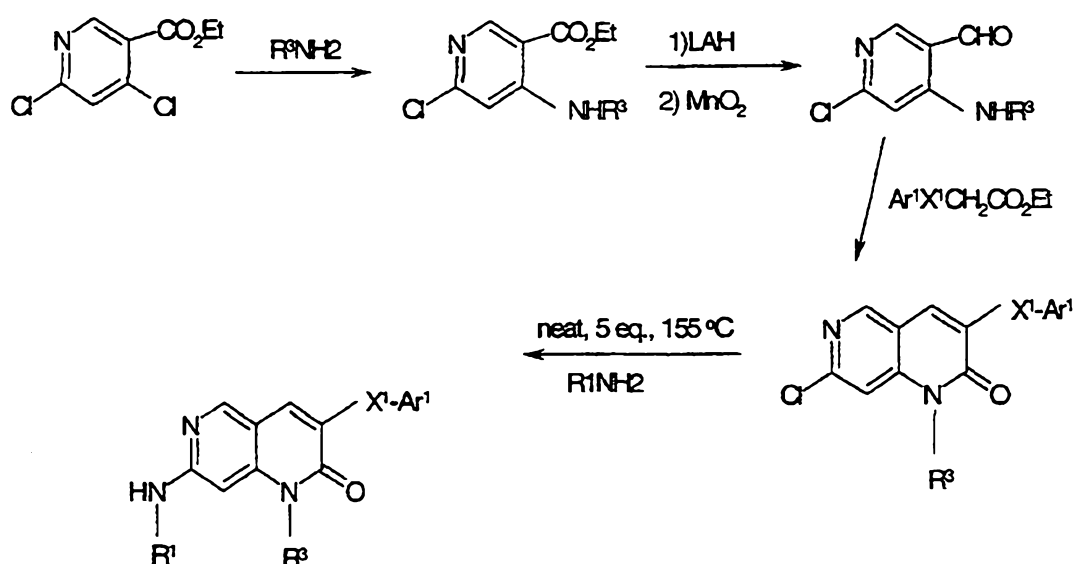
5

Os compostos da Fórmula I onde Z é CH podem ser preparados como mostrado no Esquema 3.



Esquema 3

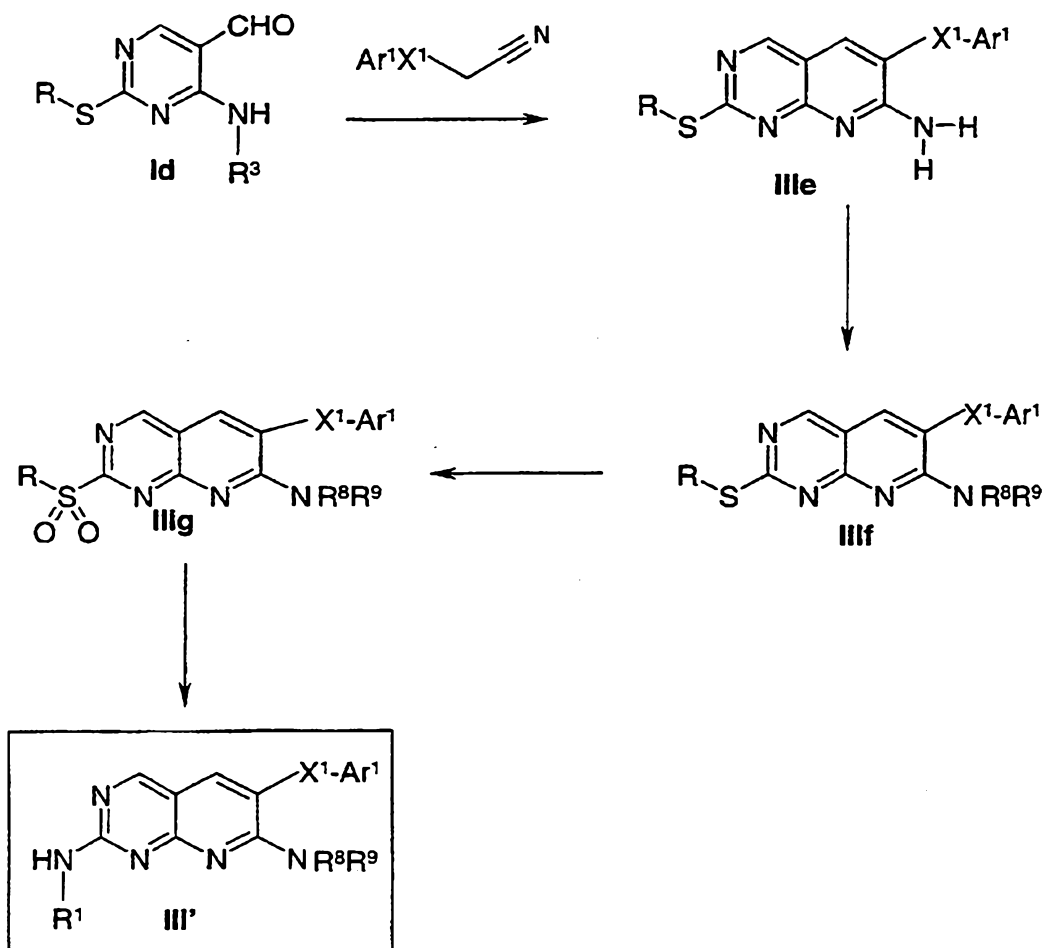
- 4-amino-3,6-dibromo-piridina (Den Hertog e outros, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 64 85-100 (1945) é tratado com metil tiolato de sódio para fornecer 4-amino-3-bromo-6-metiltio-piridina (Etapa a, observe Windscheif, P; Voegtler, F.; Synthesis, 87092 (1994). A metiltiopiridina é acoplada em
- 5 uma reação Heck sob catálise de paládio (por exemplo, acetato de paládio) na presença de base (por exemplo, acetato de potássio ou tributilamina) com o éster de vinila 2a para produzir um composto de Fórmula 2b (observe Dong, Y.; Busacca, C.A. J. Org. Chem., 62, 6464-65 (1997). O fechamento do anel sob as condições básicas fornece uma 1,6-naftiridona da Fórmula
- 10 2c. A alquilação de 2c com haleto de alquila (ou qualquer outro agente de alquilação R^3-X onde X é um grupo de partida) fornece uma naftiridona 1-alquilada da Fórmula 2d. A oxidação de 2d e o deslocamento da sulfona com uma amina R^1-NH_2 como previamente descrito para o composto le no Esquema 1 fornece compostos da fórmula I" (compostos da Fórmula I onde
- 15 Z é CH e R^2 é H). A reação do produto resultante com R^2-L , onde R^2 é alquila e L é um grupo de partida fornece compostos da Fórmula I onde R^2 é alquila. Uma via alternativa é mostrada no Esquema 3A.



Um exemplo desta via é mostrado no Exemplo 88.

- Os compostos da Fórmula II podem ser preparados como mos-
- 20 trado no Esquema 4.

af



Esquema 4

- A reação de um carboxaldeído da Fórmula Id (R^3 é H) com uma nitrila, $Ar^1-X^1CH_2-CN$ (onde Ar^1 e X^1 são aqueles definidos acima) na presença de uma base sob condições similares àquelas descritas para a conversão de Id a Ie no Esquema 1 fornece um composto da Fórmula IIIe. Os
- 5 compostos da Fórmula IIIe podem ser seqüencialmente alquilados, acilados ou sulfonilados com agentes de alquilação, haletos de acila, isocianatos, anidridos e haletos de sulfonila para fornecer os compostos da Fórmula IIIf onde R^8 e R^9 são como descritos no Sumário da Invenção. A oxidação subsequente de IIIf e o deslocamento da sulfona com uma amina R^1-NH_2 como
- 10 previamente descrita para o composto Ie no Esquema 1 fornecem os compostos da fórmula III'. Além disso, a reação do produto resultante com R^2-L , onde R^2 é alquila e L é um grupo de partida fornece compostos da Fórmula

II onde R^2 é alquila.

Alguém versado na técnica entenderá que certas modificações aos esquemas acima são consideradas e estão dentro do escopo da presente invenção. Por exemplo, certas etapas envolverão o uso de grupos de

5 proteção para grupos funcionais que não são compatíveis com as condições de reação particulares.

Os compostos da Fórmula I e II e os sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos básicos da Fórmula I e II com ácidos podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farma-

10 cêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas enteralmente, por exemplo, oralmente na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou pastas fluidas, nasalmente, por exemplo, na forma de sprays nasais, ou retalmente, por exemplo, na forma de supositórios. Entretanto, elas podem

15 ser também administradas parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

Os compostos da Fórmula I e II e seus sais farmaceuticamente aceitáveis anteriormente mencionados podem ser processados com veículos orgânicos ou inorgânicos, farmaceuticamente inertes para a produção de

20 preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácido esteárico ou seus sais e semelhantes podem ser usados, por exemplo, como tais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Veículos adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, poli-

25 líis semi-sólidos e líquidos e semelhantes; dependendo da natureza do ingrediente ativo nenhum veículo é, entretanto, usualmente requerido no caso de cápsulas de gelatina macias. Veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose e semelhantes. Veículos adequados para supositórios são,

30 por exemplo, óleos endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos e semelhantes.

As preparações farmacêuticas podem também conter conser-

vantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes de umectação, emulsificantes, adoçantes, colorantes, aromatizantes, sais para variação da pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento, ou antioxidantes. Elas podem também conter substâncias terapeuticamente valiosas exceto os compostos da Fórmula I e II e seus sais farmaceuticamente aceitáveis anteriormente mencionados.

Os medicamentos que contêm um composto da Fórmula I ou II ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto básico da Fórmula I ou II com um ácido em associação com um material veículo farmacêutico compatível são também um objeto da presente invenção, como é um processo para a produção de tais medicamentos que compreende trazer uma ou mais destes compostos ou sais e, se desejado, um ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas em uma forma de administração galênica juntamente com um veículo farmacêutico compatível.

Como mencionado mais cedo, os compostos da Fórmula I e II e seus sais farmaceuticamente aceitáveis anteriormente mencionados podem ser usados de acordo com a invenção como substâncias terapeuticamente ativas, especialmente como agentes antiinflamatórios ou para a prevenção de rejeição ao enxerto seguindo cirurgia de transplante. A dosagem pode variar dentro dos limites e, claro, será ajustada às exigências individuais em cada caso particular. Em geral, no caso de administração em adultos, uma dosagem diária conveniente deveria ser em torno de 0,1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, preferivelmente em torno de 0,5 mg/kg a cerca de 5 mg/kg. A dosagem diária pode ser administrada como uma dose única ou em doses divididas e, em adição, o limite de dosagem superior referido anteriormente pode ser excedido quando este é constatado ser indicado.

Finalmente, o uso de compostos da Fórmula I e II e seus sais farmaceuticamente aceitáveis anteriormente mencionados para a produção de medicamentos, especialmente no tratamento ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares, dermatológicos, broncopulmonares, oncológicos, imunológicos e inflamatórios, no tratamento de asma, distúrbios do sistema nervoso central ou complicações diabéticas ou para a prevenção da rejeição ao

enxerto seguindo a cirurgia de transplante, é também um objetivo da invenção.

Os compostos da Fórmula I e II seriam úteis para, porém não limitados a, tratamento de qualquer distúrbio ou estado de doença em um ser humano, ou outro mamífero, que é exacerbado ou causado por produção de cinase p38 ou TNF não regulada ou excessiva por tal mamífero. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um método de tratar uma doença mediada por citocina que compreende administrar uma quantidade eficaz interferente de citocina de um composto da Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou tautômero deste.

Os compostos da Fórmula I e II seriam úteis para, porém não limitados a, tratamento de inflamação em um indivíduo, e para o uso como antipiréticos para o tratamento da febre. Os compostos da invenção seriam úteis para tratar artrite, incluindo porém não limitados a, artrite reumatóide, espondilartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico e artrite juvenil, e outras condições artríticas. Tais compostos seriam úteis para o tratamento de distúrbios pulmonares ou inflamação no pulmão, incluindo síndrome de angústia respiratória do adulto, sarcoidose pulmonar, asma, silicose, e doença inflamatória pulmonar crônica. Os compostos são também úteis para o tratamento de infecções virais e bacterianas, incluindo sepse, choque séptico, sepse gram negativa, malária, meningite, caquexia secundária em infecção ou malignidade, caquexia secundária em síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), AIDS, ARC (complexo relacionado a AIDS), pneumonia, e vírus do herpes. Os compostos são também úteis para o tratamento das doenças de reabsorção óssea, tais como osteoporose, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, lesão de reperfusão, doenças auto-imunes incluindo enxerto versus reação hospedeira e rejeições ao alvenxerto, doenças cardiovasculares incluindo aterosclerose, trombose, insuficiência cardíaca congestiva, e lesão de reperfusão cardíaca, lesão de reperfusão renal, doença do fígado e nefrite, e mialgias devido à infecção.

Os compostos são também úteis para o tratamento da doença de Alzheimer, gripe, esclerose múltipla, câncer, diabetes, lúpus eritematoso



sistêmico (SLE), condições relacionadas à pele, tais como psoríase, eczema, queimaduras, dermatite, formação de quelóide, e formação de quelóide, e formação de cicatriz no tecido. Além disso, os compostos da invenção são úteis no tratamento das condições gastrointestinais, tais como doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, gastrite, síndrome irritável intestinal e colite ulcerativa. Os compostos são também úteis no tratamento de doenças oftálmicas, tais como retinite, retinopatias, uveíte, fotofobia ocular e de lesão aguda ao tecido dos olhos. Os compostos podem também ser usados no tratamento da angiogênese, incluindo neoplasia; metástase; condições oftalmológicas, tais como rejeição ao transplante de córnea, neovascularização ocular, neovascularização retinal incluindo neovascularização seguindo lesão ou infecção, retinopatia diabética, fibroplasia retrolental e glaucoma neovascular; doenças ulcerativas, tais como úlcera gástrica; condições patológicas, porém não-malignas, tais como hemangiomas, incluindo hemangiomas infantis, angiofibroma da nasofaringe e necrose avascular do osso; nefropatia diabética e cardiomiopatia; e distúrbios do sistema reprodutivo feminino, tais como endometriose. Os compostos podem também ser usados para impedir a reprodução de ciclooxigenase-2.

Além de serem úteis para o tratamento humano, estes compostos são também úteis para o tratamento veterinário de animais domésticos, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo mamíferos, roedores, e semelhantes. Animais preferidos incluem cavalos, cachorros, e gatos.

Os presentes compostos podem também ser usados em co-terapias, parcialmente ou completamente, em vez de outros antiinflamatórios convencionais, tal como junto com esteróides, inibidores de ciclooxigenase-2, NSAIDs, DMARDS, agentes imunossupressores, inibidores de 5-lipoxigenase, antagonistas de LTB_4 e inibidores de hidrolase de LTA_4 .

Como usado aqui, o termo "distúrbio mediado por TNF" refere-se a qualquer e todos os distúrbios e estados de doença em que TNF desempenha um papel, ou por controle de TNF propriamente dito, ou por TNF causando outra monocina a ser liberada, tal como porém não limitado a IL-1, IL-6 ou IL-8. Um estado de doença em que, por exemplo, IL-1 é um com-



ponente principal, e cuja produção ou ação, é exarcebada ou segregada em resposta ao TNF, seria, portanto, considerado um distúrbio mediado por TNF.

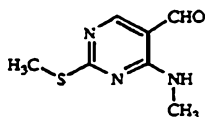
5 Como usado aqui, o termo "distúrbio mediado por p38" refere-se a qualquer e todos os distúrbios e estados de doença em que p38 desempenha um papel, ou por controle de p38 propriamente dito, ou por p38 causando outro fator a ser liberado, tal como porém não limitado a IL-1, IL-6 ou IL-8. Um estado de doença em que, por exemplo, IL-1 é um componente principal, e cuja produção ou ação, é exacerbada ou segregada em resposta
10 ao p38, seria, portanto, considerado um distúrbio mediado por p38.

Como TNF- β tem homologia estrutural fechada com TNF- α (também conhecido como caquectina), e uma vez que cada um induz respostas biológicas similares e liga-se ao mesmo receptor celular, a síntese de ambos TNF- α e TNF- β são inibidos pelos compostos da presente inven-
15 ção e desse modo são aqui referidos coletivamente como "TNF" a menos que especificamente delineados de outra maneira.

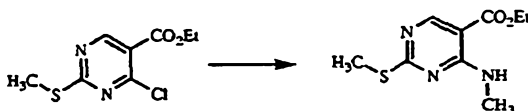
Exemplos

A menos que de outra maneira definido, todas as temperaturas incluindo pontos de fusão (isto é, Pf) são em graus celsius (°C).

20 Exemplo 1: Preparação de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído.



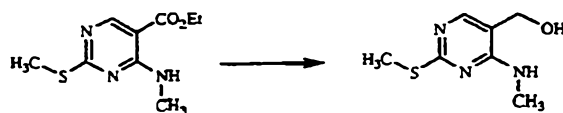
Etapa A: Preparação de 4-metilamino-2-metil-tiopirimidina-5-carboxilato de etila.



Em uma solução de 4-cloro-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etila (Aldrich, 20 g, 86 mmoles) em 250 mL de diclorometano em 0°C foi
25 lentamente adicionada solução de metilamina em etanol (33%, 35 mL 281 mmoles). Após agitar durante 30 minutos, água (150 mL) foi adicionada e as

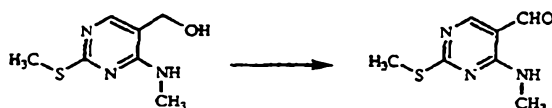
fases foram separadas. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 19 g de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etila como um sólido branco.

Etapa B: Preparação de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol



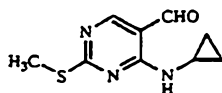
5 Hidreto de alumínio e lítio (8,2 g, 215 mmoles) foi agitado em tetraidrofurano seco (300 mL) em 5°C e tratado em gotas com uma solução de 4-metilamino-2-metiltio-pirimidina-5-carboxilato de etila (46 g, 215 mmoles) em tetraidrofurano seco (450 mL). A mistura de reação foi agitada durante 15 minutos e, em seguida, água (18 mL) foi adicionada em gotas com cautela. A reação foi agitada durante 30 minutos e, em seguida, uma solução aquosa de hidróxido de sódio (15%, 8,5 mL) foi adicionada em gotas, seguida por água (25,5 mL). A pasta fluida resultante foi agitada durante 17 horas em temperatura ambiente e, em seguida, filtrada. O resíduo do filtro foi lavado com tetraidrofurano (2X, 100 mL) e o filtrado combinado e as lavagens foram evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em acetato de etila/hexano - 1/2 (200 mL) e o sólido foi filtrado e seco para fornecer 32,7 g de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol como um sólido amarelo.

Etapa C: Preparação de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído.



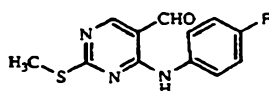
20 4-Metilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol (20 g, 108 mmoles) e 1 L de diclorometano foram combinados com agitação e tratados com dióxido de manganês (87 g, 1 mol). A pasta fluida resultante foi agitada durante 24 horas e em seguida, filtrada através de celite. O resíduo do filtro foi lavado com diclorometano (100 mL) e o filtrado combinado e as lavagens foram evaporados sob pressão reduzida para produzir 15,8 g de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído como um sólido branco.

Exemplo 2: Preparação de 4-(ciclopropilamino)-2-(metiltio) pirimidina-5-carboxaldeído.



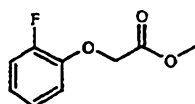
O 4-ciclopropilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído foi preparado como descrito no Exemplo 1 (etapas A a C) começando com 4-cloro-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etila (Aldrich Chemical Co.) e amina de ciclopropila (Aldrich Chemical Co.).

5 Exemplo 3: Preparação de 4-[(4-fluorofenil)amino]-2-(metiltio) pirimidina-5-carboxaldeído.



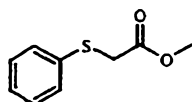
O 4-[(4-fluorofenil)amino]-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldeído foi preparado como descrito no Exemplo 1 (etapas A a C) começando com 4-cloro-2-metiltiopirimidina-5-carboxilato de etila (Aldrich Chemical Co.) e 4-fluoroanilina (Aldrich Chemical Co.).

Exemplo 4: Preparação de 2-fluorofenoxiacetato de metila.



Em uma solução de 2-fluorofenol (6,72 g, 60 mmoles) em 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado bromoacetato de metila (6,24 mL, 65,92 mmoles) e carbonato de potássio (9,9 g, 72 mmoles). A reação foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente e, em seguida, derramada em água. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila, lavada com água e seca (salmoura, Na₂SO₄). A evaporação de solventes orgânicos produziu 10,5 g do acetato respectivo (dados espectrais compararam aqueles de composto conhecido da literatura).

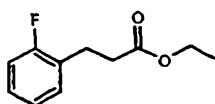
20 Exemplo 5: Preparação de (feniltio)acetato de metila.



Em uma solução de tiofenol (1,09 g, 9,9 mmoles) em 25 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado bromoacetato de metila (1,1 mL, 12

mmoles) e carbonato de potássio (2,0 g, 14,5 mmoles). A reação foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente e, em seguida, derramada em água. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila, lavada com água e seca (salmoura, Na_2SO_4). A evaporação de solventes orgânicos produziu 1,2 g do acetato respectivo (dados espectrais compararam aqueles de composto conhecido da literatura).

Exemplo 6: Preparação de 3-(2-fluorofenil)propanoato.



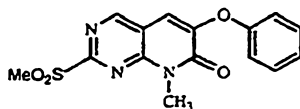
Etapa A:

Em uma solução de ácido (2E)-3-(2-fluorofenil)prop-2-enóico (10,0 g, 9,9 mmoles) em 100 mL de EtOH foi adicionado ácido sulfúrico (0,2 mL). A reação foi refluxada durante 5 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. A solução de reação foi evaporada em 1/4 do volume original e derramada em água. A extração da mistura com acetato de etila seguido por secagem (salmoura, Na_2SO_4) e evaporação completa produziu o éster que foi tirado da Etapa B.

Etapa B:

O éster (Etapa A) foi dissolvido em 50 mL de etanol e uma quantidade catalítica de paládio em carbono foi adicionada. A reação foi hidrogenada em um hidrogenador Parr durante 6 horas em temperatura ambiente. A filtragem da mistura de reação através de uma almofada de celite, seguido por evaporação do solvente sob pressão reduzida produziu 9,8 g do fluoropropanoato (dados espectrais compararam aqueles de composto conhecido da literatura).

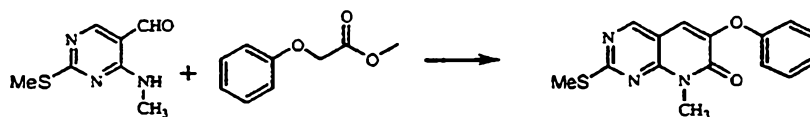
Exemplo 7: Preparação de 6-fenóxi-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 1).



Sulfona I

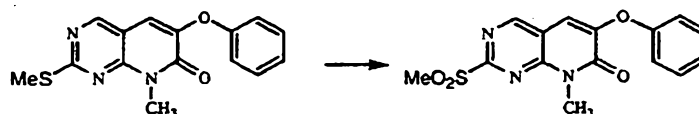
Mg

Etapa A: Preparação de 6-fenóxi-8-metil-2-(tiometil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



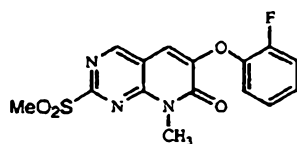
Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (10 g, 54,6 mmoles) e fenoxiacetato de metila (Aldrich, 11,4 g, 68,6 mmoles) em 150 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (14 g, 101,4 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, fenoxiacetato adicional (3X, 6,0 g, 36,1 mmoles) e carbonato de potássio (6,0 g, 44 mmoles) foram adicionados. Após 6 horas de agitação em 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (300 mL) foi adicionada. A solução foi agitada durante 1 hora e filtrada. O sólido resultante foi cromatografado (SiO₂, EtOAc/Hexano-50/50 em EtOAc 100%) e em seguida por meio de evaporação dos solventes produzindo 5 g do sulfeto (espec. de massa M + 1 = 300).

Etapa B: Preparação de 6-fenóxi-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 1).



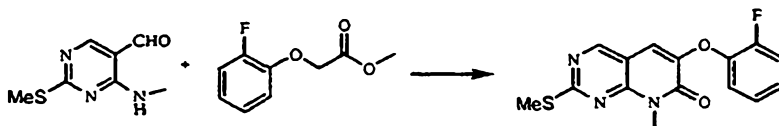
O sulfeto (5,07 g, 17,8 mmoles) foi dissolvido em 100 mL de cloro de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 5,9 g, 24 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 a 16 horas, filtrada e em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio aquosa (2X, 75 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (2X, 75 mL). A solução orgânica foi em seguida, seca (salmoura, Na₂SO₄) e evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi cromatografado (SiO₂, EtOAc/Hexano- 80/20) e em seguida isolado por meio de evaporação dos solventes produzindo 3,0 g da sulfona (espec. de massa M + 1 = 332).

Exemplo 8: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 2).



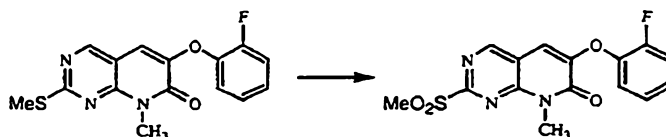
Sulfona 2

Etapa A: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metiltio)pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (4,8 g, 26,2 mmoles) e 2-fluorofenoxiacetato de metila (5,9 g, 32 mmoles) em 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (6,0 g, 43,5 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, fenoxiacetato adicional (2,0 g, 10,8 mmoles) e carbonato de potássio (2,0 g, 15 mmoles) foram adicionados. Após 6 horas de agitação em 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (700 mL) foi adicionada. A solução foi agitada durante 45 minutos e filtrada. O sólido resultante foi lavado com água (2X, 100 mL) e adicionado ao acetato de etila (100 mL) e agitado durante 1 hora. O sólido foi, em seguida, isolado por meio de filtragem e seco produzindo 6,4 g do sulfeto (espec. de massa $M + 1 = 318$, ponto de fusão = 234 a 236°C).

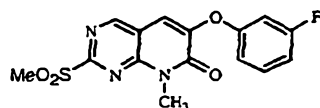
Etapa B: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 2).



O sulfeto (6,3 g, 20,5 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de cloro de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 9,9 g, 44,2 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 a 16 horas, em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio aquoso (2X, 75 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3X, 75 mL). A solução orgânica foi, em seguida, seca (salmoura, Na_2SO_4) e evapo-

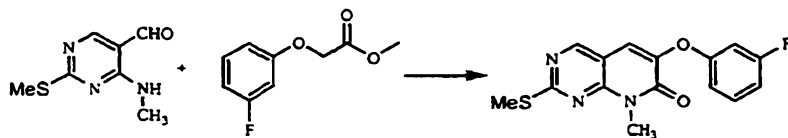
rada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 1 hora e filtrado para produzir a sulfona (espec. de massa $M + 1 = 350$, ponto de fusão = 158 a 162°C).

Exemplo 9: Preparação de 6-(3-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 3).



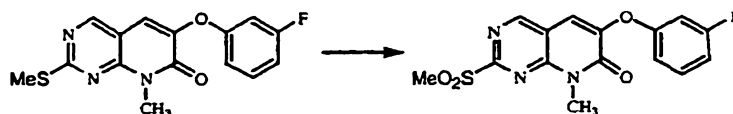
Sulfona 3

Etapa A: Preparação de 6-(3-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metiltio)pirido-[2,3-d]-pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (0,55 g, 26,2 mmoles) e 3-fluorofenoxiacetato de metila (0,61 g, 3,3 mmoles) em 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (0,6 g, 4,3 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, fenoxiacetato adicional (0,3 g, 1,5 mmol) e carbonato de potássio (0,4 g, 2,9 mmoles) foram adicionados. Após 6 horas de agitação em 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (100 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (2X, 75 mL) e a solução orgânica resultante foi lavada com água (5X, 50 mL), em seguida, seca (salmoura, $MgSO_4$). A evaporação da solução produziu um sólido que foi recristalizado (EtOAc/Hexano) produzindo 1,0 g do sulfeto (espec. de massa $M + 1 = 317$).

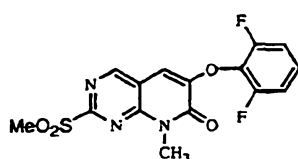
Etapa B: Preparação de 6-(3-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 3).



O sulfeto (1,02 g, 3,2 mmoles) foi dissolvido em 25 mL de clo-

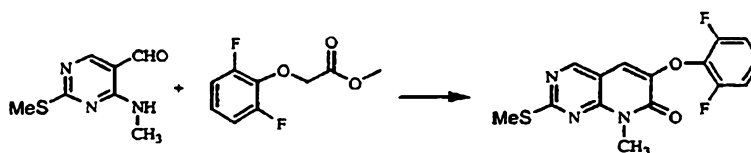
reto de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 1,7 g, 9,6 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, diluída com cloreto de metileno (25 mL), em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio aquosa (3X, 50 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3X, 50 mL). A solução orgânica foi, em seguida, seca (salmoura, MgSO_4) e evaporada para produzir 0,64 g da sulfona (espec. de massa $M + 1 = 349$).

Exemplo 10: Preparação de 6-(2,6-difluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 4).



Sulfona 4

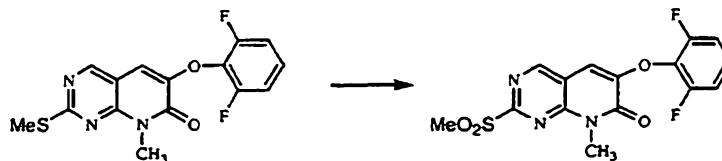
10 *Etapa A: Preparação de 6-(2,6-difluorofenóxi)-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.*



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (4,8 g, 26,2 mmoles) e 2,6-difluorofenoxyacetato de metila (preparado como no Exemplo 4 usando 2,6-difluorofenol, 5,9 g, 32 mmoles) em 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (6,0 g, 43,5 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, fenoxiacetato adicional (2X, 2,0 g, 10,8 mmoles) e carbonato de potássio (2,0 g, 15 mmoles) foram adicionados. Após 6 horas de agitação a 120°C, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e água (70 ml) foi adicionada. A solução foi agitada durante 30 minutos e filtrada. O sólido resultante foi lavado com água (2X), acetato de etila e éter. O sólido foi, em seguida, seco produzindo 7,0 g do sulfeto (espec. de massa $M + 1 = 336$, ponto de fusão = 247 - 250,7°C).

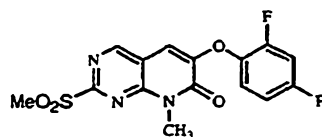
Etapa B: Preparação de 6-(2,6-difluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)piri-

do[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 4).



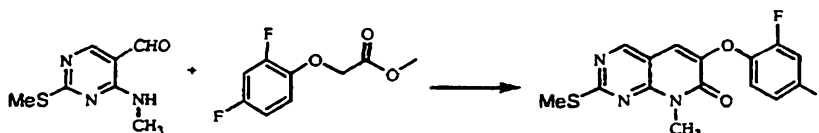
O sulfeto (7,0 g, 20,8 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de cloreto de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 11,5 g, 51,5 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, filtrada em seguida, lavada com solução de sulfeto de sódio aquosa (2X, 75 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3X, 75 mL). A solução orgânica foi, em seguida, seca (salmoura, Na₂SO₄) e evaporada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 1 hora e filtrado para produzir 5,5 g da sulfona (espec. de massa M + 1 = 368, ponto de fusão = 215,2 a 216,4°C).

Exemplo 11: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 5)



Sulfona 5

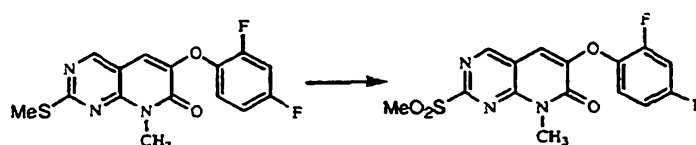
Etapa A: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (4,8 g, 26,2 mmoles) e 2,4-difluorofenoxiacetato de metila (preparado como no Exemplo 4 usando 2,4-difluorofenol, 5,4 g, 29 mmoles) em 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (6,0 g, 43,5 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, fenoxiacetato adicional (2,5 g, 13,4 mmoles) e carbonato de potássio (2,5 g, 18 mmoles) foram adicionados. Depois de 6 horas de agitação em 120°C, a

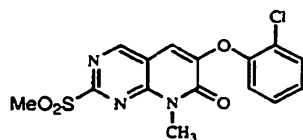
reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (100 mL) foi adicionada. A solução foi agitada durante 45 minutos e filtrada. O sólido resultante foi lavado com água (3X) e adicionado em acetato de etila (75 mL) e agitado durante 1 hora. O sólido foi em seguida isolado por meio de filtragem e seco produzindo 6,1 g do sulfeto (espec. de massa $M + 1 = 336$, ponto de fusão = 175,2 a 176,9°C).

Etapa B: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 5)



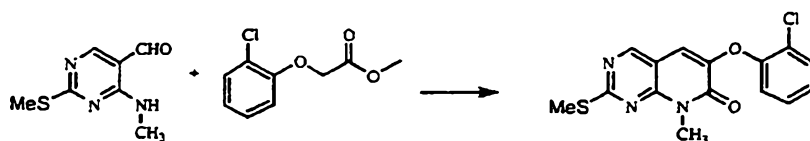
O sulfeto (6,0 g, 20,5 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de clororeto de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 9,3 g, 41,5 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, em seguida, lavada com solução de sulfeto de sódio aquosa (2X, 75 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3X, 75 mL). A solução orgânica foi, em seguida, seca (salmoura, Na_2SO_4) e evaporada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 1 hora e filtrado para produzir a sulfona (espec. de massa $M + 1 = 368$, ponto de fusão = 177,2 - 178,5°C).

Exemplo 12: Preparação de 6-(2-clorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 6).



Sulfona 6

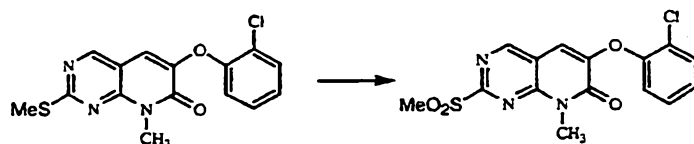
Etapa A: Preparação de 6-(2-clorofenóxi)-8-metil-2-(metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxal-

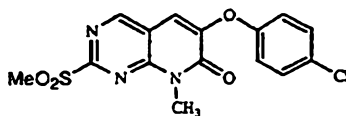
deído (5,5 g, 30 mmoles) e 2-clorofenoxiacetato de metila (preparado como no Exemplo 4 usando 2-clorofenol, 7,0 g, 35 mmoles) em 80 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (9,0 g, 65,2 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, fenoxiacetato adicional (2X, 0,5 g, 2,5 mmoles) e carbonato de potássio (2X, 2,0 g, 15 mmoles) foram adicionados. Depois de 6 horas de agitação em 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (100 mL) foi adicionada. A solução foi agitada durante 45 minutos e filtrada. O sólido resultante foi filtrado e lavado com água (2X) e éter (2X). A secagem do produto por meio de forno à vácuo produziu 9,0 g do sulfeto (espec. de massa $M + 1 = 334$).

Etapa B: Preparação de 6-(2-clorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 6).



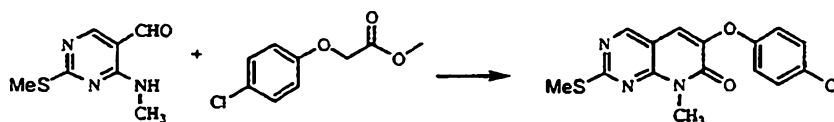
O sulfeto (8,9 g, 26,7 mmoles) foi dissolvido em 70 mL de clororeto de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 13 g, 58 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, filtrada em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio aquoso (2X, 75 mL) seguida por solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (3X, 75 mL). A solução orgânica foi em seguida seca (salmoura, Na_2SO_4) e evaporada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 18 horas e filtrado para produzir 8,5 g de sulfona (espec. de massa $M + 1 = 366$).

Exemplo 13: Preparação de 6-(4-clorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 7).



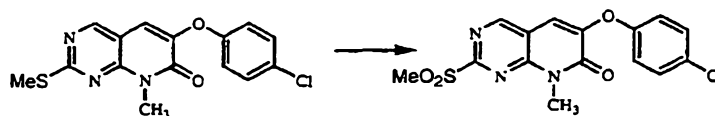
Sulfona 7

Etapa A: Preparação de 6-(4-clorofenóxi)-8-metil-2-(metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



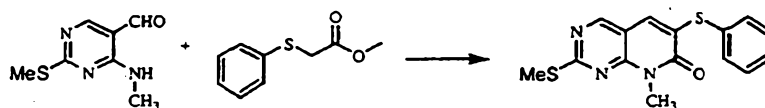
Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (0,55 g, 3,0 mmoles) e 4-clorofenoxiacetato de metila (preparado como no Exemplo 4 usando 4-clorofenol, 0,66 g, 3,3 mmoles) em 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (0,5 g, 3,6 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, fenoxiacetato adicional (0,3 g, 1,5 mmol) e carbonato de potássio (0,4 g, 2,9 mmoles) foram adicionados. Depois de 6 horas de agitação em 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e derramada em água (100 mL). A mistura de reação foi extraída com acetato de tila (2X, 75 mL) e a solução orgânica resultante foi lavada com água (5X, 50 mL) em seguida seca (salmoura, MgSO₄). A evaporação da solução produziu um sólido que foi recristalizado (EtOAc/Hexano) produzindo 0,55 g do sulfeto (espec. de massa M + 1 = 334).

Etapa B: Preparação de 6-(4-clorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 7).



O sulfeto (1,44 g, 4,3 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de cloro de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 2,2 g, 12,8 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, filtrada em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio aquoso (3X, 75 mL) seguida por solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (3X, 50 mL). A solução orgânica foi em seguida seca (salmoura, MgSO₄) e evaporada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 18 horas e filtrado para produzir 0,7 g da sulfona (espec. de massa M + 1 = 366).

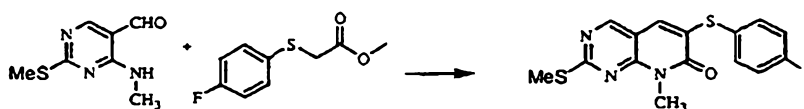
Exemplo 14: Preparação de 8-metil-2-(metiltio)-6-(feniltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfeto 1).



Sulfeto 1

Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (549 mg, 3 mmoles) e (feniltio)acetato de metila (600 mg, 3,3 mmoles) em 25 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (750 mg, 5,4 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 5 12 horas, ela foi resfriada em temperatura ambiente e água (50 mL) foi adicionada. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (75 mL) produzindo uma solução orgânica que foi lavada com água (2X, 50 mL) e seca (salmoura, Na₂SO₄). A evaporação do solvente produziu um sólido que foi agitado com éter e hexano durante 1 hora. A filtração do sólido produziu 10 0,67 g do sulfeto (espec. massa M + 1 = 316).

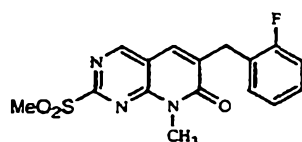
Exemplo 15: Preparação de 6-[(4-fluorofenil)tio]-8-metil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfeto 2).



Sulfeto 2

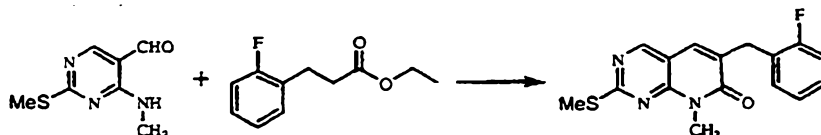
Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (0,55 g, 3 mmoles) e (4-fluorofeniltio)acetato de metila (preparado como no Exemplo 5 usando 4-fluorotiofenol, 0,65 g, 3,3 mmoles) em 25 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado base de resina ligada por polímero de 1,3,4,6,7,8-hexaidro-2H-pirido(1,2-a)pirimidina carbonato de potássio (Aldrich, 200 mg). A mistura de reação foi aquecida em 120°C. Após 12 horas ela foi resfriada em temperatura ambiente e adicionou-se à água (50 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (75 mL) produzindo uma solução orgânica que foi lavada com água (2X, 50 mL) e seca (salmoura, Na₂SO₄). A evaporação do solvente produziu 0,95 g do sulfeto (espec. de massa M + 1 = 334).

Exemplo 16: Preparação de 6-(2-fluorobenzil)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 8).



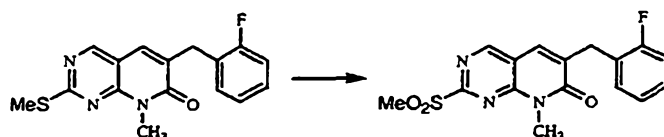
Sulfona 8

Etapa A: Preparação de 6-(2-fluorobenzil)-8-metil-2-(metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (4,8 g, 26,2 mmoles) e 3-(2-fluorofenil)propanoato de etila (5,7 g, 29 mmoles) em 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (6,0 g, 43,5 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, propanoato adicional (1,5 g, 7,6 mmoles) e carbonato de potássio (3,0 g, 22 mmoles) foram adicionados. Depois de 6 horas de agitação em 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (700 mL) foi adicionada. A solução foi agitada durante 45 minutos e filtrada. O sólido resultante foi lavado com água (3X, 50 mL) e adicionado em acetato de etila (75 mL) e agitado durante 1 hora. O sólido foi em seguida isolado por meio de filtragem e seco produzindo 7,5 g do sulfeto (espec. de massa $M + 1 = 316$, ponto de fusão = 156 a 159°C).

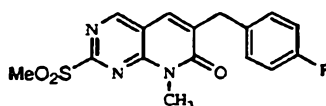
Etapa B: Preparação de 6-(2-fluorobenzil)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 8).



O sulfeto (7,4 g, 23,5 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de cloro de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 11,5 g, 51 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, filtrada em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio aquoso (2X, 75 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (3X, 75 mL). A solução orgânica foi em seguida seca (salmoura, Na_2SO_4) e eva-

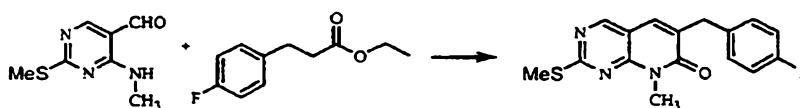
porada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 1 hora e filtrado para produzir a sulfona (espec. de massa $M^+ = 348$, ponto de fusão = 153,8 a 154,4°C).

5 Exemplo 17: Preparação de 6-(4-fluorobenzil)-8-metil-2-(metilsulfonil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 9).



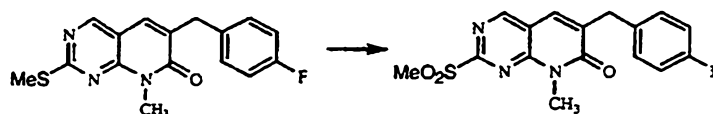
Sulfona 9

Etapa A: Preparação de 6-(4-fluorobenzil)-8-metil-2-(metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (4,8 g, 26,2 mmoles) e 3-(4-fluorofenil)propanoato de etila (preparado como no Exemplo 6, 5,7 g, 29 mmoles) em 50 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (6,0 g, 43,5 mmoles). A mistura de reação foi aquecida em 120°C e após 12 horas, propanoato adicional (1,5 g, 7,6 mmoles) e carbonato de potássio (3,0 g, 22 mmoles) foram adicionados. Depois de 6 horas de agitação em 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (100 mL) foi adicionada. A solução foi agitada durante 45 minutos e filtrada. O sólido resultante foi lavado com água (2X) e em seguida isolado por meio de filtragem e seco produzindo 6,5 g do sulfeto (espec. de massa $M + 1 = 316^\circ\text{C}$).

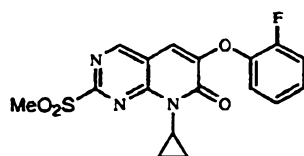
20 *Etapa B: Preparação de 6-(4-fluorobenzil)-8-metil-2-(metilsulfonil) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 9).*



O sulfeto (6,5 g, 20,6 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de cloro de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 10,1 g, 45 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 ho-

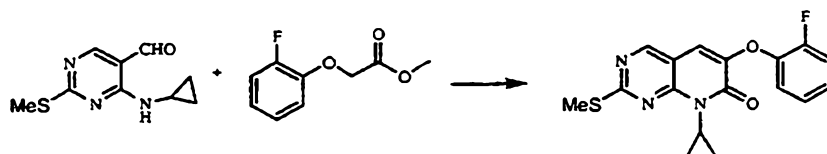
ras, filtrada em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio aquoso (2X, 75 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (3X, 75 mL). A solução orgânica foi em seguida seca (salmoura, Na_2SO_4) e evaporada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 1 hora e filtrado para produzir 6,7 g da sulfona (espec. de massa $M + 1 = 348$).

Exemplo 18: Preparação de 8-ciclopropil-6-(2-fluorofenóxi)-2-(metilsulfonil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 10).



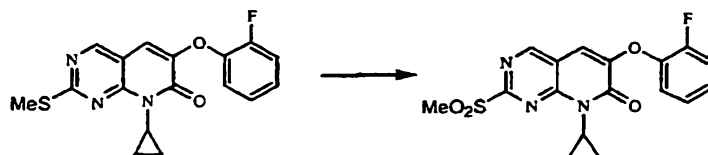
Sulfona 10

Etapa A: Preparação de 8-ciclopropil-6-(2-fluorofenóxi)-2-(metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



O sulfeto de ciclopripila foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 8 (etapa A) começando com 4-(ciclopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxaldeído (Exemplo 2, 1,814 g, 8,67 mmoles) e 2-fluorofenoxiacetato de metila (Exemplo 4, 1,756 g, 9,53 mmol). Ele foi apreendido diretamente na Etapa B.

Etapa B: Preparação de 8-ciclopropil-6-(2-fluorofenóxi)-2-(metilsulfonil) piri-do[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 10).

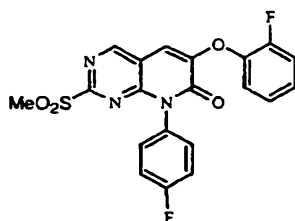


O sulfeto (3,02 g, 8,8 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de tetraidrofurano, resfriado em 0°C e oxona (Aldrich, 10,8 g, 17,6 mmoles) em 50 mL de água foi adicionado em gotas mantendo a temperatura constante.

Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi permitida aque-

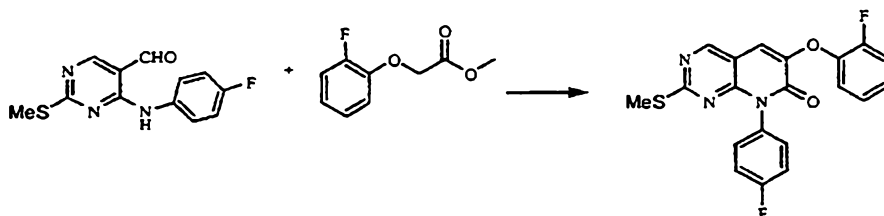
cer em temperatura ambiente e agitar durante 4 horas. Água (50 mL) e acetato de etila (75 mL) foram então adicionados e a reação foi dividida entre as duas fases. A camada orgânica foi seca (salmoura, MgSO_4) e a evaporação do solvente produziu 2,26 g da sulfona (espec. de massa $M + 1 = 376$).

Exemplo 19: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 11).



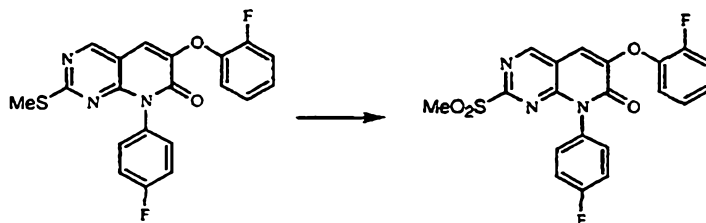
Sulfona 11

Etapa A: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-(4-fluorofenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



O sulfeto de fluorofenila foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 8 (etapa A) começando com 4-[(4-fluorofenil)amino]-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxaldeído (Exemplo 3, 1,22 g, 4,6 mmoles) e 2-fluorofenoxiacetato de metila (Exemplo 4, 0,93 g, 5,7 mmoles). Ele foi apreendido diretamente na Etapa B.

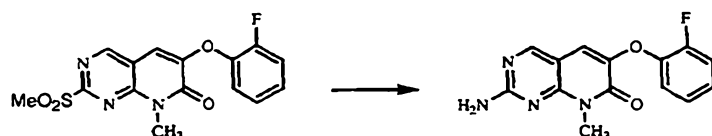
Etapa B: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (Sulfona 11).





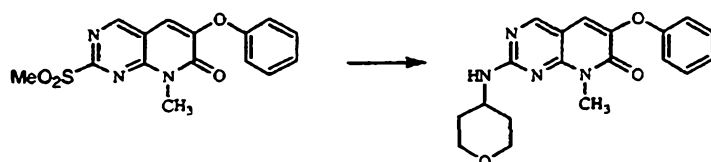
O sulfeto (0,75 g, 1,88 mmol) foi dissolvido em 20 mL de tetraidrofurano, resfriado em 0°C e oxone (Aldrich, 2,38 g, 3,88 mmoles) em 20 mL de água foi adicionado em gotas mantendo a temperatura constante. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitar durante 4 horas. Água (100 mL) e acetato de etila (100 mL) foram então adicionados e a reação foi dividida entre as duas fases. A camada orgânica foi seca (salmoura, MgSO₄) e a evaporação do solvente produziu 0,77 g da sulfona (espec. de massa M + 1 = 414, ponto de fusão = 82,3 - 91,5°C).

10 Exemplo 20: Preparação de 2-amino-6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,315 g, 0,9 mmol) e amônia (0,5M em 1,4-dioxano, 2 mL, 1 mmol) em 1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi resfriada, evaporada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 99/1). O isolamento do produto por meio de evaporação do solventes e secagem forneceu 0,33 g da amina (Espec. de massa M + 1 = 287, ponto de fusão = 240,8 - 242,6°C).

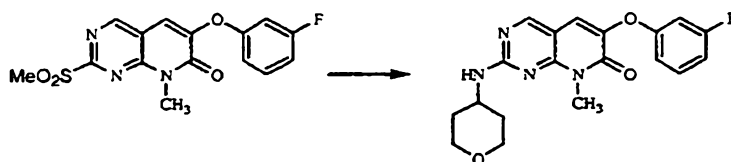
20 Exemplo 21: Preparação de 6-(fenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 1 (0,20 g, 0,6 mmol) e 4-amino-tetraidropirano (Combi-Blocks - vendedor, 0,183 g, 1,81 mmol) em 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, derramada em água e extraída com acetato de etila

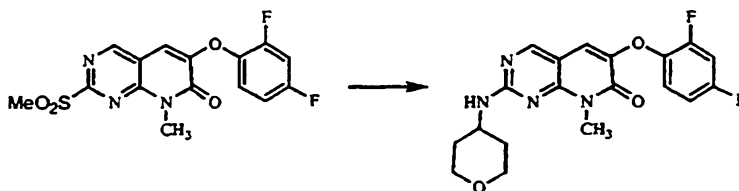
(2X, 50 mL). A solução orgânica foi lavada com água (5X, 50 mL) e seca (salmouray, MgSO_4). A evaporação do solvente e adição de metanol seguido por acidificação (1M, $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$, 1,5 eq) produziu o sal de cloridrato que foi isolado como um sólido por meio de filtragem (0,166 g, espec. de massa $M + 1 = 353$).

Exemplo 22: Preparação de 6-(3-fluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 3 (0,20 g, 0,57 mmol) e 4-amino-tetrahidropirano (Combi-Blocks - vendedor, 0,173 g, 1,72 mmol) em 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e metanol (0,2 - 0,5 mL) foi adicionado. O produto precipitou-se e foi isolado por meio de filtragem. O sólido amarelo foi transferido em um frasco com metanol (5 mL). A adição em gotas de ácido clorídrico em éter seguido por agitação durante 15 horas produziu o sal de cloridrato que foi isolado como um sólido (0,129 g, espec. de massa $M + 1 = 371$).

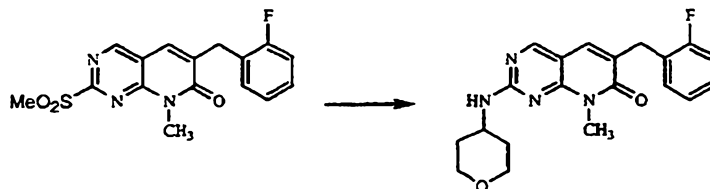
Exemplo 23: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 5 (0,20 g, 0,54 mmol) e 4-amino-tetrahidropirano (Combi-Blocks - vendedor, 0,165 g, 1,63 mmol) em 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, derramada em água e extraída com acetato de etila (2X, 50 mL). A solução orgânica foi lavada com água (5X, 25 mL) e seca (salmoura, MgSO_4). A evaporação do solvente e adição de metanol seguido por ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq) produziu o sal de cloridrato que foi

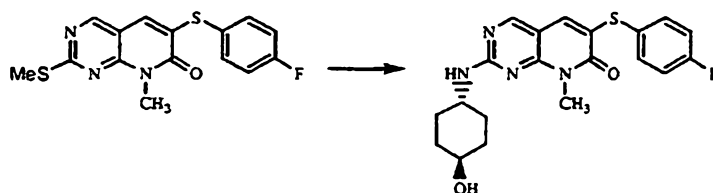
isolado como um sólido por meio de filtragem (0,180 g, espec. de massa $M + 1 = 389$).

Exemplo 24: Preparação de 6-(2-fluorobenzil)-8-metil-2-(tetraidro-2H-pirano-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



- 5 Uma mistura de sulfona 8 (0,35 g, 1,01 mmol) e 4-amino-tetraidropirano (Combi-Blocks - vendor, 0,35 g, 3,47 mmoles) em 0,3mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, derramada em água e extraída com acetato de etila (2X, 50 mL). A solução orgânica foi lavada com água (5X, 25 mL) e seca
- 10 (salmoura, $MgSO_4$). A evaporação do solvente e cromatografia de coluna (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ - 95/5 forneceu o produto que foi transferido em um frasco com metanol (5 mL). A adição em gotas de ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) seguido por agitação durante 1 hora produziu o sal de cloridrato que foi isolado como um sólido por meio de filtragem (0,299 g, espec.
- 15 de massa $M+ = 369$, ponto de fusão = 198,4 a 201,6°C).

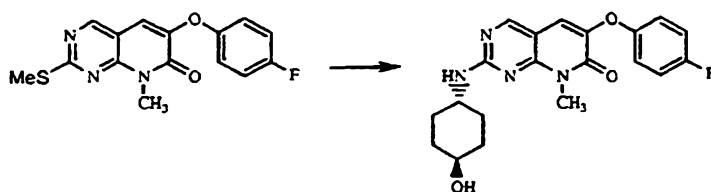
Exemplo 25: Preparação de 6-[(4-fluorofenil)tio]-2-[(4-hidrox cicloexil)-amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



- Uma mistura de sulfeto 2 (0,333 g, 1,0 mmol) e trans-4-aminocicloexanol (0,345 g, 3,0 mmoles) em 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 120°C durante 24 horas. A mistura de reação foi resfriada, derramada em água e agitada durante 2 horas. O sólido resultante foi filtrado, enxaguado com água (2X) e seco. O produto foi transferido para um frasco com metanol (5 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) foi adici-
- 20

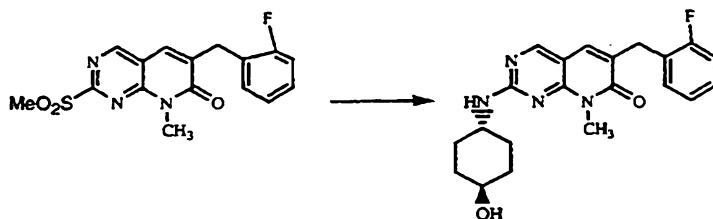
onado em gotas. Os solventes orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida e éter/metanol foi adicionado. A agitação durante 2 horas seguido por filtragem e secagem produziu o sal de cloridrato que foi isolado como um sólido (0,286 g, espec. de massa $M+1 = 401$, ponto de fusão = 246,2 a 247,5°C).

Exemplo 26: Preparação de 6-(4-fluorofenóxi)-2-[(4-hidroxícicloexil)-amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfeto de 4-fluorofenóxi (observe Exemplo 8 - Etapa A, 0,4 g, 1,26 mmol) e trans-4-aminocicloexanol (0,7 g, 6,0 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 120°C durante 24 horas. A mistura de reação foi resfriada, derramada em água e extraída com acetato de etila (2X, 50 mL). A solução orgânica foi lavada com água (5X, 25 mL) e seca (salmoura, $MgSO_4$). A evaporação do solvente e cromatografia (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH - 95/5$) forneceu o produto que foi transferido para um frasco com metanol (5 mL). A adição em gotas de ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) seguido por agitação durante 1 hora produziu o sal de cloridrato que foi isolado como um sólido por meio de filtragem (0,286 g, espec. de massa $M+1 = 385$, ponto de fusão = 253,2 a 253,9°C).

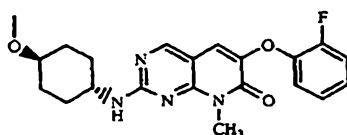
Exemplo 27: Preparação de 6-(2-fluorobenzil)-2-[(4-hidroxícicloexil)-amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



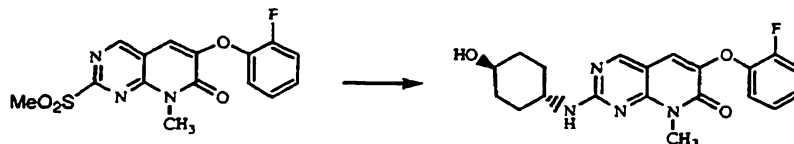
Uma mistura de sulfona 8 (0,348 g, 1,0 mmol) e trans-4-aminocicloexanol (0,35 g, 3,0 mmoles) em 0,35 mL de 1-metil-2-pirrolidinona

foi aquecida em 80°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada e metanol (0,2 - 0,5 mL) foi adicionado com agitação. O produto precipitou-se e foi isolado por meio de filtragem. O sólido foi transferido para um frasco com metanol (5 mL). A agitação em gotas de ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq) seguido por agitação durante 30 minutos produziu o sal de cloridrato que foi isolado como um sólido (0,233 g, espec. de massa $M + 1 = 383$, ponto de fusão = 229,5 a 230,2°C).

Exemplo 28: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(4-metoxicicloexil)-amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

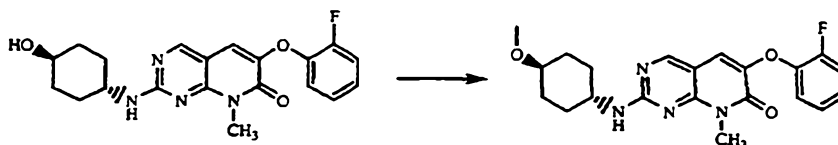


10 *Etapa A: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(4-hidroxícicloexil)-amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.*



Uma mistura de sulfona 2 (0,20 g, 1,15 mmol) e trans-4-amino-cicloexanol (0,123 g, 1,15 mmol) em 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 120°C durante 17 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} - 95/5$). As frações contendo o produto foram combinadas e evaporadas para produzir 0,20 do produto. Este foi apreendido na Etapa B.

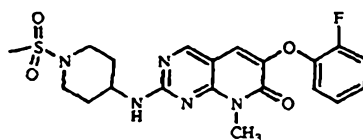
15 *Etapa B: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(4-metoxicicloexil)-amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.*



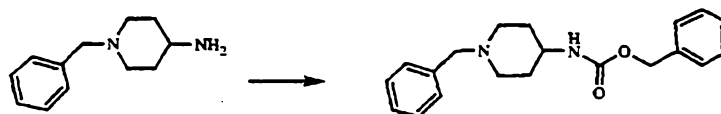
Em uma pasta fluida de óxido de prata recentemente preparada (filtrada/seca a partir de uma mistura aquosa de nitrato de prata, 0,44 g,

2,70 mmoles) e hidróxido de sódio (0,21 g, 5,20 mmoles) em 2 mL de tetraidrofurano foi adicionado pirimidin-7(8H)-ona (Etapa A, 0,20 g, 0,52 mmol) e iodeto de metila (0,065 mL, 1,04 mmol). Após agitação em 50°C durante três dias, óxido de prata adicional e iodeto de metila (0,98 mL, 15,7 mmoles) foram adicionados; a temperatura foi aumentada até o refluxo e a reação continuou durante 2 semanas. Seguindo este período de tempo, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente, evaporada e purificada por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH - 90/91). As frações contendo o produto foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer a amina livre. Isto foi dissolvido em metanol (1-2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1,0 eq.) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem, enxaguando com éter e secando forneceu 0,030 g do sal de cloridrato (Espec. de massa M+1 = 399, ponto de fusão = 135,0 a 145,0°C).

Exemplo 29: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



Etapa A: Preparação de 1-benzilpiperidin-4-ilcarbamato de benzila

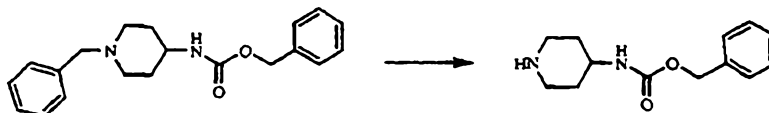


Em uma solução a 0°C de 4-amino-1-benzilpiperidina (41,2 g, 216,5 mmoles) e trietilamina (51,3 mL, 369 mmoles) em 600 mL de tetraidrofurano foi adicionado cloroformiato de benzila (31 mL, 217 mmoles) em gotas durante um período de 30 a 45 min. em uma tal taxa que a temperatura de reação foi mantida entre 5°C e 10°C. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitar durante 12 horas. O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Água (500 mL) e acetato de etila (1,2 L) foram em seguida adicionados e a reação foi particionada entre as duas fases. A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado

123
K

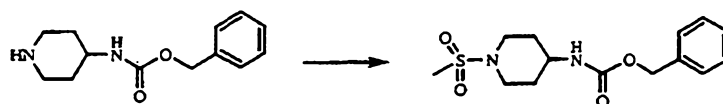
(2X, 150 mL) e em seguida seca (salmoura, MgSO_4). A evaporação do solvente produziu um líquido castanho que foi purificado por meio de cromatografia de coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexano - 30/70 em EtOAc - 100) para fornecer 27,8 g da amina como um sólido (espec. de massa $M^+ = 324$, ponto de fusão = 79,1 a 79,6°C).

Etapa B: Preparação de piperidin-4-ilcarbamato de benzila.



A amina de benzila (27,8 g, 85,7 mmoles) foi dissolvida em 400 mL de cloreto de metileno em temperatura ambiente e 1-cloroetilcloroformiato (25,4 g, 178 mmoles) em 50 mL de cloreto de metileno foi adicionado em gotas por meio de funil de adição. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e metanol (500 mL) foi adicionado. A reação foi aquecida até refluxo com agitação durante 1 hora e em seguida resfriada em temperatura ambiente. A remoção da solução de reação por meio de evaporação produziu 26,3 g da piperidina como um sólido esbranquiçado (espec. de massa $M+1 = 235$, ponto de fusão = 190,7 a 192,2°C).

Etapa C: Preparação de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilcarbamato de benzila

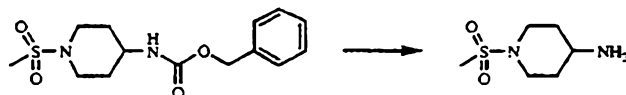


A piperidina protegida (10 g, 42,7 mmoles) e trietilamina (12 mL, 86,7 mmoles) foram dissolvidas em 500 mL de cloreto de metileno em temperatura ambiente. O sulfonilcloreto de metano (4,3 mL, 55,5 mmoles) em 20 mL de cloreto de metileno foi adicionado em gotas por meio de funil de adição. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Acetato de etila (500 mL) e uma solução aquosa de ácido clorídrico (0,5M, 350 mL) foi adicionado. A reação foi dividida entre as duas fases e a camada aquosa foi removida. A camada orgâ-

12/11/17

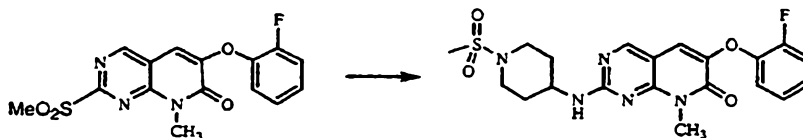
5 nica foi lavada novamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico (0,5M, 2X, 100 mL) e em seguida com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (3X, 100 mL). O solvente de reação foi em seguida seco (salmoura, MgSO_4) e evaporada em pressão reduzida para fornecer 9,2 g da sulfonamida de metano (ponto de fusão = 148,6 - 152,8°C).

Etapa D: Preparação de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina.



10 A sulfonamida de metano (9,2 g, 29,5 mmoles) foi dissolvida em 200 mL de tetraidrofurano em temperatura ambiente em um frasco de base redonda de 500 mL sob uma atmosfera de nitrogênio. Paládio em Carbono (10%, 2 - 3g) foi então adicionado e o vaso de reação foi estimulado com gás de hidrogênio (3X). Um balão de gás de hidrogênio foi colocado no frasco de reação e a solução foi agitada durante 15 horas (mais catalisador adicionado e o balão de hidrogênio cheio se necessário). Cloreto de metileno (100 mL) foi adicionado à reação e foi filtrado através de uma almofada de celite. A evaporação dos solventes sob pressão reduzida forneceu 4,63 g da amina desejada (espect. de massa $M+1 = 179$, ponto de fusão = 65,3 a 65,7°C).

Etapa E: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-{[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

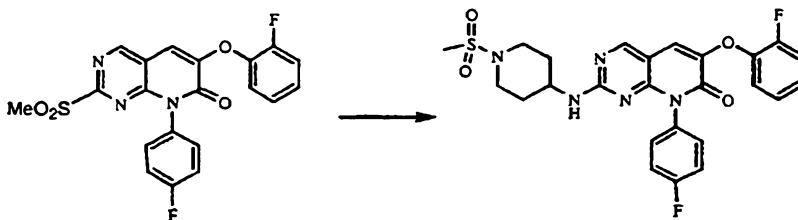


20 Uma mistura de sulfona 2 (0,2 g, 0,57 mmol) e 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (Exemplo 29, Etapas A-D, 0,243 g, 1,36 mmol) em 0,45 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e metanol (0,2 - 0,5 mL) foi adicionado. O produto precipitou-se e foi isolado por meio de filtração. O sólido foi transferido e um frasco com metanol (5 mL). Adição em gotas de ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) seguida por agitação produziu o sal de cloridrato que

25

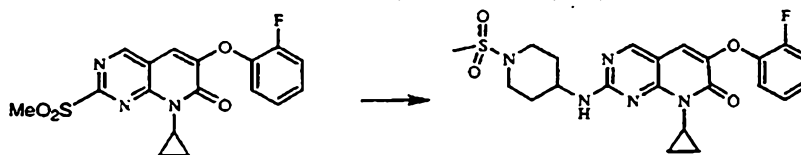
foi isolado como um sólido (0,143 g, espec. de massa $M+1 = 448$).

Exemplo 30: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-(4-fluorofenil)-2-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 11 (0,2 g, 0,46 mmol) e 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (Exemplo 29 - Etapas A-D, 0,112 g, 0,62 mmol) em 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 110°C durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada e acetato de etila (40 mL) foi adicionado. A reação foi transferida, seca (salmoura, $MgSO_4$) e evaporada para fornecer um produto bruto. A purificação deste por meio de cromatografia (SiO_2 , placa de TLC prep., EtOAc/Hexano - 80/20) seguido por isolamento e evaporação sob pressão reduzida produziu a amina livre. Este produto foi dissolvido em cloreto de metileno e ácido clorídrico em éter (1M, 0,4 mL) foi adicionado em seguida por agitação. O sal de cloridrato foi isolado como um sólido por meio de filtragem e secagem (0,13 g, espec. de massa $M + 1 = 528$, ponto de fusão = 223,4 a 225°C).

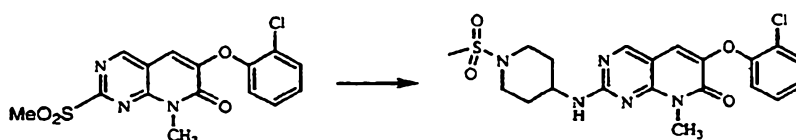
Exemplo 31: Preparação de 8-ciclopropil-6-(2-fluorofenóxi)-2-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 10 (0,361 g, 0,97 mmol) e 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (Exemplo 29 - Etapas A-D, 0,262 g, 1,47 mmol) em 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 110°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada e acetato de etila (40 mL) e água (40 mL) foram adicionados. A mistura de reação foi dividida entre as duas camadas e a camada aquosa foi descartada. A camada orgânica foi então

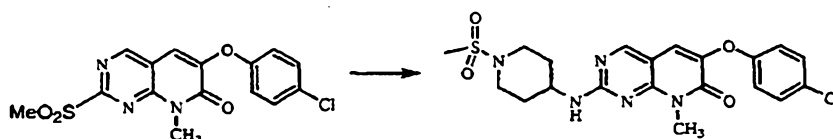
seca (salmoura, MgSO_4) e evaporada para fornecer um produto bruto. A purificação disto com cromatografia (SiO_2 , placa de TLC prep., EtOAc/Hexano - 80/20) seguido por isolamento e evaporação sob pressão reduzida produziu a amina livre. Este produto foi dissolvido em cloreto de metileno e ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) foi adicionado seguido por agitação. O sal de cloridrato foi isolado como um sólido por meio de filtragem e secagem (0,27 g, espec. de massa $M+1 = 474$).

Exemplo 32: Preparação de 6-(2-clorofenóxi)-8-[[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 6 (0,2 g, 0,55 mmol) e 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (Exemplo 29 - Etapas A-D, 0,195 g, 1,09 mmol) em 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e metanol (1 mL) foi adicionado. O produto precipitou-se e foi isolado por meio de filtragem. O sólido foi transferido para um frasco com metanol (5 mL). Adição em gotas de ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) seguido por agitação produziu o sal de cloridrato que foi isolado como um sólido (0,145 g, espec. de massa $M+1 = 465$).

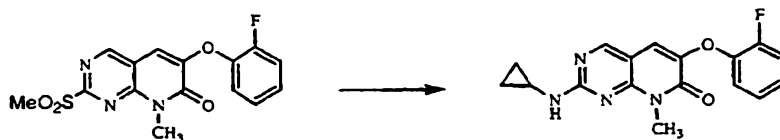
Exemplo 33: Preparação de 6-(4-clorofenóxi)-8-metil-2-[[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 7 (0,17 g, 0,46 mmol) e 1-(metilsulfonil)-piperidin-4-amina (Exemplo 29 - Etapas A-D, 0,164 g, 0,92 mmol) em 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e metanol (1 mL) foi adicionado. O produto precipitou-se (3 dias) e foi isolado por meio de filtragem. O sólido foi transferido para um frasco com metanol (5 mL). Adição em gotas de ácido clorídrico em

éter (1M, 1,5 eq.) seguido por agitação produziu o sal de cloridrato (0,2 g, espec. de massa $M+1 = 465$).

Exemplo 34: Preparação de 2-(ciclopropilamino)-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



- 5 Uma mistura de sulfona 2 (0,35 g, 1,0 mmol) e ciclopropilamina (1 mL, 14 mmoles) foi aquecida em 60°C durante 8 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi resfriada, evaporada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia de coluna (SiO_2 , Hexano/EtOAc - 3/2). O produto foi suspenso em metanol, ácido clorídrico em
- 10 éter (1M, 1,5 eq.) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu o sal de clorídrico (Espec. de massa $M+1 = 327$, ponto de fusão = 178,2 a 179,6°C).

Exemplo 35: Preparação de 2-(ciclopentilamino)-6-(4-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



- 15 Uma mistura de sulfona de 4-fluorofenóxi (observe Exemplo 8), substituindo 4-fluorofenoxiacetato de metila por 2-fluorofenoxiacetato de metila - Etapa A - B, 0,4 g, 1,26 mmol) e ciclopentilamina (Aldrich, 0,146 g, 1,71 mmol) em 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e metanol (1 mL) foi adicionado. O produto precipitou-se e foi isolado por meio de filtragem. O sólido foi transferido para um frasco com metanol (5 mL). Adição em gotas de ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) seguido por agitação produziu o sal de cloridrato (0,165 g, espec. de massa $M+1 = 355$).
- 20

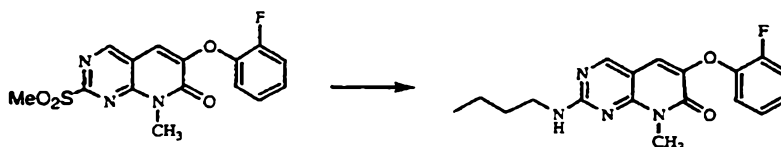
Exemplo 36: Preparação de 2-(ciclopentilamino)-6-(3-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

25



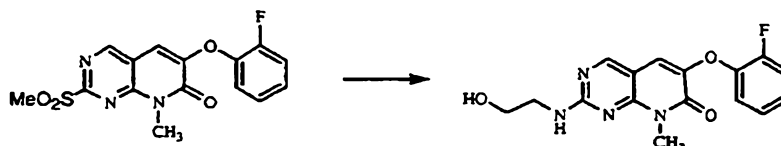
Uma mistura de sulfona 3 (0,2 g, 0,57 mmol) e ciclopentilamina (0,146 g, 1,71 mmol) em 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 4 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi resfriada e metanol (1 mL) foi adicionado. O produto precipitou-se e foi isolado por meio de filtragem. O sólido foi transferido para um frasco com metanol (5 mL). Adição em gotas de ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq.) seguido por agitação produziu o sal de cloridrato (0,105 g, espec. de massa $M+1 = 355$).

Exemplo 37: Preparação de 2-(butilamino)-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) e butilamina (0,017 g, 0,17 mmol) em 0,2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada, metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado sob pressão reduzida para produzir a amina (0,019 g, espec. de massa $M + 1 = 343$).

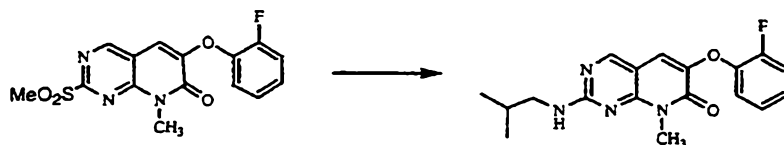
Exemplo 38: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(2-hidroxietil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-aminoetanol (0,015 g, 0,2 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e o clorofórmio foi removido por

meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado sob pressão reduzida para produzir a amina (0,027 g, espec. de massa $M + 1 = 331$).

5 Exemplo 39: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-(isobutilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



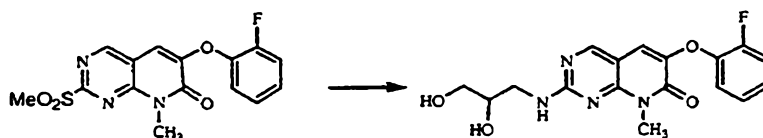
Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), isobutilamina (0,013 g, 0,18 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e o clorofórmio foi removido por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado sob pressão reduzida para produzir a amina (0,038 g, espec. de massa $M + 1 = 343$).

10 Exemplo 40: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



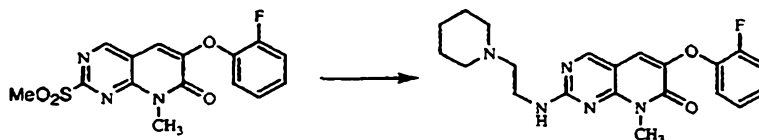
Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) e (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (0,044 g, 0,43 mmol) em 0,1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno, filtrado através de um agente de secagem ($MgSO_4$) e evaporado sob pressão reduzida para produzir a amina (0,047 g, espec. de massa $M + 1 = 373$).

20 Exemplo 41: Preparação de 2-[(2,3-diidroxipropil)amino]-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



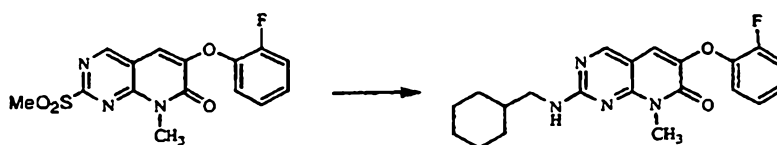
Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) e 3-aminopropano-1,2-diol (0,16 g, 0,18 mmol) em 0,1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 65°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados porém nenhum precipitado formou-se. Portanto, removeu-se todos os solventes por meio de evaporação sob pressão reduzida, adicionou-se água (1 mL) e acetato de etila (1 mL) e dividiu-se o produto na camada orgânica. A camada aquosa foi removida; o acetato de etila foi seco (MgSO₄) e evaporado para produzir a amina (0,034 g, espec. de massa M + 1 = 361).

Exemplo 42: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) e 2-piperidin-1-iletilamina (0,022 g, 0,17 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para produzir a amina (0,041 g, espec. de massa M + 1 = 398).

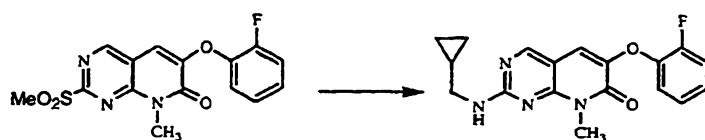
Exemplo 43: Preparação de 2-[(cicloexilmetil)amino]-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) e cicloexilmeti-

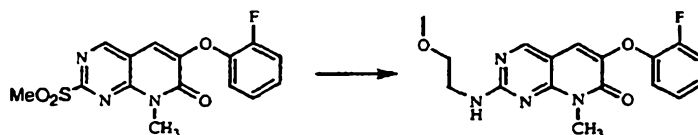
lamina (0,019 g, 0,17 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para produzir para produzir a amina (0,045 g, espec. de massa $M + 1 = 383$).

Exemplo 44: Preparação de 2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), ciclopropilmetilamina (0,02 g, 0,28 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado sob pressão reduzida para produzir a amina (0,03 g, espec. de massa $M + 1 = 341$).

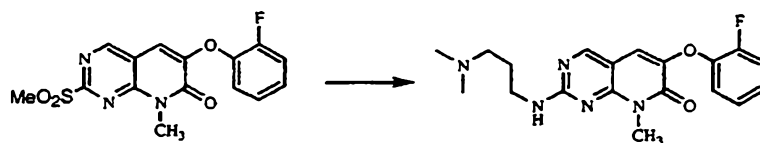
Exemplo 45: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(2-metoxietil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-metoxietilamina (0,02 g, 0,27 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado sob pressão reduzida para produzir para produzir a amina (0,04 g, espec. de massa $M + 1 = 345$).

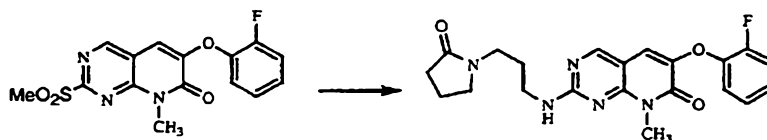
Exemplo 46: Preparação de 2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-6-(2-fluorofe-

nóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



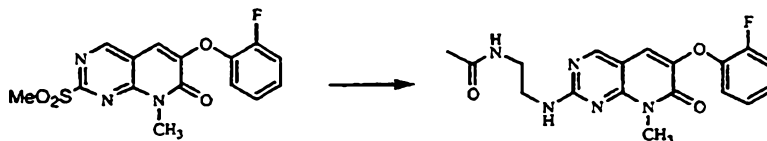
Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina (0,018 g, 0,18 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para produzir a amina (0,045 g, espec. de massa $M + 1 = 372$).

Exemplo 47: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (0,024 g, 0,17 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para produzir a amina (0,033 g, espec. de massa $M + 1 = 412$).

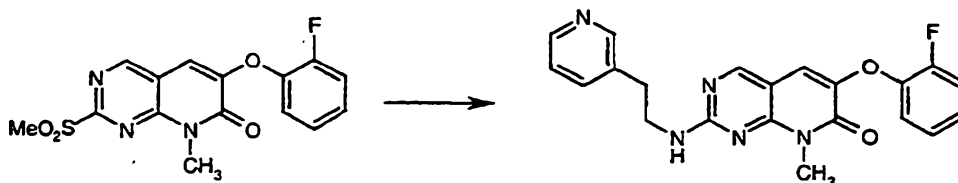
Exemplo 48: Preparação de *N*-(2-{[6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}etil)acetamida.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), *N*-(2-aminoetil)acetamida (0,024 g, 0,18 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi

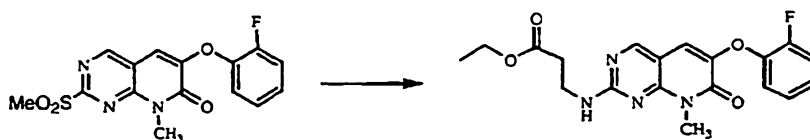
- aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para produzir a amina (0,035 g, espec. de massa $M + 1 = 373$).

Exemplo 49: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



- Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-piridin-3-iletilamina (0,021 g, 0,17 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para produzir a amina (0,039 g, espec. de massa $M + 1 = 392$).

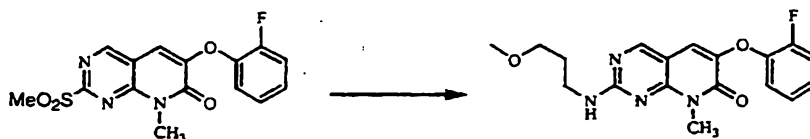
- Exemplo 50: Preparação de N-[6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-β-alaninato de etila.



- A uma solução de sal de cloridrato de β-alaninato de etila (0,053 g, 0,34 mmol) em 3 mL de clorofórmio em temperatura ambiente foi adicionada Resina de Carbonato MP (Argonaut Technologies Inc.; Foster City, CA; USA, 0,45 g). Esta foi permitida agitar durante 1 hora e em seguida Sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) foi adicionada. A reação foi trazida para 65°C e agitada durante 24 horas. A mistura foi em seguida resfriada e a resina foi removida por meio de filtragem. A evaporação do solvente e cromatografia (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} - 95/5$) e evaporação subsequente das frações

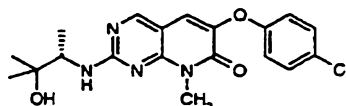
apropriadas forneceu a amina (0,027 g, espec. de massa $M+1 = 387$).

Exemplo 51: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(3-metoxipropil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 3-metoxipropi-
 5 lamina (0,015 g, 0,17 mmol) em 1,5 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos por meio de evaporação. A mistura de reação bruta foi purificada por meio de cromatografia de coluna (Supelco (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) 3 mL de tampão, SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} - 95/5$) e evaporação
 10 subsequente para fornecer a amina (0,027 g, espec. de massa $M + 1 = 359$).

Exemplo 52: Preparação de 6-(4-clorofenóxi)-2-[(1S)-2-hidróxi-1,2-dimetilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



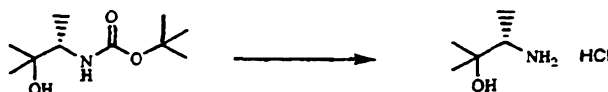
Etapa A: Preparação de (1S)-2-hidróxi-1,2-dimetil propil carbamato de terc-butila.



15 Em uma solução a 0°C de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alaninato de metila (10,0 g, 49,3 mmoles) em 70 mL de tetraidrofurano sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado cloreto de metilmagnésio (3,0M em THF, 70mL, 210 mmoles) em gotas durante um período de 30 a 45 min. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi permitida aquecer em
 20 temperatura ambiente e agitar durante 2 horas. O solvente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Água (500 mL) e acetato de etila (1,2 L) foram em seguida adicionados e a reação foi dividida entre as duas fases. A camada orgânica foi seca (salmoura, MgSO_4) e a evaporação do solvente produziu um líquido que foi cromatografado (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} -$

90/10) fornecendo 9,6 g da amina protegida como um líquido (espec. de massa $M+1 = 204^{\circ}\text{C}$).

Etapa B: Preparação de (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol.



Em uma solução a 0°C do carbamato (9,6 g, 47,3 mmoles) em 5 96 mL de cloreto de metileno sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido trifluoroacético (4 mL, 51,9 mmoles) em gotas. Depois que a adição foi concluída, a mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitar durante 2 horas. O *t*-butanol (2-3 mL) foi adicionado à reação e o solvente/voláteis foram removidos sob pressão reduzida. A adição 10 de tolueno (3X, 75 mL) com evaporação seguido por secagem em um forno a vácuo forneceu a amina bruta que foi um sólido. Este material foi transferido para um frasco e metanol (10 mL) e ácido clorídrico (12M, 5-7 mL) foram em seguida adicionados com agitação. Depois de 30 minutos, o sal de cloridrato da amina formou-se como um precipitado e este foi enxaguado 15 com tolueno (50 mL) e Et_2O (2X, 150 mL) e em seguida seco sob pressão reduzida (espec. de massa $M+1 = 104$, ponto de fusão = $128,1 - 130,1^{\circ}\text{C}$). Nota: Esta amina é hidróscópica e foi tomado cuidado para não permitir a exposição extensiva ao ar/água durante o isolamento.

Etapa C: Preparação de 6-(4-clorofenóxi)-2-[[[(1S)-2-hidróxi-1,2-dimetil propil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma solução de sal de cloridrato de (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (0,077 g, 0,55 mmol) em 3 mL de clorofórmio em temperatura ambiente foi adicionado Resina de Carbonato MP (Argonaut Technologies Inc., 0,75 g). Esta foi permitida agitar durante 1 hora e em seguida Sulfona 7 (0,1 g, 0,28 mmol) foi adicionada. A reação foi trazida para 60°C e 25 agitada durante 24 horas. A mistura foi em seguida resfriada e a resina foi

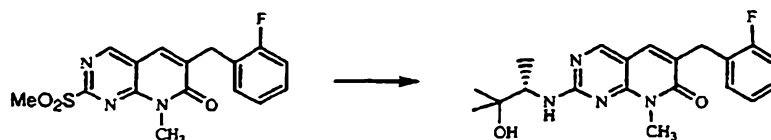
removida por meio de filtragem. A evaporação do solvente e cromatografia de coluna (SiO_2 , CH_2Cl_2) forneceu um produto bruto que foi cromatografado uma segunda vez (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexano}$ - 1/1 gradiente em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 99/1). O isolamento das frações apropriadas seguido por evaporação do solvente em pressão reduzida produziu a amina (0,032 g, espec. de massa $M+1 = 389$).

Exemplo 53. Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-2-[(1S)-2-hidróxi-1,2-dimetilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma solução de sal de cloridrato de (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (0,24 g, 1,77 mmol) em 3 mL de acetonitrila em temperatura ambiente foi adicionado cianeto de trimetilsilila (Aldrich, 0,7 mL, 5,2 mmoles). Este foi refluxado durante 30 minutos, resfriado em temperatura ambiente e em seguida Sulfona 5 (0,367 g, 1,0 mmol) foi adicionada. A reação foi refluxada durante 2 horas e resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) e solução de hidróxido de sódio aquoso (2N, 1-3 mL) foram adicionados e a mistura foi refluxada durante 30 minutos. A reação foi evaporada e acetato de etila (25 mL) foi adicionado. A secagem da solução orgânica (salmoura, 3X), seguido por evaporação sob pressão reduzida e cromatografia (SiO_2 , placa de TLC prep., EtOAc/Hexano - 75/25) forneceu o produto bruto. Este foi dissolvido em cloreto de metileno (1-2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,16 g do sal de cloridrato (Espec. de massa $M + 1 = 391$, ponto de fusão = 104,3 a 107,5°C).

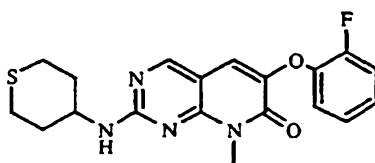
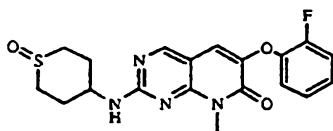
Exemplo 54: Preparação de 6-(2-fluorobenzil)-2-[(1S)-2-hidróxi-1,2-dimetilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



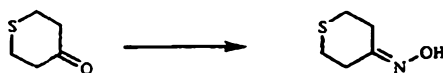
Mx

- Em uma solução de sal de cloridrato de (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (0,31 g, 2,21 mmoles) em 3 mL de acetonitrila em temperatura ambiente foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (0,7 mL, 4 mmoles). Este foi refluxado durante 30 minutos, resfriado em temperatura ambiente e em seguida Sulfona 8 (0,4 g, 1,15 mmol) foi adicionada. A reação foi refluxada durante 2 minutos e resfriada em temperatura ambiente. Acetato de etila (25 mL) foi adicionada e esta solução foi seca (salmoura - 3X, MgSO₄). A evaporação sob pressão reduzida e cromatografia (SiO₂, placa de TLC preparativa, EtOAc/Hexano - 75/25) forneceu o produto bruto. Este foi dissolvido em cloreto de metileno (1-2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,25 g do sal de cloridrato (espec. de Massa M+1 = 371, ponto de fusão = 162,9 a 170,5°C).

- Exemplo 55: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-oxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



Etapa A: Preparação de oxima de tetraidro-4H-tiopiran-4-ona:

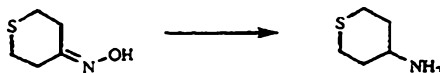


- Uma mistura de pasta fluida de tetraidrotiopiran-4-ona (5 g, 43 mmoles), triidrato de acetato de sódio (29,26 g, 215 mmoles) e cloridrato de hidroxilamina (14,9 g, 215 mmoles) em 200 mL de etanol foram aquecidos até refluxo durante 6 horas. A mistura de reação foi resfriada e solvente/voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água gelada (400 mL) e extraído com acetato de etila (3X, 150 mL). A solução orgânica foi seca (salmoura, MgSO₄) e evaporada proporcionando 5,6 g

138

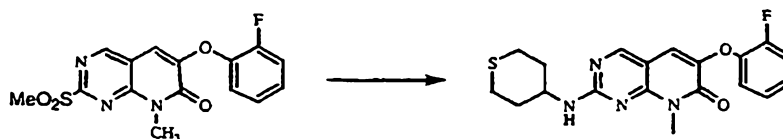
da oxima de tianona como um sólido branco (espec. de massa $M^+ = 131$).

Etapa B Preparação de 4-aminotetraidrotiopiran:



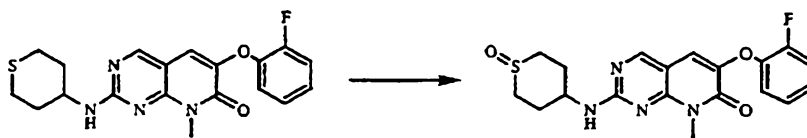
Em uma solução de hidreto de alumínio e lítio (1M, 76 mL, 76 mmoles) em tetraidrofurano em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio (1M, 76 mL, 76 mmoles) foi adicionado em gotas a oxima de tianona (2 g, 15 mmoles) em 30 mL de tetraidrofurano. Depois que a adição foi concluída, a mistura foi agitada em refluxo durante 7 horas e em seguida em temperatura ambiente durante 12 horas. Água (2,9 mL) foi adicionada lentamente (em gotas) à pasta fluida, seguido por uma solução aquosa de hidróxido de sódio (15%, 2,9 mL). Água adicional (8,7 mL) foi em seguida adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos, filtrada através de uma almofada de celite e enxaguada com acetato de etila (200 mL). O filtrado foi seco (salmoura, $MgSO_4$) e evaporado sob pressão reduzida proporcionando 1,62 g do 4-aminotetraidrotiopirano (espec. de massa $M^+ = 118$).

Etapa C: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-tiopiran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



Uma mistura de sulfona 2 (10 g, 2,9 mmoles) e 4-aminotetraidrotiopiran (0,67 g, 5,8 mmoles) em 1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada, acetato de etila (100 mL) foi adicionado e a solução orgânica foi lavada com água (3X, 75 mL) e em seguida seca (salmoura, $MgSO_4$). A evaporação do solvente sob pressão reduzida e cromatografia de coluna (SiO_2 , EtOAc/Hexano - 40/60) proporcionando 0,84 g do sulfeto como um sólido branco que foi tirado da Etapa D.

Etapa D: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-oxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



O sulfeto (0,84 g, 2,2 mmoles) foi dissolvido em 80 mL de diclorometano e foi resfriado em 5°C como ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 0,5 g, 2,2 mmoles) foi adicionado em três porções durante um período de 30 minutos. A reação foi concluída em 30 minutos e a mistura foi lavada com solução de sulfeto de sódio aquoso (10%, 100 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. A solução foi seca (salmoura, Na₂SO₄) e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) produzindo o sulfóxido de amina. Este produto (0,4 g) foi dissolvido em acetato de etila/diclorometano (1/1, 1mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1,2 mL, 1,2 eq) foi adicionado. Uma pasta fluida branca formou-se e esta foi agitada durante 15 minutos. A filtragem do sólido e o enxágüe com éter produziu 385 mg do sal de cloridrato (espec. de massa M+1 = 403, ponto de fusão = 188,8 a 189,7°C).

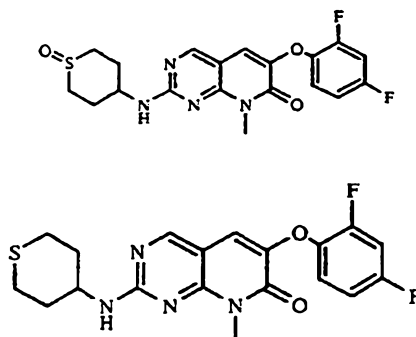
Exemplo 56: Preparação de 2-[(1,1-dioxidotetra-2H-tiopiran-4-il)amino]-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



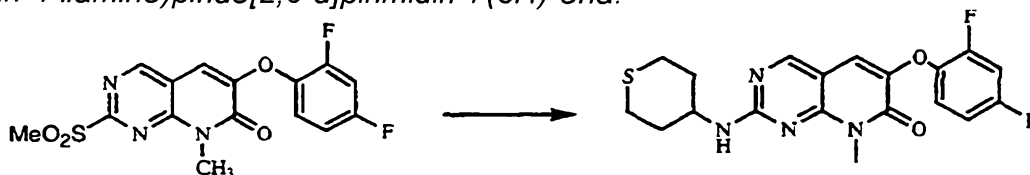
Uma mistura do sulfóxido (0,47 g, 1,2 mmol) e ácido 3-cloroperbenzóico (0,26 g, 1,2 mmol) em 50 mL de diclorometano foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi então resfriada bruscamente como uma solução de sulfeto de sódio aquoso (10%, 100 mL), em seguida lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado frio (100 mL). A solução orgânica foi seca (salmoura, Na₂SO₄), evaporada sob pressão reduzida, e purificada *via* cromatografia de coluna proporcionando 0,45 da sulfona. Este foi dissolvido em metanol/diclorometano (5/95, 1mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1,3 mL) foi adicionado. Uma pasta fluida formou-se e esta foi agitada durante 30 minu-

tos. A filtragem do sólido e o enxágüe com éter produziu 413 mg do sal de cloridrato (espec. de massa $M+1 = 419$, ponto de fusão = $186,2$ a $230,7^{\circ}\text{C}$, amostra parcialmente fundida em toda a faixa).

Exemplo 57: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-óxido tetraidro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

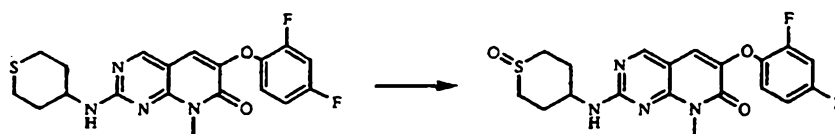


Etapa A: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-tiopiran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



Uma mistura de sulfona 5 (1,14 g, 3,1 mmoles) e 4-amino-tetraidrotiopiran (0,73 g, 6,2 mmoles) em 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 70°C durante 15 minutos. A mistura de reação foi resfriada, acetato de etila (100 mL) foi adicionado. A solução orgânica foi lavada com água (3X, 75 mL) e seca (salmoura, MgSO_4). A evaporação do solvente e cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} - 90/10$) proporcionou 0,9 g do sulfeto (ponto de fusão $230,7$ a $232,8$, EM ($M+H$) = 405) que foi tirado da Etapa B.

Etapa B: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-óxido tetraidro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

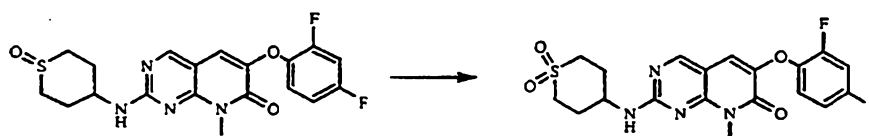


O sulfeto (0,9 g, 2,2 mmoles) foi dissolvido em 80 mL de diclorometano e foi resfriado em 5°C como ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 0,5 g,



2,2 mmoles) foi adicionado em três porções durante um período de 30 minutos. A reação foi concluída em 20 minutos e a mistura foi resfriada bruscamente com solução de sulfeto de sódio aquoso (10%, 100 mL) seguido por solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado frio. A solução foi
5 seca (salmoura, Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5) produzindo o sulfóxido de amina. Este produto (0,35 g, 0,8 mmol) foi dissolvido em 1 mL de diclorometano e ácido clorídrico em éter (1M, 1,0 mL) foi adicionado. Uma pasta fluida formou-se e esta foi agitada durante 15 minutos. A
10 diluição do sólido com éter (10 mL), filtragem e enxágüe com éter produziu 344 mg do sal de cloridrato (espec. de massa $M+1 = 421$, ponto de fusão = $201,8$ a $202,5^\circ\text{C}$).

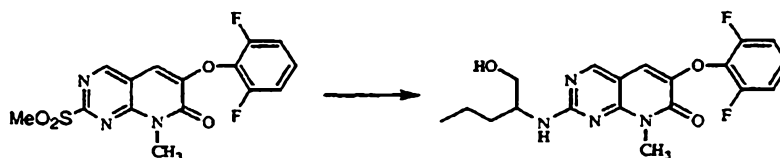
Exemplo 58: Preparação de 2-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)-amino]-6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



15 Uma mistura do sulfóxido (0,6 g, 1,4 mmol) e ácido 3-cloroperbenzóico (0,48 g, 1,5 mmol) em 50 mL de diclorometano foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi então resfriada bruscamente como uma solução de sulfeto de sódio aquoso (10%, 100 mL), em seguida lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado frio (100 mL). A solução orgânica foi seca
20 (salmoura, Na_2SO_4), evaporada sob pressão reduzida, e purificada *via* cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5) proporcionando 0,41 da sulfona. Este foi dissolvido em metanol/diclorometano (5/95, 1mL), ácido clorídrico em éter (1M, 1,1 mL) foi adicionado e a solução foi agitada du-
25 rante 15 minutos. A evaporação sob pressão reduzida seguido por adição de éter (10 mL) e agitação forneceu um sólido. A filtragem do precipitado e o enxágüe com éter produziu 382 mg do sal de cloridrato (espec. de massa $M+1 = 437$, ponto de fusão = $251,7$ a $254,9^\circ\text{C}$).

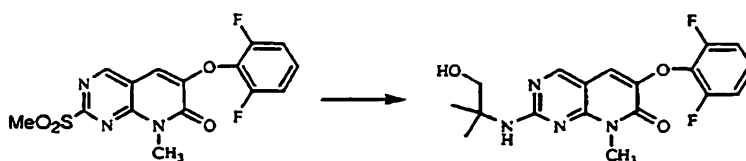


Exemplo 59: Preparação de 6-(2,6-difluorofenóxi)-2-[[1-(hidroximetil)butil]-amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 4 (0,38 g, 1 mmol) e 2-aminopentan-1-ol (0,35 g, 3,4 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada em 80°C durante 1 hora e em seguida resfriada em temperatura ambiente. Metanol/água (9/1, 1-2 mL) foram adicionados e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. A filtração e lavagem do precipitado cuidadosamente com éter, em seguida, com água seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi dissolvido em metanol (1-2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. A evaporação dos orgânicos, seguida por adição de éter/metanol (1-2 mL) produziu um precipitado. O isolamento deste sólido por meio de filtração e secagem forneceu 0,28 g do sal de cloridrato (Espec. de massa $M+1 = 391$, ponto de fusão = 176,7 a 177,7°C).

Exemplo 60: Preparação de 6-(2,6-difluorofenóxi)-2-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona.

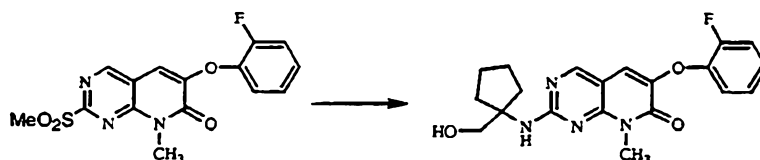


Uma mistura de sulfona 4 (0,38 g, 1 mmol) e 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,35 g, 3,4 mmoles) em 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada em 80°C durante 1 hora e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol/água (9/1, 1-2 mL) foram adicionados e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. A filtração e lavagem do precipitado cuidadosamente com éter, em seguida, com água seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi dissolvido em metanol (1-2 mL), ácido clorídrico em éter (1M) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. A

143

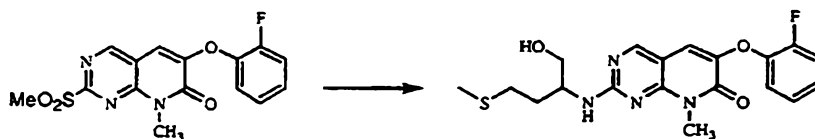
evaporação dos orgânicos, seguida por adição de éter/metanol (1-2 mL) produziu um precipitado. O isolamento deste sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,212 g do sal de cloridrato (Espec. de massa $M+1 = 377$, ponto de fusão = 212,8 a 213,5°C).

5 Exemplo 61: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[[1-(hidroximetil)-ciclopentil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,353 g, 1 mmol), (1-aminociclopentil)metanol (0,154 g, 1,42 mmol) em 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada, água (50 mL) e acetato de etila (50 mL) foram, em seguida, adicionados e a reação foi dividida entre as duas fases. A camada orgânica foi seca (salmoura, $MgSO_4$) e evaporação do solvente produziu um resíduo que foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ - 90/10). As frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para produzir a amina livre. Isto foi suspenso em metanol (1-2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. A evaporação dos orgânicos, seguida por adição de éter/metanol (1-2 mL) produziu um precipitado. O isolamento deste sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,279 g do sal de cloridrato (Espec. de massa $M+1 = 385$, ponto de fusão = 198,6 a 200,3°C).

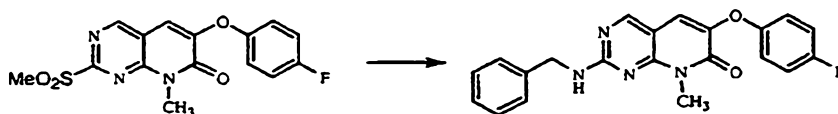
20 Exemplo 62: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[[1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (1,04 g, 2,94 mmoles), 2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (1,0 g, 9,7 mmoles) em 1,0 mL de 1-metil-2-pirrolidinona

foi aquecida em 80°C durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada e metanol/água (9/1, 5-7 mL) foram adicionados porém nenhum precipitado formou-se. Portanto todos os solventes foram removidos através de evaporação sob pressão reduzida, água (25 mL) e acetato de etila (25 mL) foram adicionados. A mistura de reação foi dividida entre as duas camadas e a camada aquosa foi removida. A solução de acetato de etila foi seca (Salmoura, MgSO_4) e evaporada sob pressão reduzida. A mistura de reação bruta foi purificada através de cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5) e as frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para produzir 0,8 g da amina livre. Este produto (0,2 g) foi suspenso em metanol (1-3 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. A evaporação dos orgânicos, seguida por adição de éter/metanol (1-2 mL) produziu um precipitado. O isolamento deste sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,125 g do sal de cloridrato (Espec. de massa $M+1 = 405$, ponto de fusão = 130,6 a 132,2°C).

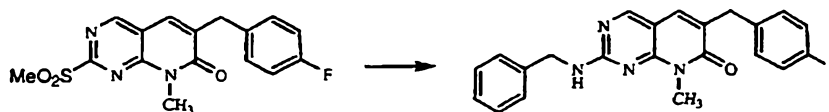
Exemplo 63: Preparação de 2-(benzilamino)-6-(4-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de 6-(4-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (observe Exemplo 8 feito substituindo-se 2-fluorofenoxiacetato de metila com 4-fluorofenoxiacetato de metila - Etapas A e B, 0,35 g, 1,0 mmol) e benzilamina (0,33 mL, 3 mmoles) em 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada em 110°C durante 12 horas e em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. A filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi dissolvido em acetato de etila (1-2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 eq) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,317 g do sal de cloridrato (Espec. de massa

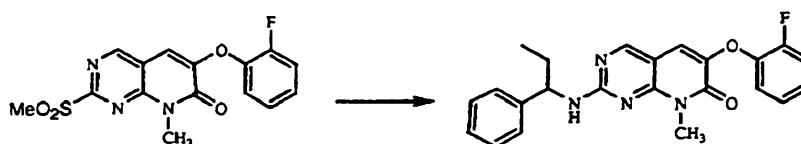
M+1 = 377, ponto de fusão = 203,2 a 204°C).

Exemplo 64: Preparação de 2-(benzilamino)-6-(4-fluorobenzil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona.



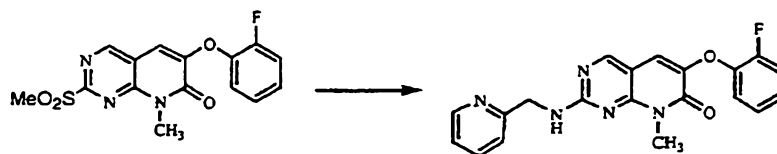
Uma mistura de sulfona 9 (0,36 g, 1,03 mmol) e benzilamina
5 (0,35 mL, 3 mmoles) em 0,3 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada em
80°C durante 1 hora e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente.
Éter (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. A
filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com éter seguido por
secagem forneceu a amina livre. Isto foi dissolvido em metanol (1-2 mL) e
10 ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado. A evaporação sob pressão
reduzida, seguida por agitação com éter/metanol (1-3 mL) produziu um pre-
cipitado. O isolamento deste sólido por meio de filtragem e secagem forne-
ceu 0,193 g do sal de cloridrato (Espec. de massa M+1 = 375).

Exemplo 65: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-fenilpropil)-ami-
15 no]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona.



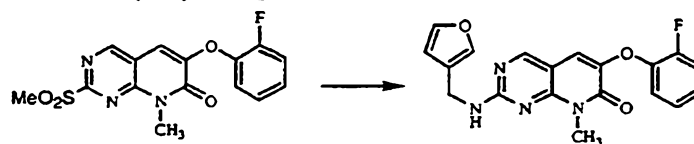
Uma mistura de sulfona 2 (0,1 g, 0,286 mmol), α -etilbenzilamina
(0,088 mL, 0,573 mmol) em 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida em
120°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e purificada por
cromatografia de coluna (SiO₂, Hexano/Acetona - 80/20). As frações de co-
luna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para produzir
20 a amina livre. Este produto foi apreendido em metanol (1-3 mL), ácido clorí-
drico em éter (1M, 1 eq) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30
minutos. O isolamento deste sólido por meio de filtragem, enxágüe com éter
e secagem forneceu 0,084 g do sal de cloridrato (Espec. de massa M+1 =
25 405, ponto de fusão = 109,4 a 111,3°C).

Exemplo 66: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



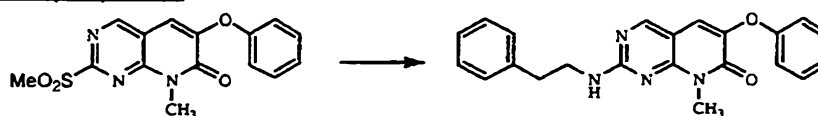
Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), piridin-2-ilmetilamina (0,154 g, 1,42 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecida em 65°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos através de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para produzir a amina (0,035g, espec. de massa $M+1 = 378$).

Exemplo 67: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(3-furilmetil)amino]-8-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 3-furilmetilamina (0,023 g, 0,23 mmol) em 0,2 mL de clorofórmio foi aquecido a 65 °C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada e os solventes foram removidos através de evaporação. Metanol/água (90/10) 1 mL) foi adicionado e um precipitado formado. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para render a amina (0,042 g, espectrometria de massa $M + 1 = 367$).

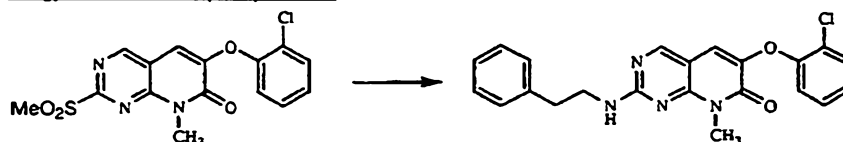
Exemplo 68: Preparação de 8-metil-6-fenóxi-2-[(2-feniletil)amino]pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de sulfona 1 (0,33 g, 1 mmol) e fenetilamina (0,380 mL, 3 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e então resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL)

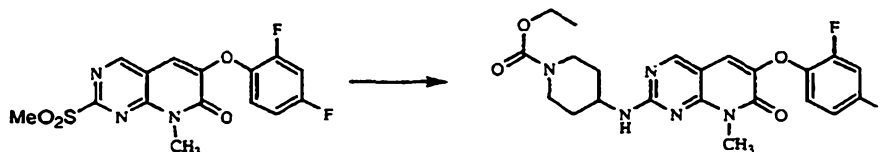
foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. A filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi suspenso em metanol (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 2 mL) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,127 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 373$, ponto de fusão = $211,8 - 213^{\circ}\text{C}$).

Exemplo 69: Preparação de 6-(2-clorofenóxi)-8-metil-2-[(2-feniletil)-amino]-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



Uma mistura de sulfona 6 (0,365 g, 1 mmol) e fenetilamina (0,4 mL, 3,3 mmoles) em 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 80°C durante 1 hora e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Éter (2 - 3 mL) foi adicionado, porém nenhum precipitado formou-se. Portanto, os solventes foram removidos através de evaporação sob pressão reduzida, água (5mL) e acetato de etila (5 mL) foram adicionados. A reação foi dividida entre as duas camadas e a camada aquosa foi removida. A solução de acetato de etila foi seca (salmoura, MgSO_4) e evaporada para fornecer um resíduo. Éter (2 - 3 mL) foi adicionado a isto, e um precipitado formou-se. Filtragem, enxágüe com éter adicional e secagem forneceram a amina livre. Este sólido foi suspenso em metanol (1 - 3 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. Filtragem, lavagem com éter e secagem forneceu 0,321 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 407$, ponto de fusão = 210 a 211°C).

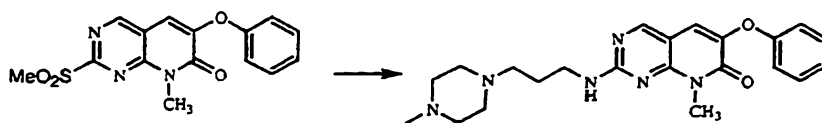
Exemplo 70: Preparação de 4-[[6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]piperidina-1-carboxilato de etila.



Uma mistura de sulfona 5 (1,0 g, 2,72 mmoles) e 4-amino-1-piperidinacarboxilato de etila (0,93 mL, 5,44 mmoles) em 5 mL de 1-metil-2-

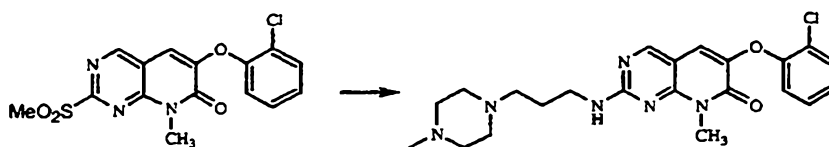
pirrolidinona foi agitada a 80°C durante 17 horas, e em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Água (200 mL) foi adicionada, e a pasta fluida foi agitada durante a noite. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceu a amina livre. Uma porção deste produto (0,100 g, 0,216 mmol) foi dissolvida em metanol (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1 eq) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem, seguido por enxágüe com éter e secagem forneceu 0,317 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 462$, ponto de fusão = 197,0 a 204,0°C).

10 Exemplo 71: Preparação de 8-metil-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-6-fenoxipirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



Uma mistura de sulfona 1 (0,33 g, 1 mmol) e 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina (0,51 mL, 3 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi suspenso em metanol (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 2 mL) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,183 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 409$, ponto de fusão = 180,2 a 182,2°C).

20 Exemplo 72: Preparação de 6-(2-clorofenóxi)-8-metil-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



25 Uma mistura de sulfona 6 (0,38 g, 1 mmol) e 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina (0,46 mL, 2,9 mmoles) em 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 80°C durante 1 hora e, em seguida, resfriada em

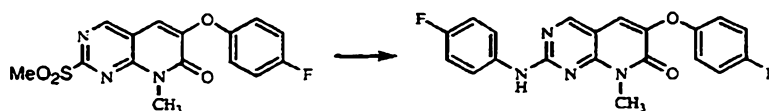
temperatura ambiente. Éter (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 2 horas. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com éter seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi suspenso em metanol (1 - 2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. A evaporação dos orgânicos, seguida por adição de éter/metanol (1 - 2 mL) rendeu um precipitado. O isolamento deste sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,44 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 443$, ponto de fusão = 233,9 a 235,5°C).

10 Exemplo 73: Preparação de 2-anilino-6-(4-fluorobenzil)-8-metilpirido[2,3-*d*]-pirimidin-7(8*H*)-ona.



Uma mistura de sulfona 9 (0,4 g, 1,15 mmol) e anilina (0,4 mL, 4,3 mmoles) em 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceu a amina livre. Isto foi suspenso em metanol (1 - 2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. O isolamento do sólido por meio de filtragem, enxágüe com éter e secagem forneceu 0,167 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 361$, ponto de fusão = 243,1 a 246,3°C).

20 Exemplo 74: Preparação de 6-(4-fluorofenóxi)-2-[(4-fluorofenil)amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.

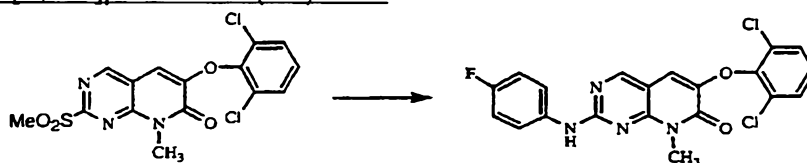


Uma mistura de 6-(4-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (observe o Exemplo 8 substituindo 2-fluorofenoxiacetato de metila por 4-fluorofenoxiacetato de metila - Etapa A - B, 0,35 g, 1 mmol) e 4-fluoroanilina (0,284 mL, 3 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-



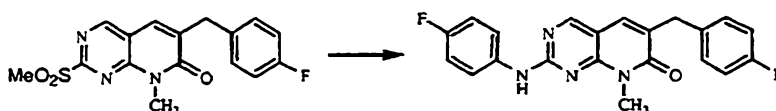
pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceu o produto bruto o qual
5 foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5). As frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer a amina livre. Isto foi suspenso em acetato de etila (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1,2 eq) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,101 g do sal de cloridrato
10 (Espectrometria de massa $M + 1 = 381$, ponto de fusão = 242,3 a 242,6°C).

Exemplo 75: Preparação de 6-(2,6-diclorofenóxi)-2-[(4-fluorofenil)amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



Uma mistura de 6-(2,6-diclorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (observe o Exemplo 12 - Etapa A - B, (substituindo 2-fluorofenoxyacetato de metila por 2,6-diclorofenoxyacetato de metila)
15 0,35 g, 1 mmol) e 4-fluoroanilina (0,284 mL, 3 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. Filtragem e lavagem do precipitado
20 cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceram o produto bruto o qual foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 95/5). As frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer a amina livre. Isto foi suspenso em acetato de etila (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1,2 eq) foi adicionado. O isolamento
25 do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,131 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 430$, ponto de fusão = 248,2 a 249,1°C).

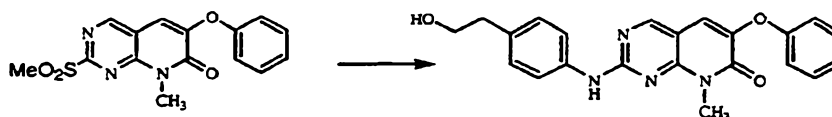
Exemplo 76: Preparação de 6-(4-fluorobenzil)-2-[(4-fluorofenil)amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



Uma mistura de sulfona 9 (0,36 g, 1 mmol) e 4-fluoroanilina (0,8 mL, 7,2 mmoles) em 0,4 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos.

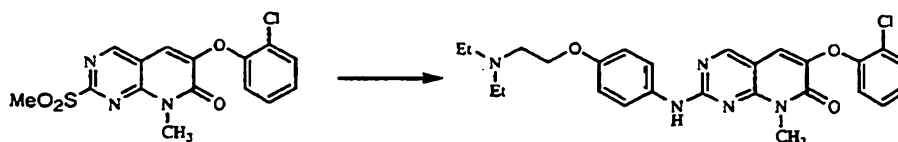
- 5 Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceram o produto bruto. Isto foi suspenso em metanol (1 - 2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 1 hora. O isolamento do sólido por meio de filtragem, enxágüe com éter e secagem forneceu 0,207 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 379$, ponto de fusão = 246 a 250°C).

Exemplo 77: Preparação de 2-{{4-(2-hidroxietil)fenil}amino}-8-metil-6-fenoxipirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



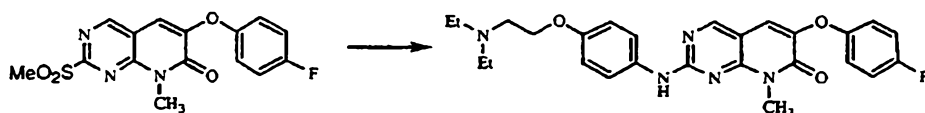
- Uma mistura de sulfona 1 (0,331 g, 1 mmol) e 2-(4-amino-fenil)etanol (0,411 g, 3 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi suspenso em metanol (1 - 2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, 1,5 mL) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceram 0,127 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa $M + 1 = 389$).

Exemplo 78: Preparação de 6-(2-clorofenóxi)-2-{{4-[2-(dietilamino)etóxi]fenil}amino}-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



Uma mistura de sulfona 6 (0,4 g, 1,1 mmol) e 4-(2-dietilamino-etóxi)anilina (0,8 g, 3,8 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol/água (9/1, 1 - 2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com água seguidas por secagem forneceram o produto bruto o qual foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5). As frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer a amina livre. Isto foi suspenso em metanol (1 - 2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, X's) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. A evaporação dos orgânicos, seguida por adição de éter/metanol (1 - 2 mL) rendeu um precipitado. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,16 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa M + 1 = 494, ponto de fusão = 255,5 a 261,4°C).

Exemplo 79: Preparação de 2-({4-[2-(dietilamino)etóxi]fenil}amino)-6-(4-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.

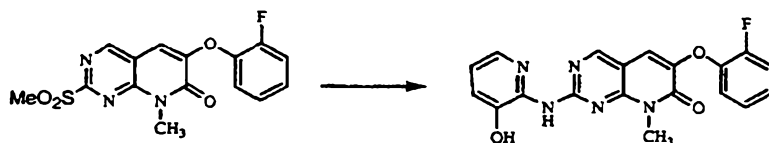


Uma mistura de 6-(4-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonyl)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (observe o Exemplo 8 - Etapa A - B, 0,35 g, 1 mmol) e 4-(2-dietilaminoetóxi)anilina (0,625 g, 3 mmoles) em 0,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 110°C durante 12 horas e, em seguida, resfriada em temperatura ambiente. Metanol (2 mL) foi adicionado e a pasta fluida foi agitada durante 30 minutos. Filtragem e lavagem do precipitado cuidadosamente com metanol seguidas por secagem forneceram a amina livre. Isto foi suspenso em acetato de etila (1 - 2 mL), ácido clorídrico em éter (1M, 1,2 eq) foi adicionado e a reação foi agitada durante 30 minutos. O isolamento do sólido por meio de filtragem e secagem forneceu 0,085 g do sal de cloridrato (Espectrometria de massa M + 1 = 478, ponto de fusão = 245,2 a 246,1°C).

Exemplo 80: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(3-hidroxipiridin-2-il)-

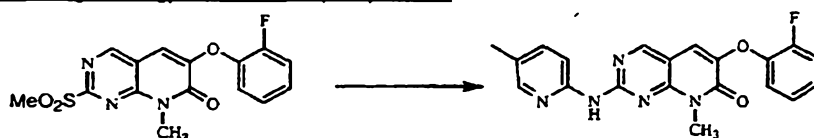


amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona:



Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol), 2-aminopiridin-3-ol (0,047 g, 0,43 mmol) em 0,1 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida a 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, metanol/água (90/10, 1 mL) foi adicionado e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com água, dissolvido em cloreto de metileno, filtrado através de um agente de secagem (MgSO₄) e evaporado para render a amina (0,040 g, espectrometria de massa $M + 1 = 380$).

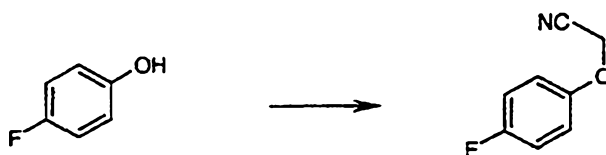
Exemplo 81: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



Uma solução de sal de cloridrato de 5-metilpiridin-2-amina (0,025 g, 0,17 mmol) em 2 mL de clorofórmio em temperatura ambiente foi adicionado monohidrato de hidróxido de bário (0,16 g, 0,86 mmol). Isto foi permitido agitar-se durante 1 hora, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. Sulfona 2 (0,05 g, 0,143 mmol) em 1 mL de clorofórmio foi adicionada ao resíduo, a reação foi realizada a 65°C e agitada durante 24 horas. A mistura foi resfriada e os solventes foram removidos através de evaporação. Metanol/água (90/10, 1 mL) foram adicionados e um precipitado formou-se. O produto foi lavado com metanol/água, dissolvido em cloreto de metileno e evaporado para render a amina (0,034 g, espectrometria de massa $M + 1 = 378$).

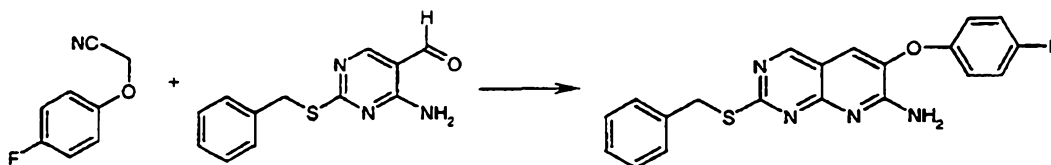
Exemplo 82: Preparação de 2-(benziltio)-6-(4-fluorofenóxi)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-amina:

Etapa A: Preparação de (4-fluorofenóxi)acetonitrila:



Iodoacetone nitrila (2,14 mL, 29 mmoles) foi adicionado a uma pasta fluida de 4-fluorofenol (3,0 g, 27 mmoles) e K_2CO_3 (4,85 g, 35 mmoles) em 10 mL de DMF. A reação foi aquecida a 60°C durante 15 horas e, em seguida, a mistura foi resfriada, diluída com água e extraída com acetato de etila - hexano (1 : 1, 150 mL, 3X). A solução orgânica foi combinada e lavada com água (200 mL, 2X), e seca (salmoura, $MgSO_4$). O solvente foi removido sob pressão reduzida proporcionando 4,1 g do produto.

Etapa B: Preparação de 2-(benziltio)-6-(4-fluorofenóxi)pirido-[2,3-d]pirimidin-7-amina:

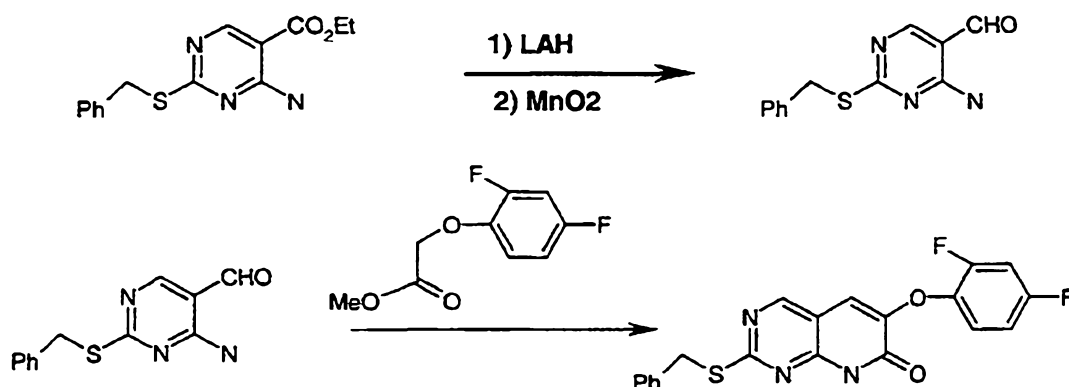


Uma mistura do nitrilo (preparado na Etapa A, 1,83 g, 12 mmol), o aldeído de amino-pirimidina (2,48 g, 10 mmoles) e K_2CO_3 (7,0 g, 50 mmoles) em 30 mL de dimetilformamida foi aquecida em um banho de óleo a 120°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada, diluída com água e extraída com acetato de etila (125 mL, 3X). A solução orgânica foi combinada e lavada com água (120 mL, 3X), seca (salmoura, $MgSO_4$) e filtrada através de uma pequena coluna enchida com sílica. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 , 80/20 a 95/5) proporcionando 1,3 g do produto (Espectrometria de massa $M + 1 = 379$, ponto de fusão = 186,2 a 192,2°C).

O deslocamento do grupo de benziltio (ou a sulfona ou sulfóxido correspondente) com uma amina R^1NH_2 como antes descrito fornece compostos da Fórmula II onde R^8 e R^9 são ambos hidrogênio. Além disso, alquilação, acilação, sulfonilação, aminação reduzida etc. fornecem compostos da Fórmula II onde R^8 e R^9 são como descritos no Sumário da Invenção.

Exemplo 83: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-2-(benziltio)-pirido-[2,3-

d]pirimidin-7(8H)-ona.



Etapa A: Preparação de 4-Amino-2-benziltiopirimidina-5-carbaldeído

Em uma solução de 1M de hidreto de alumínio e lítio (185 mL, 185 mmoles) em éter de dietila foi adicionado uma solução de 4-amino-2-benziltiopirimidina-5-carboxilato (46 g, 159 mmoles) em 500 mL de tetrahydrofurano seco em gotas durante um período de 1,5 horas a 0°C. A mistura de reação foi vagorosamente aquecida em temperatura ambiente e, em seguida, resfriada a 0°C antes de cuidadosamente temperar com 7 mL de água, 7 mL de 2M de solução de hidróxido de sódio, seguido por 14 mL de água. A pasta fluida resultante foi filtrada e o resíduo do filtro foi lavado com 2 x 300 mL de acetato de etila. As frações coletadas foram concentradas para produzir 45,7 g de 4-amino-2-benziltiopirimidina-5-metanol como um sólido branco.

Uma pasta fluida de 4-amino-2-benziltiopirimidina-5-metanol (45,7 g) obtida anteriormente em 800 mL de cloreto de metileno foi tratada com pó de óxido de manganês ativado (87 g). A mistura de reação foi agitada durante 18 horas, em seguida, filtrada através de uma almofada de celite. O resíduo do filtro foi repetidamente lavado com uma solução de metanol e cloreto de metileno quente. As frações coletadas foram concentradas para produzir 25 g de 4-amino-2-benziltiopirimidina-5-carboxaldeído como um sólido branco.

Etapa B: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-2-(benziltio)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Em uma mistura de 4-amino-2-benziltiopirimidina-5-carboxal-

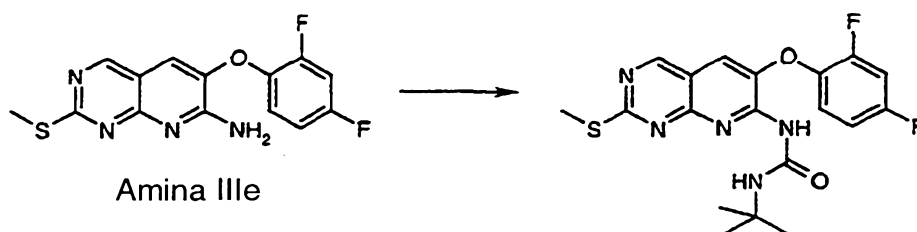
176

deído (19,5 g, 80 mmoles) e 2,4-difluorofenoxiacetato de metila (25,6 g, 119 mmoles) em NMP (50 mL) foi adicionado carbonato de potássio (16,5 g, 119 mmoles). A mistura foi aquecida a 80 - 90°C durante dois dias e resfriada em temperatura ambiente. Ela foi adicionada à água gelada (1000 g) e agitada durante 1 hora. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e éter, e secos para produzir 27 g do sulfeto (Espectrometria de massa $M + 1 = 398$, ponto de fusão = 240 - 244°C).

Exemplo 84:

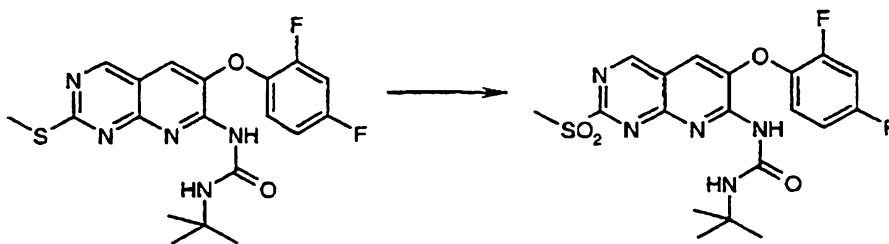
Preparação de 1-*terc*-Butil-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-pirido-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-uréia

*Etapa A: Preparação de 1-terc-Butil-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirido-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-uréia:*



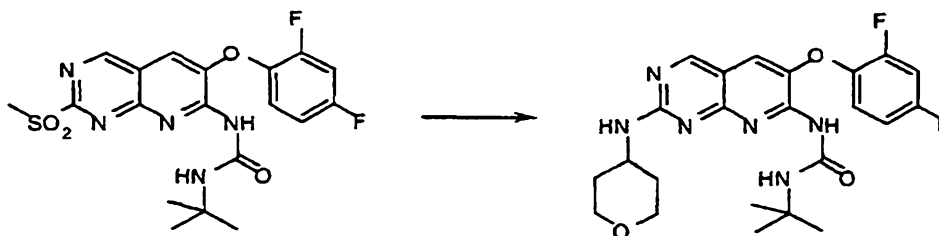
Em uma solução da amina IIIe (preparada de maneira similar como descrito no exemplo 82) (0,32 g, 1,0 mmol) em 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona em temperatura ambiente foi adicionado o hidreto de sódio (60%, 0,04 g, 1,0 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. *t*-Butilisocianato (0,01 g, 0,11 mL, 1,0 mmol) foi adicionado em gotas durante um período de três minutos. A solução marrom escuro foi em seguida agitada durante mais duas horas e derramada em 50 mL de 1M de HCl e extraída com acetato de etila (2X, 50 mL). A solução de acetato de etila combinada foi lavada com água (3X, 75 mL) e seca (salmoura, $MgSO_4$). A evaporação do solvente e purificação do produto através de cromatografia de coluna com sílica-gel eluindo com 10% de acetato de etila em dicloro-

*Etapa B: Preparação de 1-terc-Butil-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-2-metanossulfanil-pirido-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-uréia:*



Em uma solução de sulfeto (0,164 g, 0,4 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado o ácido *meta*-cloroperbenzóico (77% max, 0,19 g, 0,88 mmol) a 5°C. A mistura foi, em seguida, agitada em temperatura ambiente durante 15 horas e foi derramada NaHSO₃ aquoso a 10%. A solução orgânica foi, em seguida, lavada com NaHCO₃ aquoso a 10% e seca (salmoura, MgSO₄). A evaporação do solvente produziu 0,176 g da sulfona (espectrometria de massa $M + 1 = 452$).

Etapa C: Preparação de 1-terc-Butil-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-il]-uréia.

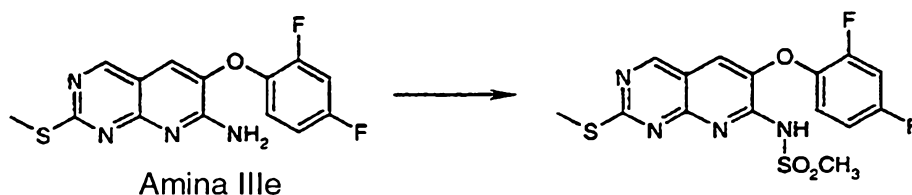


Uma solução da sulfona (0,17 g, 0,4 mmol) e 4-amino-tetrahidropirano (0,24 g, 2,3 mmoles) em 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida a 80°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, derramada em água e extraída com acetato de etila (2X, 50mL). A solução orgânica foi lavada com água (5X, 50 mL) e seca (salmoura, MgSO₄). A evaporação do solvente sob pressão reduzida e purificado através de cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/acetato de etila - 50/50) rendeu 0,123 g do produto desejado (Espectrometria de massa $M + 1 = 473$, ponto de fusão = 195 a 201°C).

Exemplo 85:

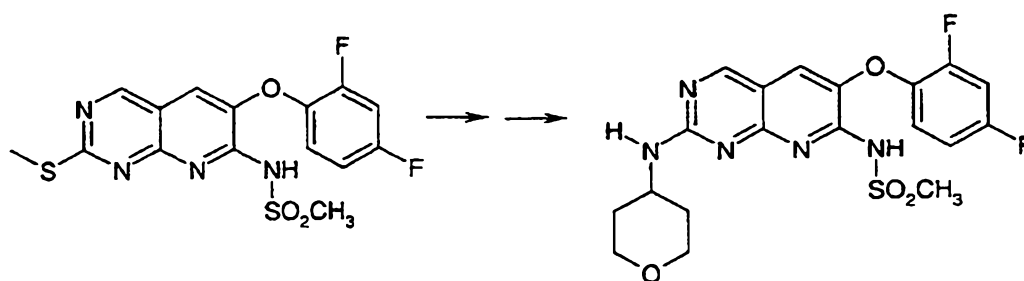
Preparação de N-[6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanossulfonamida.

Etapa A: Preparação de N-[6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-metilsulfanil-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanossulfonamida.



Em uma pasta fluida da amina IIIe (preparada de maneira similar como descrito no exemplo 82) (0,32 g, 1,0 mmol) em 10 mL de diclorometano a 5°C foi adicionado o reagente de trimetilalumínio (2M em Tolueno, 0,5 mL, 1,0 mmol) em gotas. A solução escura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Anidrido metanossulfônico (0,174 g, 1,0 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida até o refluxo. O curso da reação foi seguido por TLC e adição de mais anidrido metanossulfônico foi requerida até o término da reação. Um total de 3,6 equivalentes do anidrido foi aquecido e após 5 horas de refluxo, a mistura de reação foi derramada 1M de HCl aquoso (50 mL) e foi extraída com acetato de etila (2X, 50 mL). O solvente foi seco (salmoura, MgSO₄) e a evaporação, o composto foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 97/3), fornecendo 0,164 g de sulfonamida-sulfeto (Espectrometria de massa M + 1 = 399).

Etapa B: N-[6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-il]-metanossulfonamida.

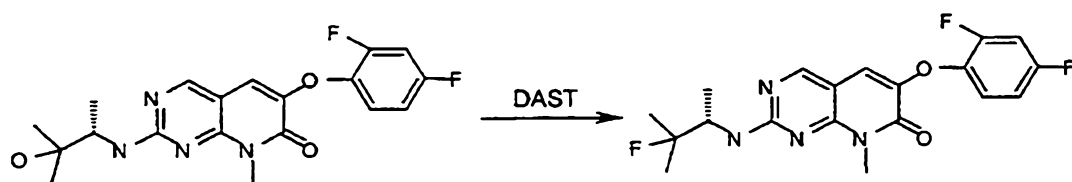


Em uma solução de sulfonamida-sulfeto (0,164 g, 0,4 mmol) em 20 mL de diclorometano foi adicionado ácido *meta*-cloroperbenzóico (0,2 g, 0,9 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas e foi lavada com NaHSO₃ aquoso a 10% e seca (salmoura e MgSO₄). (Nota: não lavar com NaHCO₃, a sulfona é sensível a base). O sol-



- 5
10
15
- vente foi evaporado sob pressão reduzida e esta sulfonamida-sulfona (0,4 mmol) e 4-amino-tetrahidropirano (0,5 g) em 1,0 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foram aquecidos a 100°C durante 12 horas depois que o solvente foi evaporado sob alto vácuo e o composto foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 97/3), forneceu 90 g do produto desejado (Espectrometria de massa M + H = 452, ponto de fusão = 199 a 204°C).

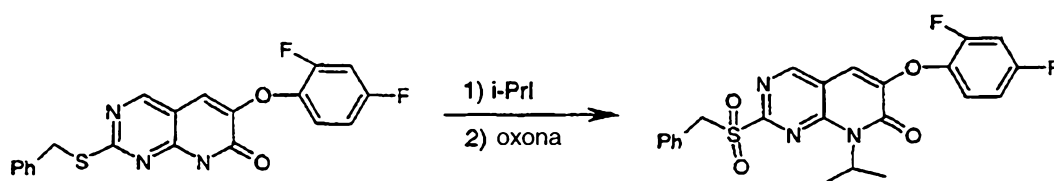
Exemplo 86: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-2-[[[(1S)-2-flúor-1,2-dimetilpropil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)ona.



- 10
15
- O composto obtido no Exemplo 53 (base livre, 0,28 g) em cloreto de metileno (5mL) a - 78°C foi adicionado DAST (Aldrich, 0,14 mL). A mistura de reação foi vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente. Ela foi dividida entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi separada e lavada com carbonato de sódio aquoso saturado, seca, e concentrada para produzir o produto bruto. TLC preparativa (sílica-gel, 45% de EtOAc/hexanos) produziu o produto puro (0,16 g). Ele foi convertido para o sal de cloridrato por tratamento com 1M de HCl em éter para produzir RO3310297-001 (Espectrometria de massa M + 1 = 393, ponto de fusão = 196 a 197,2°C).

- 20
- Exemplo 87: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-[[[(1S)-2-hidróxi-1,2-dimetilpropil]amino]-8-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

Etapa A: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-8-isopropil-2-fenilmetanossulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

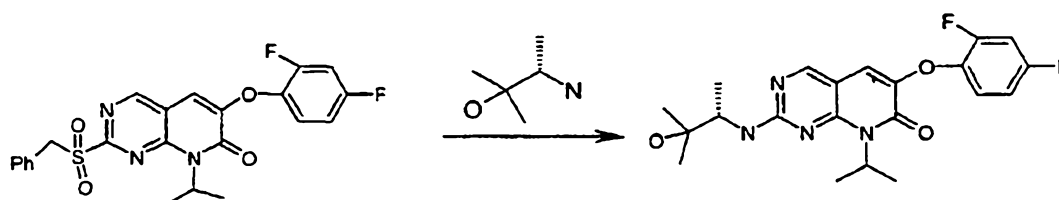


O sulfeto anteriormente citado (2,2 g, 5,5 mmoles), carbonato de potássio (0,84 g, 6,1 mmoles), e 2-iodopropano (0,58 mL, 5,8 mmoles) em

160

DMF seco (5 mL) foram agitados em temperatura ambiente durante a noite. A mistura aquosa produziu o sulfeto bruto. Ele foi dissolvido em THF (50 mL) e tratado com oxone® (8 g) em água (50 mL) em 0 - 5. A mistura foi, em seguida, vagarosamente aquecida em temperatura ambiente e agitada por adicional de 5 horas. A mistura aquosa produziu a sulfona bruta.

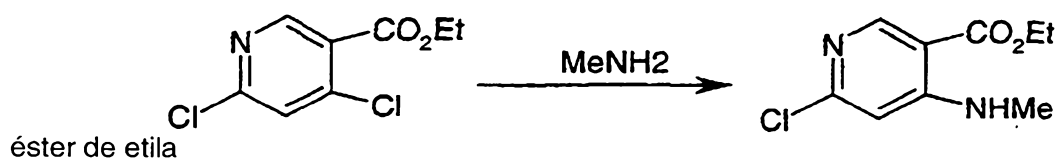
Etapa B: Preparação de 6-(2,4-Difluor-fenóxi)-2-[(1S)-2-hidróxi-1,2-dimetil-propil]-amino}-8-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



A sulfona anteriormente citada (0,93 g, 2,05 mmoles), sal de cloridrato de (3S)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (0,54 g, 4 mmoles) e trietilamina (1 mL) em álcool de isopropila (10 mL) foram refluxados durante 10 horas. A mistura aquosa produziu o produto bruto. Depois da cromatografia de coluna (sílica-gel, 35% - 45% de EtOAc/hexanos) o produto puro (0,386 g) foi obtido. Ele foi convertido para seu sal de cloridrato pelo tratamento com 1M de HCl (em éter) e recristalizado do álcool de isopropila para produzir RO3310294-001 (Espectrometria de massa $M + 1 = 419$, ponto de fusão = 200 a 202°C).

Exemplo 88: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]piridin-7(8H)-ona.

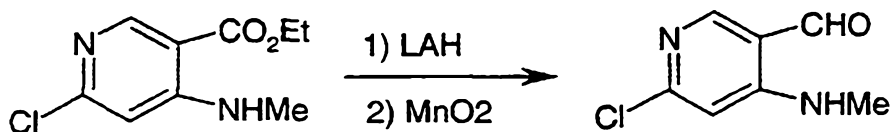
Etapa A: Preparação de ácido 6-Cloro-4-metilamino-nicotínico.



Éster de etila de ácido 4,6-dicloro-3-nicotínico (Espec, 7,37 g, 33,5 mmoles) foi agitado com metil amina aquosa (40%, 14,5 mL) em acetonitrila (50 mL) a 0 - 5°C e, em seguida, em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi concentrada e adicionado EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura (2X), seca e evaporada para produzir o produto dese-

jado (7,12 g; ponto de fusão = 61,4 - 63,1°C).

Etapa B: Preparação de 6-Cloro-4-metilamino-piridina-3-carbaldeído.

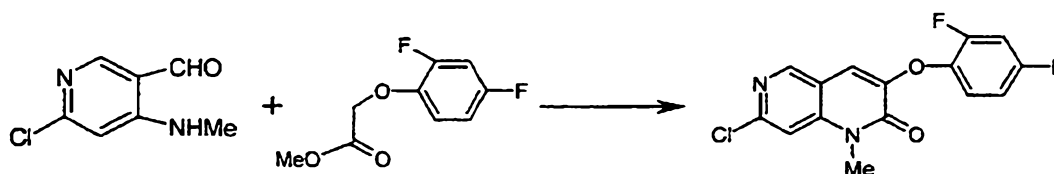


Etapa b: Ao éster anteriormente citado (7,1 g, 33,2 mmoles) em THF (100 mL) foi vagarosamente adicionado LAH (1,0 M em THF, 70 mL) a - 78°C e agitado durante 3 horas. A temperatura foi vagarosamente aumentada para - 10°C e TLC indicou que o éster foi consumido. MeOH/EtOAc (5 ml cada) foi adicionado para destruir LAH em excesso e a mistura foi aquecida em temperatura ambiente. Água (50 mL) e EtOAc (500 mL) foram adicionados e filtrados através de uma almofada de celite. O filtrado foi separado e seco.

O produto bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 40 - 75% de EtOAc/hexanos e em seguida MeOH/CH₂Cl₂) para produzir 3,3g de sólidos (Espectrometria de massa M + 1 = 173,1, ponto de fusão = 168,8 a 169,6°C).

O álcool obtido (3,2 g) foi agitado com MnO₂ (16,2 g) em cloreto de metileno (800 mL) em temperatura ambiente durante duas horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado para produzir aldeído (2,8 g, ponto de fusão = 77,2 a 80,8°C).

Etapa C: Preparação de 7-Cloro-3-(2,4-difluór-fenóxi)-1-metil-1H-[1,6]-naftinridin-2-ona.

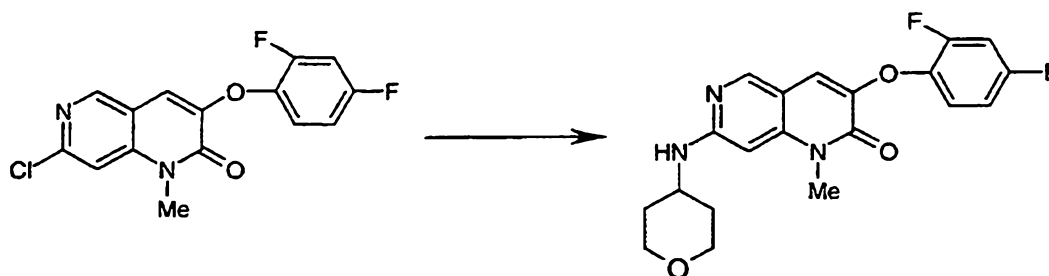


O aldeído obtido acima (1,8 g) foi aquecido com 2,4-difluór-fenoxiacetato de metila (4,1 g) e carbonato de potássio (4,1 g) em NMP (20 mL) a 70°C durante dois dias. EtOAc (200 mL) foi adicionado e lavado com salmoura (3x), seco e concentrado para produzir o produto bruto. A titulação com hexanos produziu 3,07 g de sólidos brancos (Espectrometria de massa

162

$M + 1 = 323$, ponto de fusão = 168 a 170,5°C).

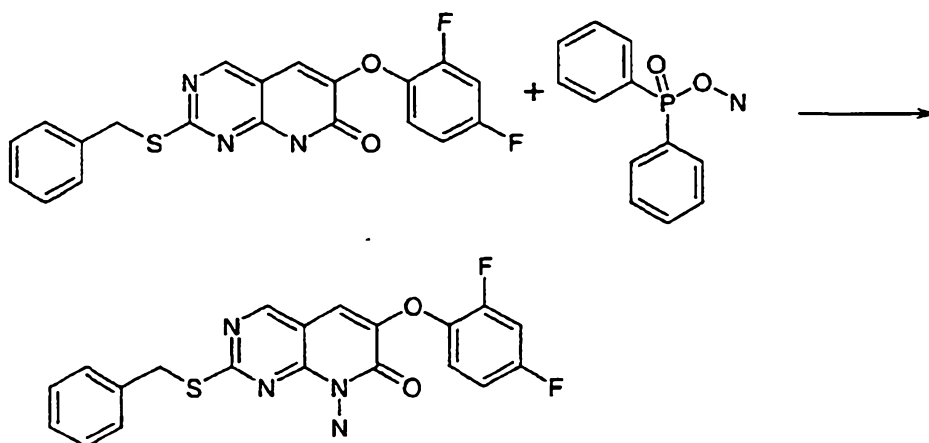
Etapa D: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]piridin-7(8H)-ona.



- O produto obtido anteriormente (2,06 g, 6,4 mmoles) foi aquecido com 4-amino-tetrahidropirano (3,4 g, 33,6 mmoles) a 150 a 160°C durante três dias. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e agitada com EtOAc (200 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi separada, seca, e concentrada. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (40 - 60% de EtOAc/hexanos) para 1,65 g de sólidos. Eles foram dissolvidos em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5 mL de cada) e tratados com 4,5 mL de 1M de HCl em éter. Os solventes foram removidos e os sólidos resultantes foram recristalizados do álcool de isopropila para 1,3 g de cristais brancos (Espectrometria de massa $M + 1 = 388,2$, ponto de fusão = 237,5 a 239°C).

- Exemplo 89: Preparação de 8-Amino-6-(2,4-difluor-fenóxi)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

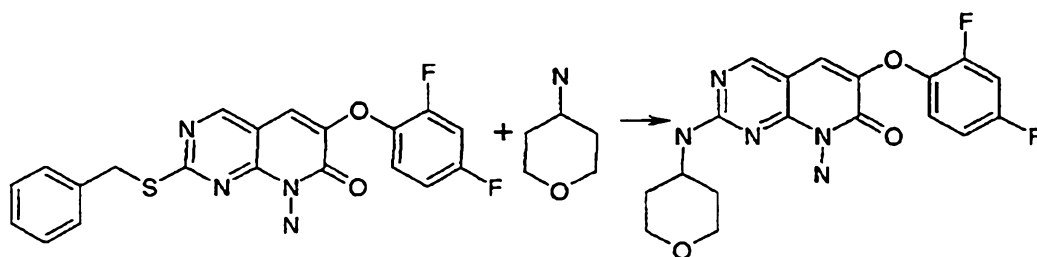
Etapa A: Preparação de 8-Amino-2-benzilsulfanil-6-(2,4-difluorofenóxi)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



Em uma solução do sulfeto (observe o Exemplo 83 para prepa-

ração) (2,67 g, 6,72 mmoles) em DMF (120 mL) a 0°C com agitação foi adicionado NaH a 60% (375 mg, 1,4 eq) em uma porção. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Em seguida, fosfinil-O-hidroxiclamina de difenila (Tet. Let., vol. 23, No. 37, 3835 - 3836, 1982) (2,34 g, 1,5 eq) foi adicionado em uma porção. Depois de cerca de um minuto, a mistura tornou-se muito espessa e dificulta a agitação. A análise por TLC indicou que todo o sulfeto de NH de partida foi consumido. Adicionou-se acetato de etila (650 mL) e água (250 mL) à reação, dividiu-se e separou-se as camadas. A camada de acetato de etila foi também lavada com água (4 X 200 mL) e, em seguida, finalmente lavada com salmoura (1 X 200 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Bombeada sob alto vácuo para produzir o sulfeto de hidrazido como um pó castanho escuro (2,683 g, $(M + H)^+ = 413$, ponto de fusão = 179,3 a 182,3°C).

Etapa B: Preparação de 8-Amino-6-(2,4-difluór-fenóxi)-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

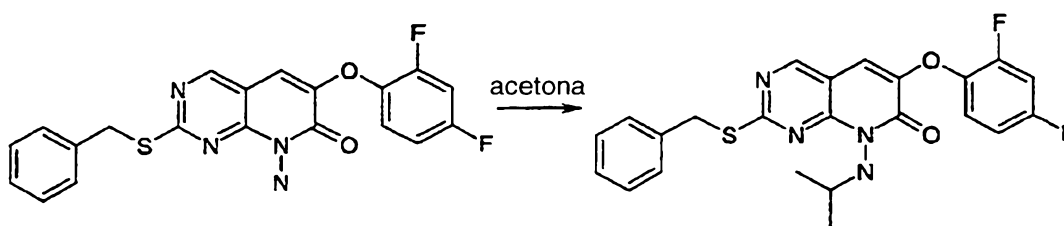


Ao sulfeto (820 mg, 1,99 mmol) e 4-aminotetraidropirano (500 mg, 2,5 eq) foi adicionado NMP (0,8 mL) e a mistura resultante foi aquecida com agitação a 150°C durante 24 horas. Por TLC, o sulfeto de hidrazido de partida foi consumido. Acetato de etila (175 mL) e água (50 mL) foram adicionados e as camadas foram divididas e, em seguida, separadas. A camada aquosa foi também extraída com acetato de etila (100 mL) e as camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com água (2 X 200 mL). Finalmente, a camada orgânica foi lavada com salmoura (1 X 150 mL) e em seguida, a camada de acetato de etila foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para produzir 882 mg do produto bruto. Purificação por Cromatografia de Camada Fina Preparativa eluindo com 6% de metanol em diclorometano produziu a amina livre como um pó castanho escuro (44 mg). A

- amina livre foi apreendida em diclorometano (15 mL) e, em seguida, 1M de HCl em éter de dietila (0,17 mL, 1,5 eq) foi adicionado com agitação. Agitado durante 5 minutos e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C. Seco sob alto vácuo a 56°C durante 24 horas para produzir o produto desejado (43 mg, $(M + H)^+ = 390$) como um pó castanho.

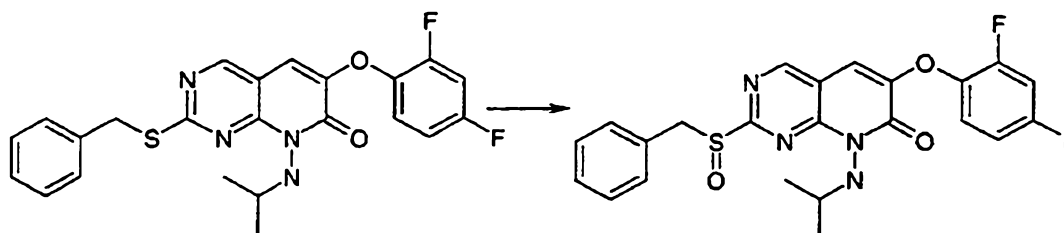
Exemplo 90: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-8-isopropilamino-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Etapa A: Preparação de 2-Benzilsulfanil-6-(2,4-difluór-fenóxi)-8-isopropilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



- Ao sulfeto de hidrazido (300 mg, 0,73 mmol) em metanol (70 mL) e ácido acético (16 mL) foi adicionada acetona (0,16 mL) seguida por cianoboroidreto de sódio (55 mg, 1,2 eq). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. No dia seguinte a mistura de reação foi derramada no bicarbonato de sódio saturado (100 mL) e, em seguida, extraída com acetato de etila (2 X 100 mL). Os extratos de acetato de etila foram lavados com salmoura (1 X 50 mL) e, em seguida, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para produzir 323 mg de produto bruto. Purificação por Cromatografia de Camada Fina Preparativa eluindo com 30% de acetato de etila em hexanos produziu o composto desejado (64 mg, $(M + H)^+ = 455$).

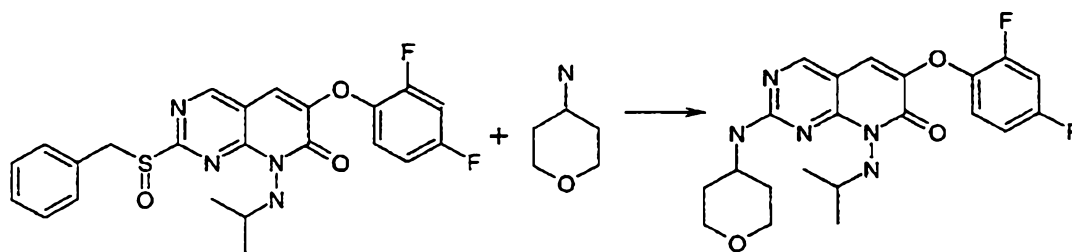
Etapa B: Preparação de 2-Benzilsulfonil-6-(2,4-difluór-fenóxi)-8-isopropilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



165

Ao sulfeto de hidrazido de N-isopropila (64 mg, 0,141 mmol) em THF (10 mL) a 0°C com agitação foi adicionada uma solução de oxone (130 mg, 1,5 eq) em água (10 mL) em gotas. Depois que a adição foi terminada, a mistura resultante foi agitada de 0°C a temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte a reação foi terminada por TLC. Acetato de etila (75 mL) e água (25 mL) foram adicionados e, em seguida, divididas e separadas as camadas. Lavada também com água (2 X 25 mL) e finalmente lavada com salmoura (1 X 75 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e bombeada para produzir o sulfeto de hidrazido de N-isopropila (74 mg, $(M + H)^+ = 471$).

Etapa C: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-8-isopropilamino-2-(tetraidropiran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

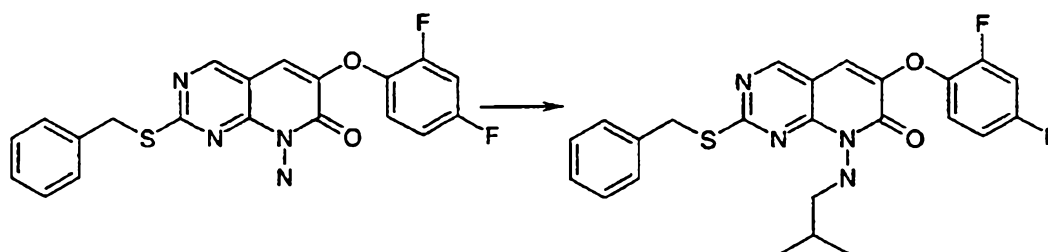


O sulfóxido (74 mg, 0,157 mmol), 4-aminotetraidropirano (80 mg, 5 eq) e NMP (0,1 mL) foram misturados juntos e aquecidos a 80°C com agitação durante 30 minutos. Por TLC a reação foi terminada e foi resfriada em temperatura ambiente. Acetato de etila (35 mL) e água (25 mL) foram adicionados e, em seguida, divididas e separadas as camadas. A camada orgânica foi também lavada com água (2 X 25 mL) e finalmente com salmoura (1 X 25 mL). Em seguida, secou-se a camada de acetato de etila em sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. Bombeada sob alto vácuo para produzir 75 mg de produto bruto. Purificação por Cromatografia de Camada Fina Preparativa eluindo com 75% de acetato de etila em hexanos produziu o composto desejado como a amina livre (39 mg). A amina livre foi apreendida em diclorometano (5 mL) e com agitação foi adicionado 1M de HCl em éter de dietila (0,14 mL, 1,2 eq). A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C. Seco sob alto vácuo a 56°C durante 24 horas para produzir o composto do

título como um pó esbranquiçado (39 mg, $(M + H)^+ = 432$).

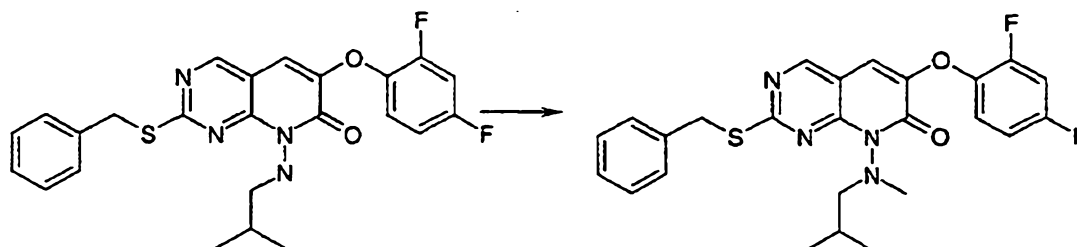
Exemplo 91: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-8-[N-metil-(N-3-metil-butil)-amino]-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Etapa A: Preparação de 2-Benzilsulfanil-6-(2,4-difluór-fenóxi)-8-N-isobutila-mino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



Em uma mistura de sulfeto de hidrazido (1 g, 2,52 mmoles) em metanol (200 ml) e ácido acético foi adicionado isobutiraldeído (0,3 mL, 1,3 eq) seguido por cianoboroidreto de sódio (159 mg, 1 eq). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas. Em seguida, adicionado acetato de etila (500 mL) e lavada com bicarbonato de sódio saturado (5 X 200 mL) até que levemente básica. Finalmente lavada com salmoura (1 X 150 mL) e a camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e bombeada para produzir o produto bruto (1,083 g) como um sólido castanho. Purificação por Cromatografia de Coluna Flash em sílica-gel eluindo com 15% de acetato de etila em hexanos produziu o produto desejado como um sólido espumoso (487 mg, $(M + H)^+ = 469$, ponto de fusão = 132,1 a 133,9°C).

Etapa B: Preparação de 2-Benzilsulfanil-6-(2,4-difluór-fenóxi)-8-(N-isobutil-N-metil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

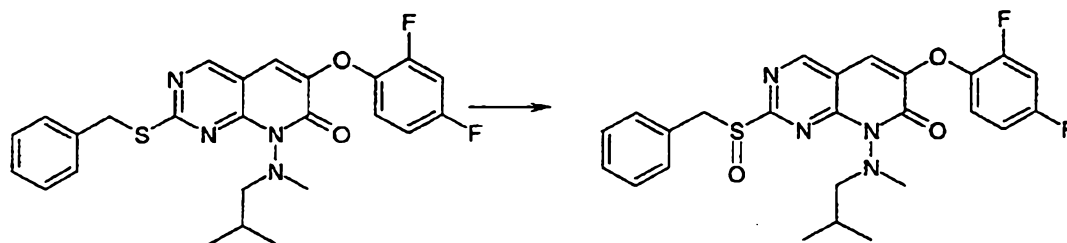


Ao sulfeto de hidrazido de N-isobutila (100 mg, 0,213 mmol) em metanol (10,5 mL) a 0°C foi adicionado ácido acético (3 mL) seguido por

N/A

- 37% de formaldeído_(aq) (25 μ L, 1,6 eq) e, em seguida, cianoboroidreto de sódio (20 mg, 1,4 eq). A mistura resultante foi agitada de 0°C à temperatura ambiente durante a noite. No próximo dia havia apenas um traço de material de partida por TLC. A reação foi derramada em bicarbonato de sódio saturado (150 mL) e em seguida, extraída com acetato de etila (3 X 75 mL). As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com salmoura (1 X 50 mL) e, em seguida, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. Este material bruto foi purificado por Cromatografia de Camada Fina Preparativa eluindo com 20% de acetato de etila em hexanos para proporcionar o composto desejado como um sólido espumoso branco (96 mg, (M + H)⁺ = 483).

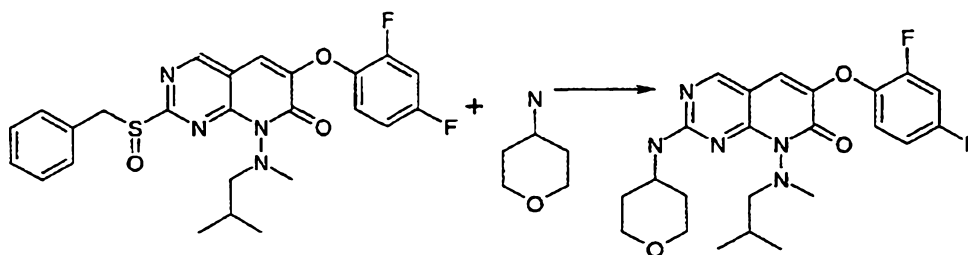
Etapa C: Preparação de 2-Benzilsulfinil-6-(2,4-difluor-fenóxi)-8-(N-isobutil-N-metil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



- Ao sulfeto (96 mg, 0,199 mmol) em THF (10 mL) a 0°C com agitação foi adicionada em gotas uma solução de oxone (185 mg, 1,5 eq) em água (10 mL). Depois que a adição foi terminada, a mistura resultante foi agitada de 0°C à temperatura ambiente durante a noite. Por TLC a reação foi terminada no dia seguinte. Adicionou-se acetato de etila (75 mL) e lavou-se com água (4 X 30 mL) e finalmente lavou-se com salmoura (1 X 30 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para produzir o composto desejado como um sólido espumoso branco (95 mg, (M + H)⁺ = 499).

Etapa D: Preparação de 6-(2,4-Difluor-fenóxi)-8-[N-metil-(N-3-metil-butil)-amino]-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

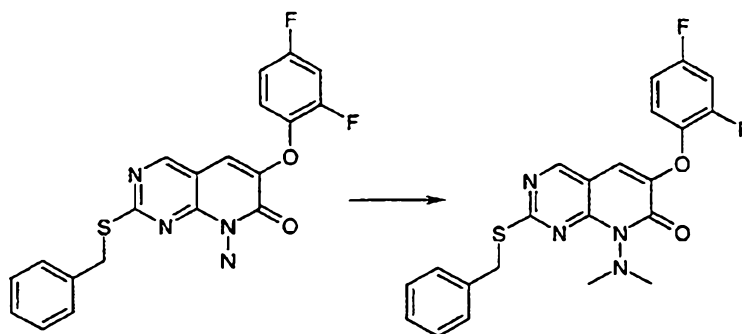
118



- O sulfóxido de hidrazido de N-metila, N-isobutila (95 mg, 0,191 mmol), 4-amino-tetraidropirano (97 mg, 5 eq) e NMP (0,1 mL) foram misturados juntos e aquecidos a 80°C com agitação durante 30 minutos. Por TLC, todo o sulfóxido de partida foi consumido. Resfriados em temperatura ambiente e adicionado acetato de etila (35 mL) e água (25 mL). Divididas e separadas as camadas e subsequêntemente lavadas com água (2 X 25 mL) seguidas por salmoura (1 X 25 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e bombeada. Purificação por Cromatografia de Camada Fina Preparativa eluindo com 40% de acetato de etila em hexanos produziu o produto desejado como a amina livre (82 mg). A amina livre (82 mg) foi apreendida em diclorometano (5 mL) e, em seguida, adicionado 1M de HCl em éter de dietila (0,2 mL, 1,2 eq). A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C. Seco sob alto vácuo a 56°C durante 24 horas para produzir o composto do título (60 mg, $(M + H)^+ = 460$) como um pó esbranquiçado.

Exemplo 92: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-8-N,N-dimetilamino-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

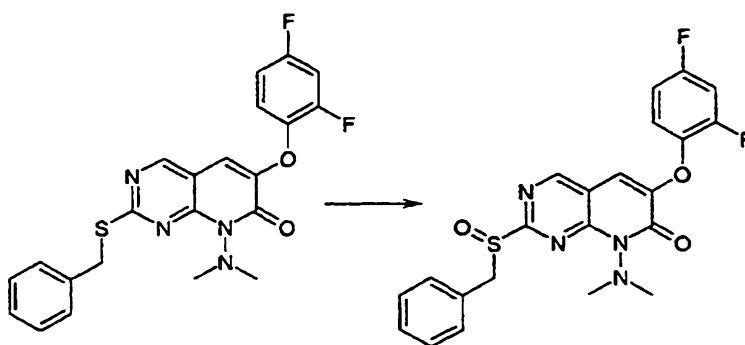
Etapa A: Preparação de 2-Benzilsulfanil-6-(2,4-difluór-fenóxi)-8-N,N-dimetilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



102

O sulfeto de hidrazido (1,5 g, 3,64 mmoles) foi apreendido em metanol (200 mL) e ácido acético (60 mL) e, em seguida, adicionado 37% de formaldeído_(aq) (0,5 mL, 4 eq) seguido por cianoboroidreto de sódio (458 mg, 2 eq). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte havia ainda algum sulfeto de partida restante, desta maneira 37% de formaldeído_(aq) (0,5 mL, 4 eq) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais um dia. No segundo dia, a reação foi terminada por TLC. Adicionou-se acetato de etila (300 mL) e bicarbonato de sódio saturado (150 mL) e dividiu-se. Em seguida, separaram-se as camadas e as lavaram com mais bicarbonato de sódio saturado (3 X 150 mL) até que levemente básica. Finalmente as lavaram com salmoura (1 X 150 mL) e a camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e bombeada para produzir o produto bruto (1,93 g). Purificação por Cromatografia de Coluna Flash em sílica-gel eluindo com 15% de acetato de etila em hexanos proporcionou o produto desejado como sólido esbranquiçado espumoso (740 mg, $(M + H)^+ = 441$, ponto de fusão = 63,0 a 66,0°C).

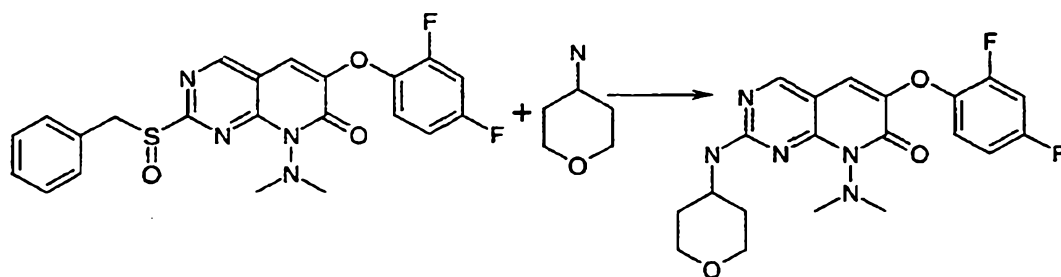
Etapa B: Preparação de 2-Benzilsulfinil-6-(2,4-difluór-fenóxi)-8-N,N-dimetilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:



Ao sulfeto (725 mg, 1,65 mmol) em THF (30 mL) a 0°C com agitação foi adicionado em gotas uma solução de oxone (1,01 g, 1 eq) em água (20 mL). Depois que a adição foi terminada, a mistura resultante foi agitada de 0°C à temperatura ambiente durante 6 horas. Em seguida, adicionou-se acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (3 X 50 mL) seguido

por salmoura (1 X 50 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e bombeada para produzir o composto desejado como um sólido banco espumoso (727 mg, $(M + H)^+ = 457$, ponto de fusão = 80,5 a 89,9°C).

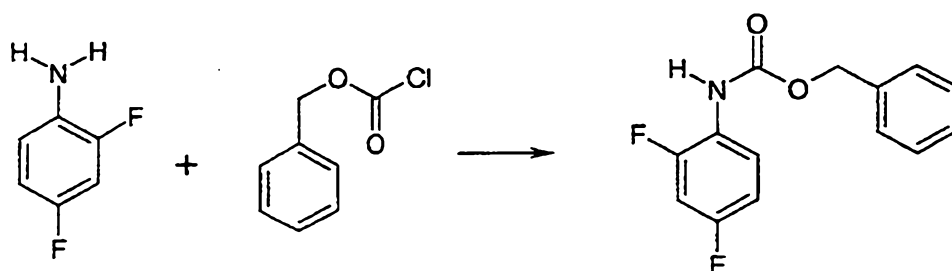
- 5 *Etapa C: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-8-N,N-dimetilamino-2-(tetra-idro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:*



- O sulfóxido (308 mg, 0,675 mmol), 4-amino tetraidropirano (205 mg, 3 eq) e NMP (0,3 mL) foram misturados juntos e aquecidos a 80°C com agitação durante 30 minutos. Por TLC, a reação foi terminada. Acetato de etila (35 mL) e água (25 mL) foram adicionados, divididos e separadas as camadas. A camada orgânica foi lavada com água (2 X 25 mL) e finalmente com salmoura (1 X 25 mL). Secou-se a camada de acetato de etila em sulfato de magnésio, filtrou-se, concentrou-se e bombeou-se para produzir o produto bruto (571 mg). Purificação por Cromatografia de Camada Fina
- 10 Preparativa eluindo com 70% de acetato de etila em hexanos proporcionou o produto como a amina livre (185 mg). A amina livre foi apreendida em diclorometano (20 mL) e, em seguida, 1M de HCl em éter de dietila (1,2 eq, 0,5 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante 5 minutos e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C. Seco sob
- 15 alto vácuo a 56°C durante 24 horas para produzir o composto do título como um pó asbranquiçado (195 mg, $(M + H)^+ = 418$, ponto de fusão = 126,4 a 131,0°C).
- 20

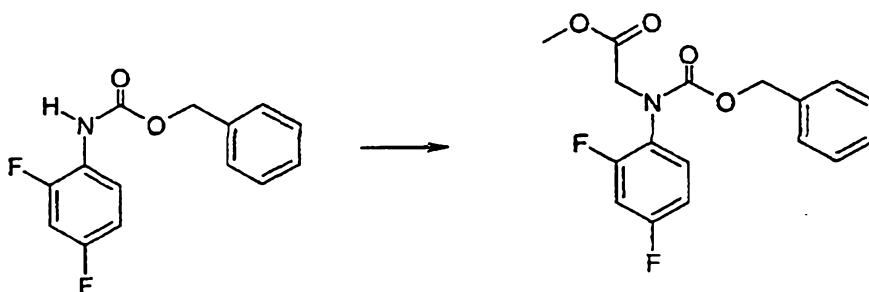
Exemplo 93: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenilamino)-2-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

- 25 *Etapa A: Preparação de éster de benzila de ácido (2,4-Difluor-fenil)-carbâmico.*



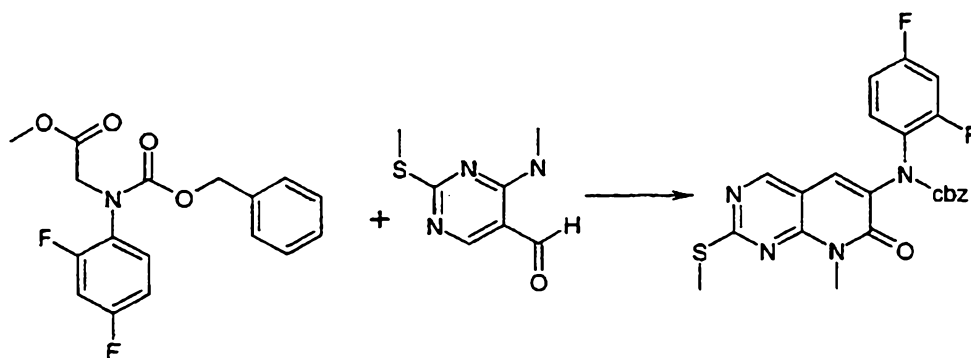
A 2,4-diflúor anilina (5,06 ml, 49,6 mmoles) colocada em uma solução de NaOH a 10% (76 ml). Resfriada em um banho de gelo e adicionado cloroformiato de benzila (7,85 ml, 55 mmoles). Depois de agitar durante 2 horas o produto foi filtrado, agitado com hexano, seco. Rendimento 9,4 g.

Etapa B: Preparação de éster de ácido [Benziloxycarbonil-(2,4-diflúor-fenil)-amino]-acético.



A anilina protegida por CBZ (7,89 g, 30 mmoles) dissolvida em 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) e resfriada em um banho de gelo a 0°C. A esta solução foi adicionado hidreto de sódio (1,3 g, de dispersão de óleo a 60%, 32,5 mmoles), isto foi agitado durante 30 minutos. A esta solução foi adicionado bromoacetato de metila (3,0 ml, 31 mmoles), esta solução foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. Adicionada a água e extraída com acetato de etila, lavada 5 vezes com água, seca (sulfato de magnésio) e evaporada até a secura. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (80 : 20 hexano : acetato de etila) para produzir o produto. Rendimento 8,2 g.

Etapa C: Preparação de éster de benzila de ácido (2,4-Diflúor-fenil)-(8-metil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico.



Em uma solução do aldeído (1,69 g, 10 mmoles) em NMP e a anilina protegida por CBZ (3,5 g, 10,5 mmoles) foi adicionado carbonato de potássio (2,0 g, 14,5 mmoles) e aquecida a 120°C durante 12 horas. A mistura de reação resfriada em temperatura ambiente e adicionada à água. Extraída com acetato de etila e lavada 5 vezes com água, seca (MgSO₄) e evaporada até a secura. O produto purificado por cromatografia de coluna (75 : 25 EtOAc : Hexano).

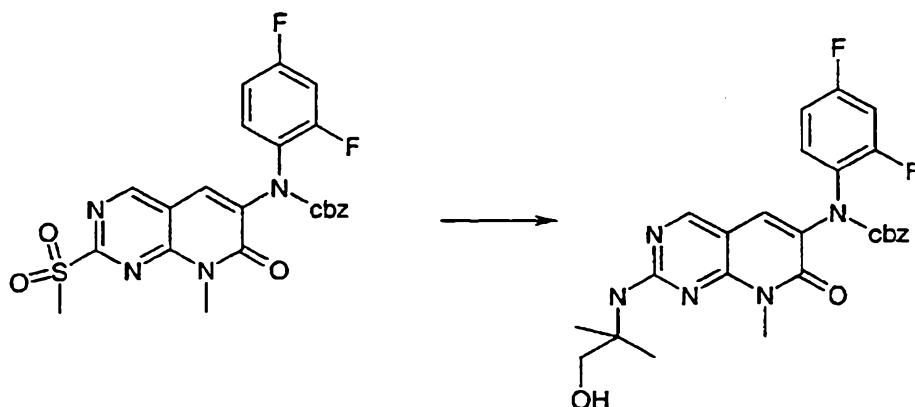
Rendimento 1,9 g (M + H)⁺ 469

Etapa D: Preparação de éster de benzila de ácido (2,4-Difluor-fenil)-(8-metil-2-metilsulfonil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico.



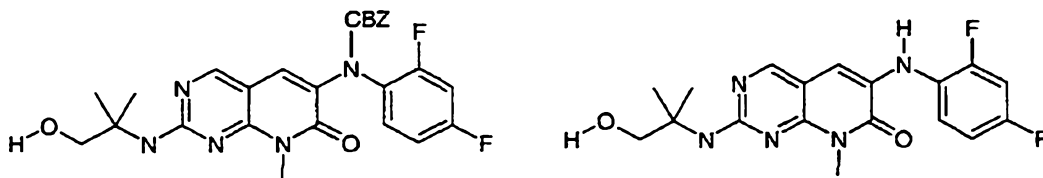
Em uma solução do sulfeto (8,5 g, 18 mmoles) em CH₂Cl₂ (100 ml) foi adicionado ácido meta cloro perbenzóico (9,0 g ~ 75%, 39 mmoles), e agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A solução de reação foi lavada com uma solução a 10% de NaSO₃, em seguida, três vezes com uma solução a 10% de NaHCO₃, seca (MgSO₄), e evaporada até a secura. O produto bruto foi agitado com éter de etila (100 ml) durante uma hora, filtrado e seco. Rendimento 7,9 g.

Etapa E: Preparação de éster de benzila de ácido (2,4-Difluor-fenil)-[2-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etilamino)-8-metil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico.



A sulfona (0,5 g, 1 mmol) foi combinada com o 2-amino-2-metil-1-propanol (0,5 g, 5,5 mmoles) e 0,5 ml de NMP, esta solução foi aquecida a 80°C durante 1 hora. Resfriada em temperatura ambiente, adicionado MeOH (2 ml) e água (4 ml), agitada durante uma hora, filtrada para produzir o produto como um sólido. Rendimento 450 mg, (M + H)⁺ 510.

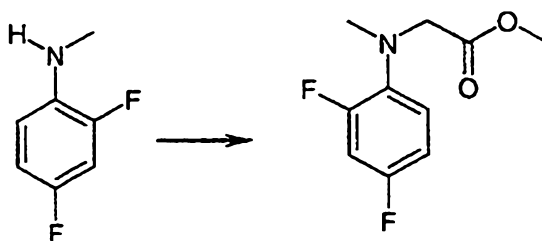
Etapa F: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenilamino)-2-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



A amina protegida por CBZ (450 mg, 0,8 mmol) dissolvida em EtOH (20 ml), a isto adicionou-se 5% de Pd/carbono (50 mg) e hidrogenada em pressão atmosférica. Depois de 12 horas filtrada através de celite, evaporada até a secura. Este material suspenso em MeOH, e acidificado com ácido clorídrico (1,0 M/Et₂O, 1 equivalente), agitado durante 20 minutos, evaporado sob pressão reduzida, agitado com uma mistura de Et₂O/MeOH, durante 2 horas, filtrado para produzir o sal de cloridrato. Rendimento 140 mg, ponto de fusão 216 - 217,9°. EM (M + H)⁺ 376.

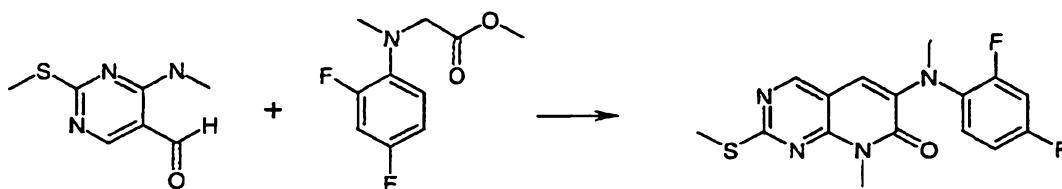
Exemplo 94: Preparação de 6-[(2,4-Difluór-fenil)-metil-amino]-8-metil-2-(tetraidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona:

Etapa A: Preparação de éster de metila de ácido [(2,4-Difluór-fenil)-metil-amino]acético.



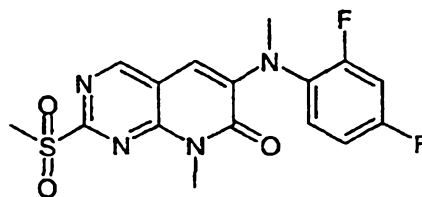
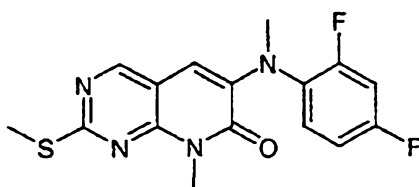
- Em uma mistura da 2,4-Difluór-N-metilanilina (Avacado Research Chemical, Heysham UK) (1,43 g, 10 mmoles) em NMP, e K_2CO_3 , foi adicionado bromoacetato de metila (0,945 ml, 10 mmoles) e agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi adicionada à água e extraída com acetato de etila (3 X 50 ml), os extratos orgânicos foram lavados 6x com água, secos ($MgSO_4$) e evaporados para produzir o produto como um óleo. Rendimento 2,0 g.

Etapa B: Preparação de 6-[(2,4-Difluór-fenil)-metil-amino]-8-metil-2-metilsulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



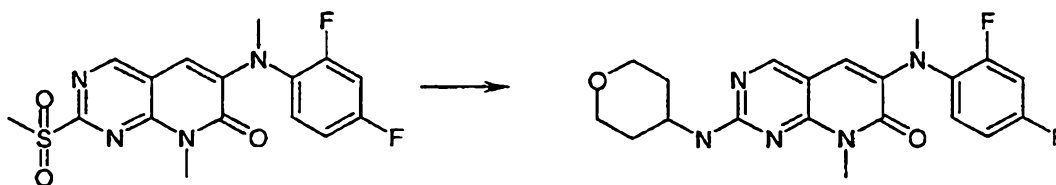
- Uma mistura de 4-metilamino-2-metiltipirimidina-5-carboxaldeído (915 mg, 5 mmoles) e a anilina (1,1 g, 5,1 mmoles) e K_2CO_3 (1,5 g, 10,8 mmoles) em 10 ml de NMP foi aquecida a $120^\circ C$. Depois de 12 horas a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e adicionada a 100 ml de água. A mistura resultante foi extraída com EtOAc, (3X, 100 ml), e a camada orgânica foi lavada com água 6X, seca ($MgSO_4$) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo do produto foi agitado com éter (50 ml) durante 1 hora, filtrado para render o produto como um sólido. Rendimento 1,07 g EM $(M + H)^+$ 349.

Etapa C: Preparação de 6-[(2,4-Difluór-fenil)-metil-amino]-8-metil-2-metilsulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



O sulfeto (1,0 g, 2,8 mmoles) foi dissolvido em 25 ml de diclorometano, a esta solução foi adicionado ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 1,4 g, 6,2 mmoles). Esta solução foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, em seguida lavada com uma solução de sulfeto de sódio aquosa (2 X, 10 ml) e com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 X, 10 ml). A solução orgânica em seguida seca (MgSO_4), e evaporada até um resíduo sólido. Este resíduo foi agitado com éter (25 ml), filtrado e seco para produzir a sulfona como um sólido. Rendimento 870 mg EM ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 381

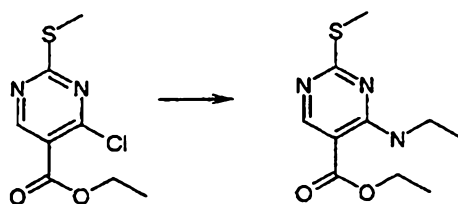
Etapa D: Preparação de 6-[(2,4-Difluor-fenil)-metil-amino]-8-metil-2-(tetra-
idro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



Uma mistura da sulfona (0,4 g, 1,05 mmol) e 4-amino-tetrahidropirano (0,35 g, 3,47 mmoles) e 0,3 ml de NMP, aquecida a 80°C durante 1 hora. Resfriada em temperatura ambiente, adicionado 1,0 ml de MeOH, e 2,0 ml de água, agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e filtrada, lavada com água e seca, para produzir o produto como um sólido. O produto foi suspenso em MeOH, e tornado ácido com ácido clorídrico (1,0 M/ Et_2O 1 equivalente) e agitado durante uma hora. O solvente orgânico foi evaporado, o resíduo foi agitado com uma mistura de MeOH/ Et_2O durante uma hora, filtrado para produzir o produto como um sal de cloridrato. Rendimento 0,358 g ponto de fusão 197 - 198,5° EM ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 402.

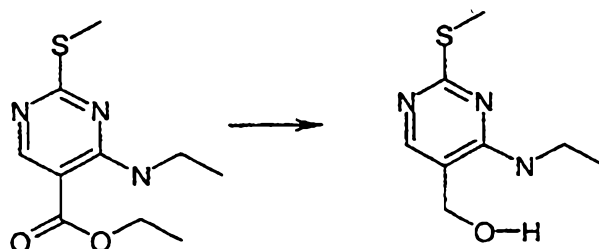
Exemplo 95: Preparação de 6-(2,4-Difluorofenóxi)-8-etil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Etapa A: Preparação de 4-etilamino-2-metil-tiopirimidina-5-carboxilato.

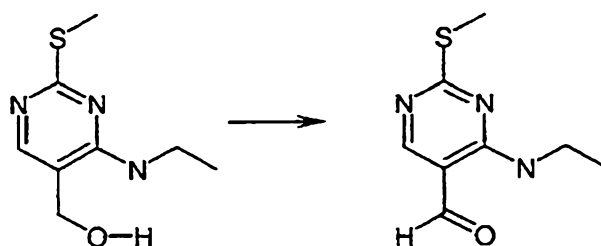


- Em uma solução de 25 g (107 mmoles) de 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidinacarboxilato de etila em 250 ml de tetraidrofurano foi adicionado 47 ml (337 mmoles) e 43 ml de solução de etilamina a 70% (688 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Evaporada até a secura, este material dissolvido em uma mistura de acetato de etila/água, lavado duas vezes com solução de NaHCO_3 a 10%, seco (MgSO_4), evaporado até a secura para produzir o produto como um sólido. Rendimento 24,1 g.

Etapa B: Preparação de 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol.

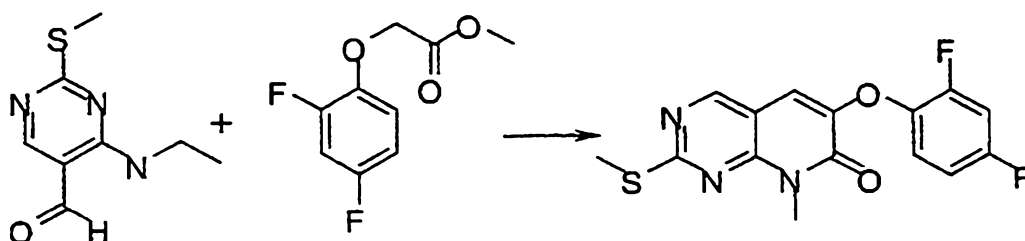


- Uma solução do 4-etilamino-2-metiltio-pirimidinacarboxilato (24,1 g, 100 mmoles) em tetraidrofurano (250 ml) foi resfriada em um banho de gelo a 0° . A esta solução foi cuidadosamente em pequenas porções durante uma hora, hidreto de alumínio e lítio (4,3 g, 113 mmoles), uma hora após a adição está terminada, água é vagarosamente adicionada (4,3 ml), em seguida uma solução de NaOH (4,3 ml, 15%), em seguida um adicional de 13 ml de água é adicionado durante 1 hora. A pasta fluida resultante foi filtrada, o resíduo do filtro lavado duas vezes com 100 ml de tetraidrofurano. Esta solução foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo agitado com 150 ml de Et_2O , filtrado, seco. Rendimento 19,1 g.
- Etapa C: Preparação de 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído.*



- 5 Em uma solução do 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-metanol (19,1 g, 96 mmoles) em 1000 ml de diclorometano foram adicionados 87 g de dióxido de manganês. A pasta fluida resultante foi agitada durante 20 horas, filtrada através de celite. O resíduo foi lavado duas vezes com 100 ml de diclorometano, o filtrado combinado e lavagens foram evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto como um sólido. Rendimento 12,8g

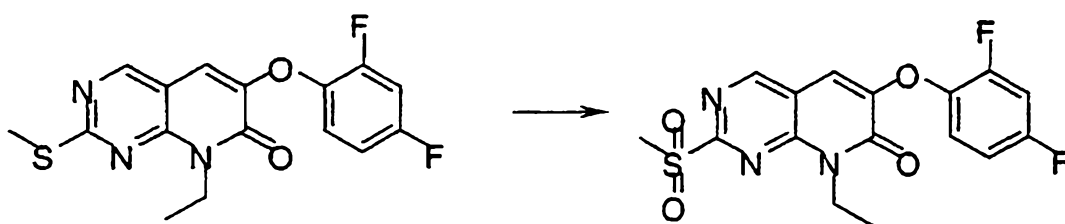
Etapa D: Preparação de 6-(2,4-Difluorofenóxi)-8-etil-2-metiltio)pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



- 10 Em uma mistura de 4-etilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (5,0 g, 25,5 mmoles) e o acetato de fenóxi (6,0 g, 29,7 mmoles) em 50 ml de NMP foi adicionado K_2CO_3 (6,0 g, 43,4 mmoles) e aquecida a 120° . Depois de 2 horas, um adicional de 1,5 g do éster foi aquecido durante um adicional de 2 horas. Neste momento, um adicional de 1,5 g do éster e 2,0 g
- 15 de K_2CO_3 foram adicionados à reação, após um adicional de 2 horas a reação foi resfriada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi adicionada à água (300 ml) e agitada durante 2 horas. Filtrada e lavada com acetato de etila, seca.

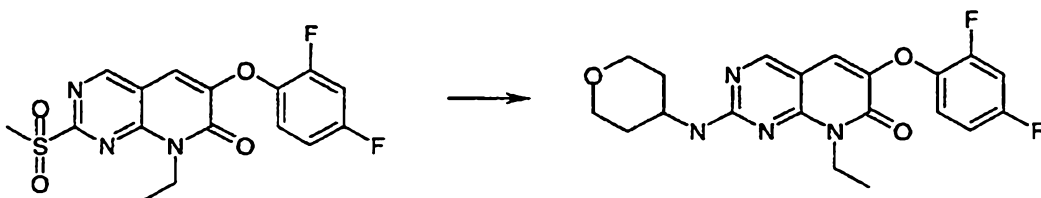
Rendimento 8,7 g ponto de fusão 122 a $127,9^\circ$ EM (M + H)⁺ 350.

- 20 *Etapa E: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-etil-2-metilsulfonil)-pirido-[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.*



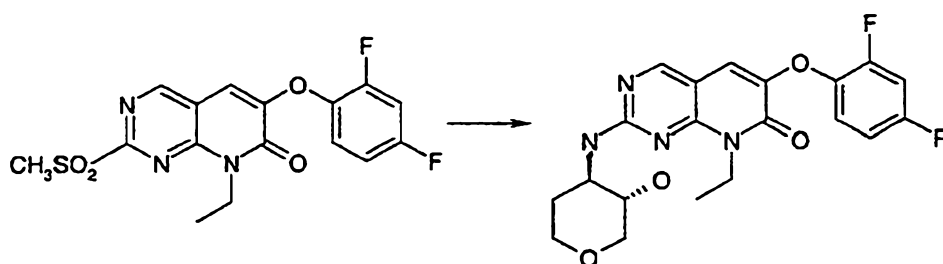
O sulfeto (8,7 g, 24,9 mmoles) foi dissolvido em 100 ml de diclorometano e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 11,5 g, 50 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas, em seguida lavada com solução de sulfeto de sódio (2 X, 75 ml) seguido por bicarbonato de sódio aquoso saturado (3 X, 75 ml). A solução orgânica foi em seguida seca (MgSO_4), e evaporada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 1 hora, e filtrado para render a sulfona como um sólido branco. Rendimento 6,9 g ponto de fusão 128 - 129,1° EM $(\text{M} + \text{H})^+$ 381.

Etapa F: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-etil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura da sulfona (6,0 g, 15,7 mmoles) e 4-amino-tetrahidropirano (5,0 g, 49,5 mmoles) e 6,0 ml de NMP foi aquecida a 80°C. Depois de 1 hora resfriada em temperatura ambiente, adicionado 12 ml de MeOH, e 24 ml de água, seca durante 1 hora. A pasta fluida foi filtrada, lavada com água e seca. O resíduo sólido foi suspenso em MeOH (60 ml) e ácido clorídrico foi adicionado (1,0 M/ Et_2O 1 equivalente), a mistura foi agitada durante 1 hora e evaporada. O resíduo sólido foi agitado com uma mistura de MeOH/ Et_2O durante uma hora, filtrado, lavado com éter e seco. Rendimento 5,9 g ponto de fusão 199,1 - 205,9° EM $(\text{M} + \text{H})^+$ 403.

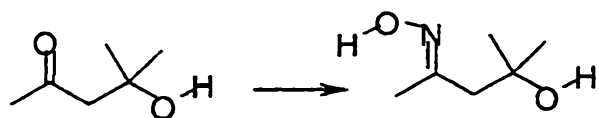
Exemplo 96: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-etil-2-(3-hidróxi-tetraidro-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



Uma mistura de sulfona (observe o exemplo 95 para preparação) (0,50 g, 1,31 mmol) e *trans*-4-amino-3-hidróxi-tetraidropirano (0,23 g, 1,97 mmol) (observe ref. seguinte para preparação: (a) Marquis. Robert W e outros J. Med. Chem. (2001), 44(5), 725 - 736. (b) Gribble, Andrew D e outros PCT Int. Appl. (1998), 74 pp. (c) Mochalin, V. B e outros Zh. Org. Khim. (1971), 7(4), 825-8) em 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida a 100°C durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada, acetato de etila (15 mL) foi adicionado e a solução orgânica foi lavada com água (3X, 15 mL), salmoura e em seguida seca (MgSO₄). A evaporação do solvente sob pressão reduzida e cromatografia de coluna (CH₂Cl₂/metanol - 97/3) proporcionou 120 mg de produto (ponto de fusão 174,9 a 176,3°C, EM (M + H) = 419).

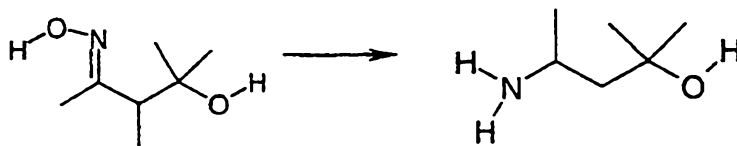
Exemplo 97: Preparação de 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(3-hidróxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona :

Etapa A: Preparação de oxima de 4-Hidróxi-4-metil-pentan-2-ona.



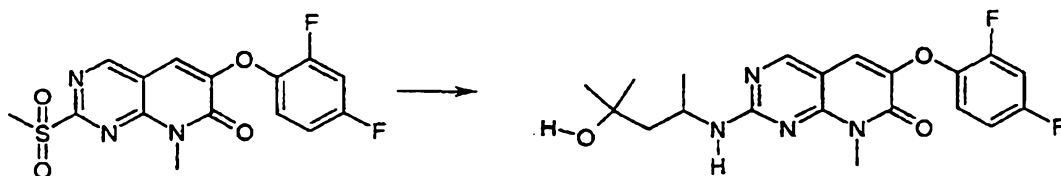
Uma mistura de 4-hidróxi-4-metil-2-pentanona (10,0 g, 85,7 mmoles) e cloridrato de hidroxilamina (22,17 g, 343 mmoles) em 90 ml de água foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente. Nesta solução foi adicionado vagorosamente durante um período de uma hora, bicarbonato de sódio sólido (26,8 g, 343 mmoles). Depois de 3 horas, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3X, 100 ml), seca (MgSO₄) e evaporada sob pressão reduzida, para produzir o produto como um óleo. Rendimento 11,2 g.

Etapa B: Preparação de 4-Amino-2-metil-pentan-2-ol.



A oxima (11,2 g, 85 mmoles) foi dissolvida em 150 ml de etanol, a isto foi adicionado uma pasta fluida de 20 ml de 50% de Raney Níquel/água, e colocado em um hidrogenador Parr em 344,74 KPa (50 psi). Depois de 6 horas, a mistura de reação foi filtrada através de celite, e evaporada para produzir a amina como um óleo. Rendimento 9,9 g.

Etapa C: 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(3-hidróxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.



Uma mistura da sulfona (1,0 g, 2,7 mmoles), 4-amino-2-hidróxi-2-metilpentano (1,0 g, 8,5 mmoles) e 1,0 ml de NMP aquecida a 80° durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada, e adicionado água, extraída com acetato de etila (3 X, 75 ml), lavada com água (6X, 75 ml), seca (MgSO₄), e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5) para produzir o produto puro. O resíduo foi suspenso em MeOH e acidificado por ácido clorídrico (Et₂O/HCl, 1,0 M, 1 equivalente), agitado durante 30 minutos, em seguida evaporado. O resíduo foi agitado em uma mistura de metanol/éter durante 1 hora, filtrado e seco para produzir o produto como um sólido branco. Rendimento 818 mg ponto de fusão 158,9 a 161°, Ms (M + H)⁺ = 405.

Seguindo-se o procedimento acima e resolvendo-se o álcool de amino na etapa B antes do uso na etapa C, pode da mesma forma ser preparado:

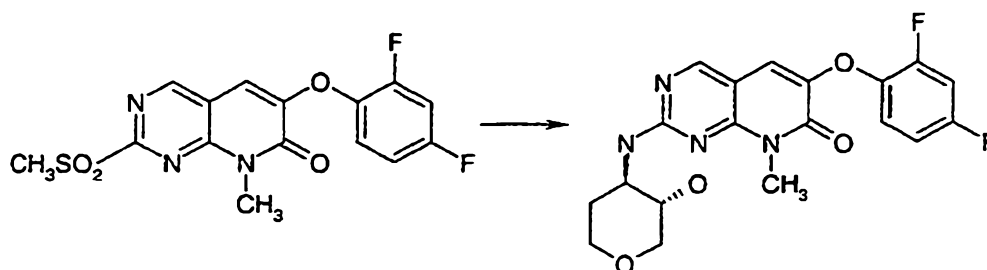
6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(3-hidróxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, e

6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(3-hidróxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-

181

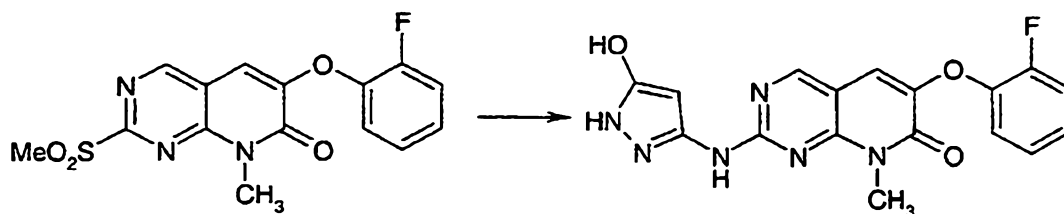
metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Exemplo 98: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(3-hidróxi-tetraidro-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:



- Uma mistura de sulfonas (0,70 g, 1,4 mmol) e *trans*-4-amino-3-hidróxi-tetraidropirano (0,33 g, 2,85 mmoles) (observe ref. seguinte para
- 5 preparação: (a) Marquis. Robert W e outros J. Med. Chem. (2001), 44(5), 725 - 736. (b) Gribble, Andrew D e outros PCT Int. Appl. (1998), 74 pp. (c) Mochalin, V. B e outros Zh. Org. Khim. (1971), 7(4), 825-8) em 2 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi aquecida a 100°C durante 12 horas. A mistura de
- 10 reação foi resfriada, acetato de etila (20 mL) foi adicionado. A solução orgânica foi em seguida lavada com água (3X, 30 mL) e seca (MgSO₄). A evaporação do solvente e cromatografia de camada fina (CH₂Cl₂/EtOAc - 95/5) proporcionou 0,25 g do produto. Adição de ácido clorídrico (1,0 M/Et₂O, 1,2 equivalentes) produziu o sal que foi filtrado e seco para produzir 185 mg do
- 15 produto desejado (ponto de fusão 226,4 - 227,7°C, EM (M + H) = 405)

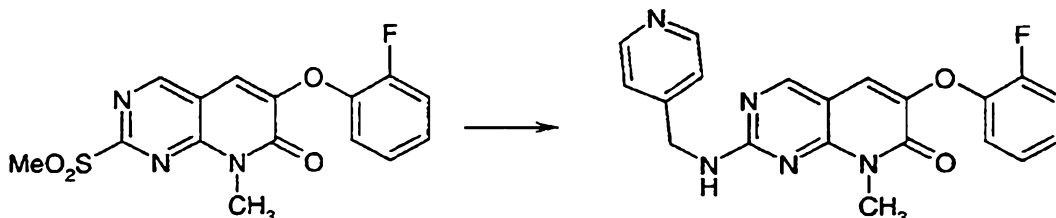
Exemplo 99: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(5-hidroxipirazol-3-il)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



- Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol), 3-amino-5-hidróxi pirazol (0,017 g, 0,0172 mmol) em 1,0 ml de DMF foi aquecida a
- 20 65°C durante 42 horas e resfriada. A evaporação dos solventes rendeu um resíduo que foi purificado *via* cromatografia (tubo Supelco Supelclean™ LC-

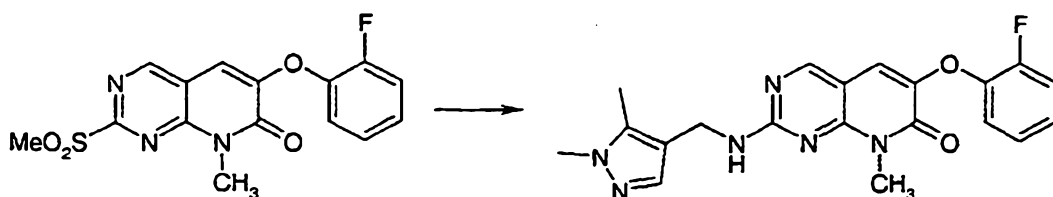
Si SPE, 6 mL/1g -CH₂Cl₂ a 4% de MeOH/CH₂Cl₂ e EM/HPLC- (0,0013 g, espectrometria de massa M + 1 = 369)

Exemplo 100: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[(piridin-2-il-metil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



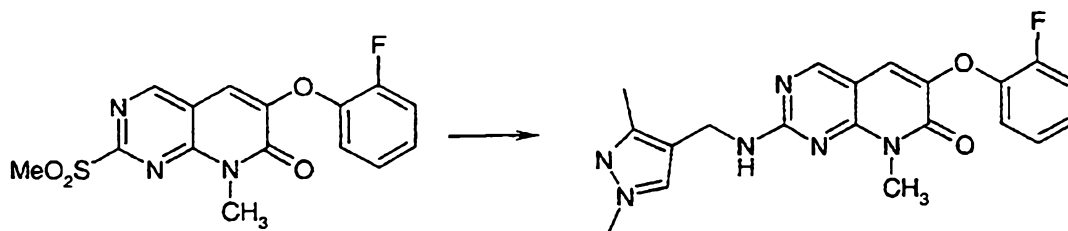
- 5 Uma mistura de sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol), 4-(aminometil)piridina, (0,019 g, 0,0172 mmol) em 1 ml de DMF foi aquecida a 65°C durante 18 horas. A mistura de reação resfriada foi diluída com 2 mL de cada H₂O e EtOAc e dividida entre as duas fases. EtOAc foi filtrado através de um tampão de 0,5 g de MgSO₄, evaporado e purificado *via* tubo Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 mL/1g) (CH₂Cl₂ a 2% de MeOH/CH₂Cl₂) e EM/HPLC- (0,0068 g, espectrometria de massa M + 1 = 378).
- 10

Exemplo 101: Preparação de 2-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino)-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



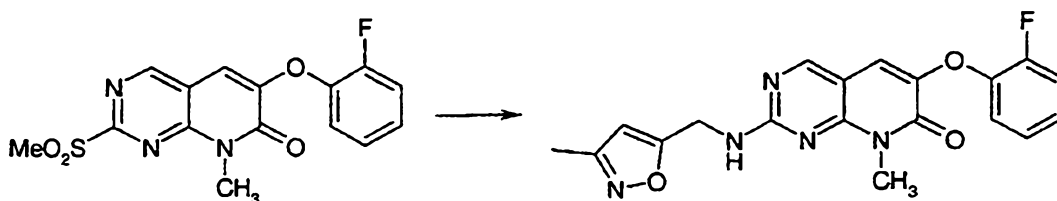
- HCl • H₂O de (1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metilamina (0,031 g, 0,172 mmol) foi tratado com 0,0172 ml de 1M de KOH/MeOH e evaporado. A amina foi misturada com a sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol) em 1 ml de DMF foi aquecida a 65°C durante 18 horas. A mistura de reação resfriada foi diluída com 2 mL de cada H₂O e EtOAc e dividida entre as duas fases. EtOAc foi filtrado através de um tampão de 0,5 g de MgSO₄, evaporado e a mistura resultante foi cromatografada *via* tubo Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ a 2% de MeOH/CH₂Cl₂). (0,005 g, espectrometria de massa M + 1 = 395).
- 15
- 20

Exemplo 102: Preparação de 2-[[1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino}-6-(2-fluorofenóxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



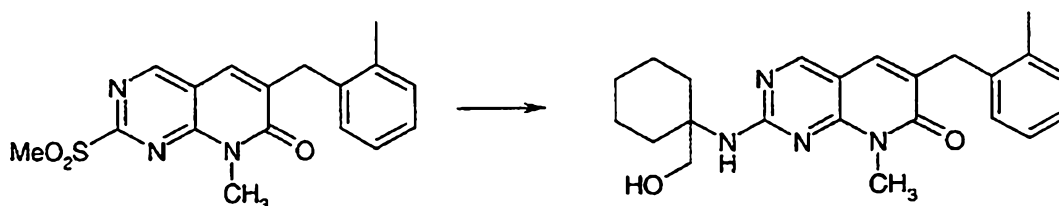
1,8 HCl • 1,5 H₂O de (1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metilamina (0,037 g, 0,172 mmol) foi tratado com 0,0172 ml de 1M de KOH/MeOH e evaporado. A amina livre foi misturada com a sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol) em 1 ml de DMF a 65°C durante 18 horas. A mistura de reação resfriada foi diluída com 2 mL de cada H₂O e EtOAc e dividida entre as duas fases. A fase orgânica foi filtrada através de um *plug* de 0,5 g de MgSO₄ e evaporada. A mistura resultante foi cromatografada *via* tubo Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ a 2% de MeOH/CH₂Cl₂). (0,0266 g, espectrometria de massa M + 1 = 395).

Exemplo 103: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-2-[[1,3-metil-isoxazol-5-il)metil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



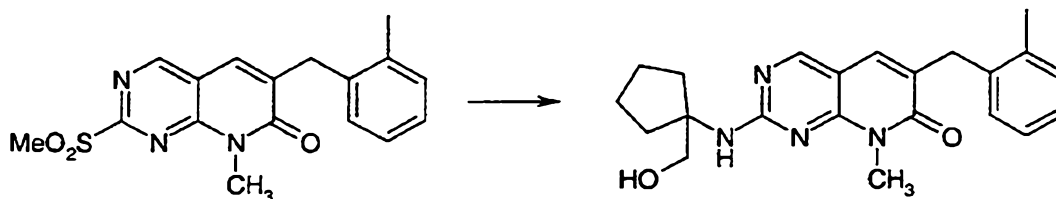
HCl de (3-metil-isoxazol-5-il)metilamina (0,026 g, 0,172 mmol) foi tratado com 0,0172 ml de 1M de KOH/MeOH e evaporado. A amina livre foi misturada com a sulfona 2 (0,05 g, 0,142 mmol) em 1 ml de DMF a 65°C durante 18 horas. A mistura de reação resfriada foi diluída com 2 mL de cada H₂O e EtOAc e dividida entre as duas fases. EtOAc foi evaporado e a mistura resultante foi cromatografada *via* tubo Supelco Supelclean™ LC-Si SPE, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂ a 2% de MeOH/CH₂Cl₂). (0,0094 g, espectrometria de massa M + 1 = 382).

Exemplo 104: Preparação de 2-[[1-(Hidroximetil)cicloexil]amino]-6-(2-metil-benzil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



5 Uma mistura de sulfona (preparada de maneira similar a sulfona 8) (0,05 g, 0,146 mmol), (1-aminocicloexil)metanol (0,038 g, 0,291 mmol) em 2 ml de CHCl_3 foi aquecida a 65°C durante 18 horas. A mistura de reação resfriada foi evaporada, seguida por adição de 1 mL de MeOH. O precipitado resultante foi coletado e purificado *via* tubo Supelco SupelcleanTM LC-Si SPE, 6 mL (1g) (CH_2Cl_2 a 4% de MeOH/ CH_2Cl_2) e EM/HPLC (0,0249 g, espectrometria de massa $M + 1 = 393$).

Exemplo 105: 2-[[1-(Hidroximetil)ciclopentil]amino]-6-(2-metilbenzil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.



10 Uma mistura de sulfona (preparada de maneira similar a sulfona 8) (0,05 g, 0,146 mmol), (1-aminociclopentil)metanol (0,033 g, 0,291 mmol) em 2 ml de CHCl_3 foi aquecida a 65°C durante 18 horas. A mistura de reação resfriada foi evaporada, seguida por adição de 1 mL de MeOH. O precipitado resultante foi coletado e purificado *via* tubo Supelco SupelcleanTM LC-Si SPE, 6 mL (1g) (CH_2Cl_2 a 4% de MeOH/ CH_2Cl_2) e EM/HPLC (0,0155 g, espectrometria de massa $M + 1 = 379$).

Exemplo 106: 6-Benzil-2-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.

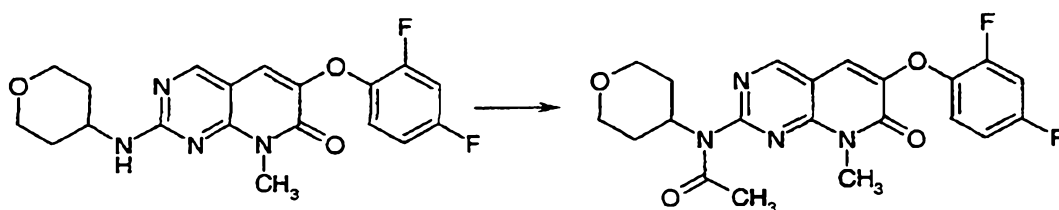


Uma mistura de sulfona (preparada de maneira similar a sulfona

8) (0,05 g, 0,152 mmol), (1-aminociclopentil)metanol (0,033 g, 0,291 mmol) em 1 ml de CHCl_3 foi aquecida a 65°C durante 18 horas. Outra 0,020 g de (1-aminociclopentil)metanol foi adicionado e a mistura aquecida a 65°C durante 18 horas. A mistura de reação resfriada foi evaporada, seguida por

5 adição de 1 mL de MeOH. O precipitado resultante foi coletado e purificado via tubo Supelco SupelcleanTM LC-Si SPE, 6 mL (1g) (CH_2Cl_2 a 1% de MeOH/ CH_2Cl_2) e EM/HPLC (0,0345 g, espectrometria de massa $M + 1 = 365$).

Exemplo 107: *N*-[6-(2,4-Difluoro-fenóxi)-8-metil-7-oxo-4a,7,8,8a-tetraidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-*N*-(tetraidro-piran-4-il)-acetamida.



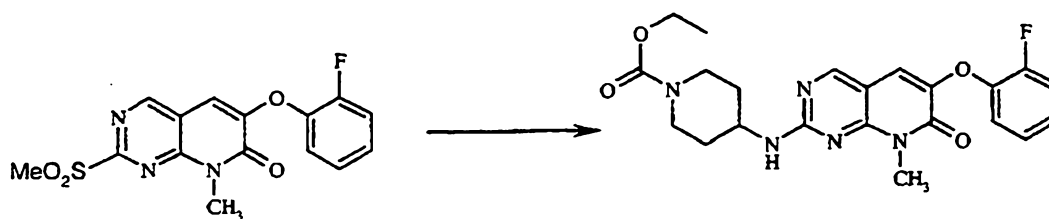
10 Uma mistura de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (Exemplo 23) (1,0 g, 2,57 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (0,498 g, 0,67 mL, 3,86 mmoles) em anidrido acético (1,42 g, 1,02 mL, 13,9 mmoles) foi aquecida a $123 - 127^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Os voláteis foram evaporados a 60°C para fornecer um resí-

15 duo espesso que foi dissolvido em 4 mL de acetona a $67 - 70^\circ\text{C}$. À solução resultante foi adicionado 5 mL de hexano mantendo uma temperatura de $53 - 55^\circ\text{C}$. Esta mistura foi permitida resfriada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido resultante foi filtrado e lavado com 3 X 3 mL de 1 : 2 acetona : hexano. O sólido enxaguado foi suspenso em 5 mL de hexano e

20 aquecido até o refluxo durante 45 minutos. Depois do resfriamento em temperatura ambiente, a pasta fluida foi filtrada e o sólido foi lavado com hexano e seco sob vácuo. (0,903 g, espectrometria de massa $M + 1 = 431$, ponto de fusão = $185,3 - 186,9^\circ\text{C}$).

Exemplo 108: Preparação de 4-[[6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]piperidina-1-carboxilato.

25



Uma mistura de sulfona 2 (1,0 g, 2,86 mmoles) e 4-amino-1-piperidinacarboxilato de etila (0,98 mL, 5,73 mmoles) em 5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada a 120°C durante 2 horas e em seguida derramada em água (200 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A
5 filtragem seguida por secagem forneceu a amina livre. Uma porção deste produto (0,050 g, 0,113 mmol) foi dissolvida em metanol (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1 M, 1 eq) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtragem, seguido por enxágüe com éter e secagem forneceu 0,038 g do produto desejado como o sal de cloridrato (ponto de fusão = 171,2 a
10 183,5°C).

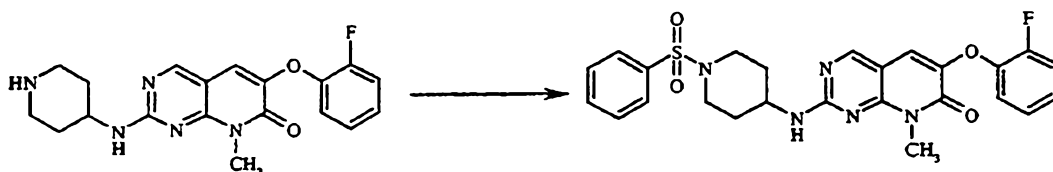
Exemplo 109: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-benzilsulfonil)-piperidini-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Etapa A: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-(4-piperidilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



15 Uma mistura da base livre de 4-[[6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (0,500 g, 1,13 mmol) e iodotrimetilsilano (0,32 mL, 2,27 mmoles) em 5 mL de diclorometano foi refluxada. Depois de 4 horas, um adicional de iodotrimetilsilano (0,32 mL, 2,27 mmoles) foi adicionado e a reação agitada em temperatura
20 ambiente durante 3 dias. A reação foi diluída com metanol e evaporada, com o resíduo apreendido em uma solução metabólica de metóxido de sódio (0,5 M, 9,1 mL) e re-evaporada. Os sólidos resultantes foram lavados com diclorometano e secos em vácuo para render 540 mg da aminopiperidina livre desejada.

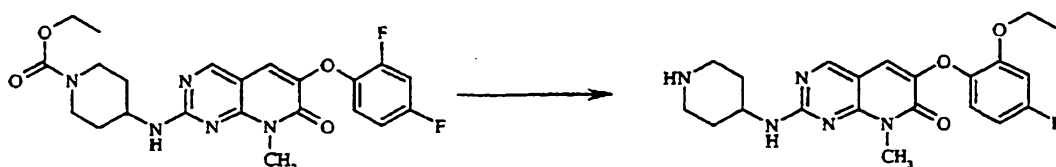
Etapa B: Preparação de 6-(2-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-benzilsulfonil)-piperidini-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma mistura de aminopiperidina (0,125 g, 0,338 mmol), carbonato de sódio (0,072 g, 0,677 mmol), e cloreto de benzenossulfonila (0,052 mL, 0,406 mmol) em 4 mL de diclorometano foi agitada em temperatura ambiente durante quatro dias. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃OH - 95/4/1). As frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer a amina livre. Esta amina livre (0,040 g, 0,078 mmol) foi dissolvida em acetato de etila (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1 eq) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtração, seguido por enxágüe com éter e secagem forneceu 0,032 g do produto desejado como o sal de cloridrato (ponto de fusão = 130,0 a 135,0°C).

Exemplo 110: Preparação de 6-(2-etóxi-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-benzilsulfonil)piperidini-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Etapa A: Preparação de 6-(2-etóxi-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-(4-piperidilamino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

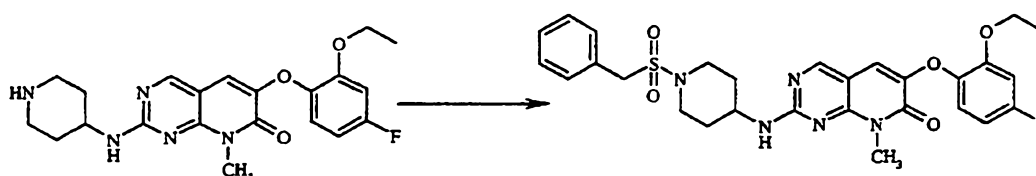


Uma mistura de 4-[(6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato (Exemplo 70, 1,0 g, 2,16 mmol) e hidróxido de potássio (2,43 g, 43,2 mmoles) em 20 mL de etanol foi refluxada durante 17 horas, depois que 0,5 mL de água foi adicionado e o refluxo continuado durante outras 20 horas antes de evaporar o volume de reação sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em 100 mL de água e esfriado em um banho de gelo antes de acidificar com HCl

concentrado em gotas. A solução aquosa acídica foi extraída com diclorometano (2X) antes de re-alcalizada com hidreto de sódio e re-extraída com diclorometano (2X). Os extratos orgânicos da solução aquosa de alcalina foram combinados, secos com sulfato de magnésio, e secos em vácuo para

5 render a aminopiperidina ($M + 1 = 414,1$).

Etapa B: Preparação de 6-(2-etóxi-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-[[[(1-benzilsulfonil)piperidini-4-il]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Uma porção da piperidina (0,150 g, 0,387 mmol) foi apreendida em 2 mL de diclorometano com carbonato de sódio (0,082 g, 0,774 mmol) e cloreto de α -toluenossulfonila (0,085 mL, 0,465 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5). As frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer a

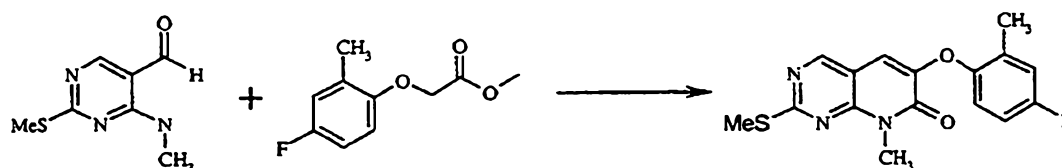
10 amina livre. Esta amina livre (0,076 g, 0,140 mmol) foi dissolvida em metanol (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1 eq) foi adicionado antes da evaporação sob pressão reduzida. O isolamento do sólido por enxágüe com éter, filtragem, e secagem em vácuo forneceu 0,031 g do produto desejado como o sal de cloridrato (ponto de fusão = 134,6 a 187,3°C).

15

Exemplo 111: Preparação de 6-(2-metil-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-[[[(1-benzilsulfonil)piperidini-4-il]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

20

Etapa A: Preparação de 6-(2-metil-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metiltio)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



Em uma mistura de 4-metilamino-2-metiltiopirimidina-5-carboxaldeído (preparação descrita no Exemplo 1) (7,3 g, 39,6 mmoles) e 2-metil-4-

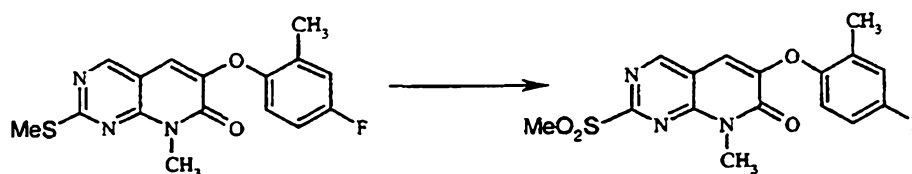
189

fluorofenoxiacetato de metila (preparado como no Exemplo 4 substituindo 2-metil-4-fluorofenol por 2-fluorofenol), (11,8 g, 59,4 mmoles) em 80 mL de 1-metil-2-pirrolidinona foi adicionado carbonato de potássio (11,0 g, 79,3 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 120°C e depois de 3 dias, fe-

5 noxiacetato adicional (15,0 g, 75,7 mmoles) foi adicionado. Depois de 18 horas de agitação a 120°C, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e água (1 L) foi adicionada. A pasta fluida foi agitada durante 2 horas em seguida extraída com acetato de etila (2 X). Os extratos combinados foram lavados com água (3 X) e salmoura saturada, secos com sulfato de magné-

10 sio, e evaporados em vácuo. O sólido bruto (10,1 g) foi lavado com éter de etila e acetato de etila, em seguida seco em vácuo, rendendo 2,3 g do sulfeto puro (espectrometria de massa $M + 1 = 332$).

Etapa B: Preparação de 6-(2-metil-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

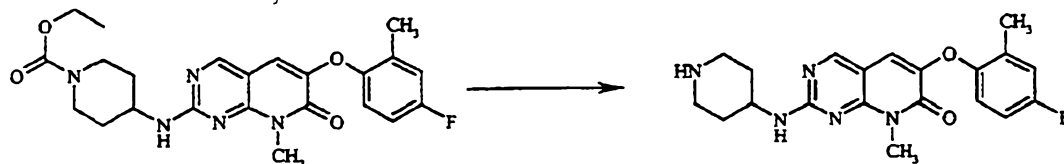


15 O sulfeto (2,3 g, 6,9 mmoles) foi dissolvido em 100 mL de cloro de metileno e ácido 3-cloroperbenzóico (77%, 3,6 g, 20,6 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida derramada em solução de sulfeto de sódio aquosa (10%, 100 mL) e agitada durante 2 horas em temperatura ambiente antes de dividir. A

20 camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa semi-saturada (3 X, 100 ml), seca com sulfato de magnésio, e evaporada. O sólido resultante foi agitado com éter durante 1 hora e filtrado para render a sulfona.

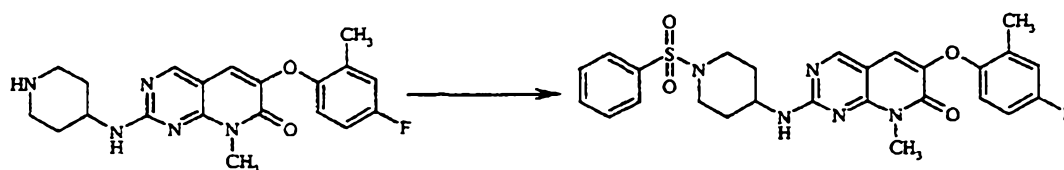
Etapa C: Preparação de 6-(2-metil-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-(4-piperidilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

25



O carboxilato de etila de piperidina (preparado da sulfona descrita na Etapa B e carboxilato de 4-amino-1-piperidina de etila de maneira similar como descrito no exemplo 70) foi isolado como o sal de cloridrato (ponto de fusão 184,0 - 210,3). 1,03 g, deste carbamato de etila (2,26 mmole) e hidróxido de potássio (4,81 g, 85,7 mmole) em 60 ml de etanol foram refluxados durante 3 dias e evaporados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em ácido clorídrico aquoso (2 M) em extraído com diclorometano (2 X), em seguida resfriada em um banho de gelo e re-alcalizado com hidróxido de sódio sólido. O precipitado oleoso resultante foi decantado e lavado com metanol e diclorometano, seco com carbonato de sódio, e evaporado em vácuo para render 0,550 g da piperidina desejada.

Etapa D: Preparação de 6-(2-metil-4-fluorofenóxi)-8-metil-2-[(1-benzilsulfonyl)piperidini-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

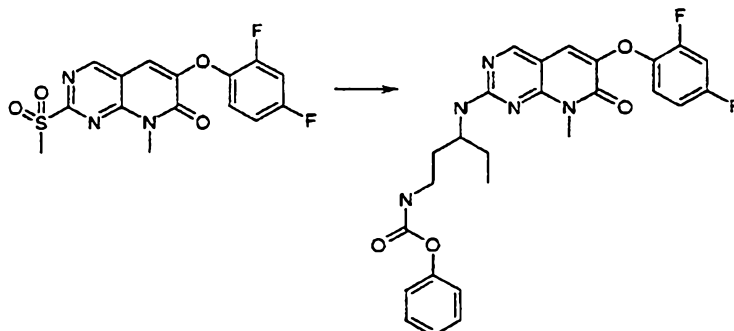


Uma mistura de piperidina (0,125 g, 0,326 mmol), carbonato de sódio (0,069 g, 0,652 mmol), e cloreto de benzenossulfonila (0,050 mL, 0,391 mmol) em 2 mL de diclorometano foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias e purificada por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH - 95/5). As frações de coluna foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer a amina livre. Esta amina livre (0,185 g, 0,353 mmol) foi dissolvida em acetato de etila (1 - 2 mL) e ácido clorídrico em éter (1M, 1 eq) foi adicionado. O isolamento do sólido por meio de filtração, enxágüe com éter e secagem em vácuo forneceu 0,156 g do sal de cloridrato (ponto de fusão = 115,2 a 122,9°C).

Exemplo 112: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(N¹-metilsul-

fonil)-1,3-diaminopentano)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

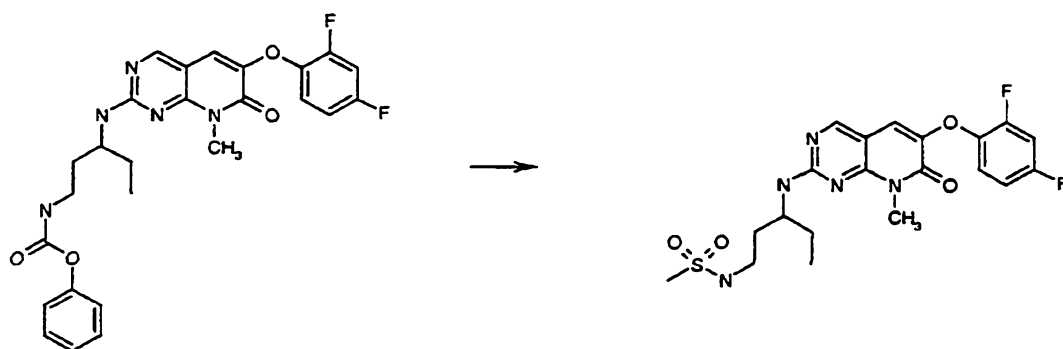
Etapa A: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(N¹-(carbobenzilóxi)-1,3-diaminopentano)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.



5 A sulfona 5 (0,47 g, 6,4 mmoles) foi dissolvida em THF anidro ao qual foi adicionado N¹-(carbobenzilóxi)-1,3-diaminopentano (Org. Prep. E Proceed. Int., 30(3), 339 - 348 (1998)), 1,52 g, 6,4 mmoles) e agitada durante a noite a 23° sob nitrogênio. Concentrada sob vácuo para produzir o óleo bruto que foi dissolvido com diclorometano lavado com bicarbonato de sódio saturado, lavado com salmoura e seco (MgSO₄). Filtrado e concentra-

10 do para produzir o óleo bruto que foi cromatografado em sílica-gel eluindo com 2% de metanol em diclorometano para produzir 0,657 g de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(N¹-(carbobenzilóxi)-1,3-diaminopentano)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (espectrometria de massa M + 1 = 524).

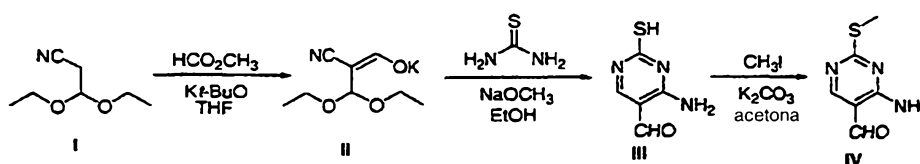
15 *Etapa B: Preparação de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(N¹-metilsulfonil)-1,3-diaminopentano)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.*



Em uma solução de THF de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(N¹-(carbobenzilóxi)-1,3-diaminopentano)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,65

g, 1,2 mmol) foi adicionado 10% Pd-C (0,13 g) e agitada durante 4 horas a 23°C sob gás de hidrogênio. Filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo dissolvido com 10 ml de diclorometano e resfriado a - 10°C; adicionado piridina (5 ml, 62 mmoles) e cloreto de metanossulfonila (0,070 ml, 0,86 mmol) e agitado. Concentrado sob vácuo e cromatografado em sílica-gel eluindo com 1% de metanol em diclorometano para produzir 0,121 g de 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(N¹-(metilsulfonil)-1,3-diaminopentano)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona que foi dissolvido em éter anidro e convertido para sal de cloridrato (espectrometria de massa M + 1 = 468, ponto de fusão = 178,6 a 181,2°C).

Exemplo 113: Preparação de 4-Amino-2-metiltiopirimidina-5-carbaldeído.



Preparação de Sal de Potássio de 3,3-Dietóxi-2-formilpropionitrila (II)

Em uma solução agitada de 3,3-dietóxiopropano-nitrila (I, 283,80 g, 1,98 mol) e formato de metila (148,80 g, 2,48 moles) em THF anidro (1,1 L) a 10°C foi adicionado 1,0 M de *terc*-butóxido de potássio em THF (2,2 L, 2,2 moles). A temperatura foi mantida na faixa de 10 °C a 15 °C durante todo os 45 minutos de adição. Seguindo a adição, a pasta fluida resultante foi agitada 2 horas em temperatura ambiente. Hexano (400 mL) foi então adicionado e a agitação foi continuada durante outros 20 minutos. A pasta fluida foi filtrada e o bolo foi lavado com 1/1 hexanos/THF e seco durante a noite a 60°C em um forno à vácuo. O rendimento do pó castanho pálido foi 302,5 gramas (73,0%). ¹H RMN (CD₃OD) foi consistente com a estrutura II desejada.

Preparação de 4-Amino-2-sulfanilpirimidina-5-carbaldeído (III).

Uma pasta fluida de tiouréia (92,8 g, 1,22 moles) em etanol (90 mL) foi aquecida sob refluxo e vigorosamente agitada. Nesta pasta fluida foi adicionado uma pasta fluida de sal II de potássio de 3,3-dietóxi-2-formilpropionitrila (222,20 g, 1,06 mol) em 25% de metóxido de só-

dio/metanol (85,5 mL, 0,37 mol) e etanol (285 mL) em cinco alíquotas durante um período de 10 minutos ao mesmo tempo que mantendo condições de refluxo (alternativamente, a última pasta fluida pode ser aquecida a 50°C para produzir uma solução homogênea para a adição). Uma porção adicional de etanol (150 mL) foi adicionada para facilitar a agitação. A pasta fluida espessa tornou-se uma cor amarelo brilhante seguindo a adição e foi preparada sob refluxo durante 1 hora adicional. A mistura foi em seguida resfriada e evaporada até próximo a secura em um rotoevaporador. O resíduo foi dissolvido em água (940 mL). O produto bruto foi precipitado da solução pela adição de 30% de ácido acético (280 mL) e isolado por meio de filtração usando um funil de filtração de vidro sinterizado de frita médio. O bolo foi lavado com água (800 mL). A purificação por meio de trituração em água quente (1 L) durante 30 minutos, seguido por resfriamento e filtração produziu 118,9 gramas (72,3%) do produto como um sólido amarelo brilhante após secagem durante a noite a 60°C em um forno a vácuo (preparações subseqüentes tem demonstrado que esta trituração é desnecessária). Uma HPLC produziu pureza como 98,67%. ¹H RMN (DMSO-d₆) foi consistente com a estrutura III desejada.

Preparação de 4-Amino-2-metiltiopirimidina-5-carbaldeído (IV)

Em uma solução de 4-amino-2-sulfanil-pirimidina-5-carbaldeído III (100,00 g, 644,4 mmoles) e carbonato de potássio 325 mesh (178,10 g, 1,29 moles) em acetona (1,5 L) foi adicionado iodometano (128,10 g, 902,2 mmoles) em gotas durante 20 minutos com leve resfriamento. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante o fim de semana. TLC mostrou III restante e uma alíquota adicional de iodometano foi adicionada (8 mL) e a agitação foi continuada durante a noite. TLC novamente mostrou um pouco de III restante e uma porção de adição de iodometano foi adicionada (8 mL) e a agitação foi continuada durante outro período de 24 horas. Uma HPLC mostrou 95,9% de produto S-alquilado e 3,7% do composto III. A mistura de reação foi extraída até próximo a secura em um rotoevaporador. Água (1 L) foi adicionado ao resíduo e o produto foi coletado por meio de filtração e lavado com água (200 mL). O produto foi seco durante a noite em um forno

a vácuo a 60°C. O rendimento foi 103,37 gramas (94,8%). Uma HPLC mostrou 95,8% de IV e 4,2% de III.

Exemplo 114

5 Este exemplo ilustra um ensaio *in vitro* de cinase de p38 (MAP) útil para avaliar os compostos da presente invenção.

A atividade inibidora de cinase de p38 MAP de compostos desta invenção *in vitro* foi determinada avaliando-se a transferência do γ -fosfato de γ -³³P-ATP por cinase de p-38 para Myelin Basic Protein (MBP), usando uma modificação menor do método descrito em Ahn, e outros, *J. Biol. Chem.* 266: 4220 - 4227 (1991).

A forma fosforilada da cinase de p38 MAP recombinante foi co-expressa com SEK-1 e MEKK em *E. Coli* (observe, Khokhlatchev, e outros, *J. Biol. Chem.* 272: 11057 - 11062 (1997)) e em seguida purificada por cromatografia de afinidade usando uma coluna Nickel.

15 A cinase de p38 MAP fosforilada foi diluída em tampão de cinase (20 mM ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico, pH 7,2, 25 mM de fosfato de β -glicerol, 5 mM de ácido glicol-bis(éter de beta-eminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético de etileno, 1mM orto-vanadato de sódio, 1 mM de ditioneitol, 40 mM de cloreto de magnésio). O composto de teste dissolvido em DMSO ou
20 apenas DMSO (controle) foi adicionado e as amostras foram incubadas durante 10 minutos a 30°C. A reação de cinase foi iniciada pela adição de um coquetel de substrato contendo MBP e γ -³³P-ATP. Depois da incubação durante um adicional de 20 minutos a 30°C, a reação foi terminada adicionando-se 0,75% de ácido fosfórico. A MBP fosforilada foi em seguida separada
25 do γ -³³P-ATP residual usando uma membrana de fosfocelulose (Millipore, Bedford, MA, USA) e quantificada usando um contador de cintilações (Packard, Meriden, CT, USA).

Exemplo 115

30 Este exemplo ilustra um ensaio *in vitro* para avaliar a inibição da produção de TNF- α induzida por LPS em células THP1.

A capacidade dos compostos desta invenção para inibir liberação de TNF- α foi determinada usando uma menor modificação dos métodos

descritos em Blifeld, e outros *Transplantation*, 51: 498 a 503 (1991).

(a) Indução da biossíntese de TNF :

As células THP-1 foram suspensas em veículo de cultura [RPMI (Gibco-BRL, Gailthersburg, MD, USA) contendo 15% de soro bovino fetal, 0,02 mM de 2-mercaptoetanol], em uma concentração de $2,5 \times 10^6$ de células/mL e em seguida colocadas em placa de cavidade 96 (0,2 mL de alíquotas em cada cavidade). Os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO e em seguida diluídos com o veículo de cultura tal que a concentração de DMSO final foi 5%. Vinte e cinco μ L de alíquotas de solução de teste ou apenas veículo com DMSO (controle) foram adicionados em cada cavidade. As células foram incubadas durante 30 minutos, a 37°C. LPS (Sigma, St. Louis, MO, USA) foi adicionado às cavidades em uma concentração final de 0,5 μ g/ml, e as cavidades foram incubadas durante um adicional de 2 horas. No término do período de incubação, os sobrenadantes de cultura foram coletados e a quantidade de TNF- α presente foi determinada usando um ensaio ELISA como descrito abaixo.

(b) Ensaio ELISA :

A quantidade de TNF- α presente foi determinada por um ensaio ELISA de captura específico usando dois anticorpos anti-TNF- α (2TNF-H12 e 2TNF-H34) descrito em Reimund, J. M., e outros *GUT*. Vol. 39(5), 684 a 689 (1996).

As placas de cavidade 96 de poliestireno foram revestidas com 50 μ l por cavidade do anticorpo 2TNF-H12 em PBS (10 μ g/mL) e incubadas em uma câmara humidificada a 4°C durante a noite. As placas foram lavadas com PBS e em seguida bloqueadas com 5% de leite em pó sem gordura em PBS durante 1 hora em temperatura ambiente e lavadas com 0,1% de BSA (albumina de soro bovino) em PBS.

Os padrões de TNF foram preparados de uma solução de matéria-prima de TNF- α recombinante humano (R & D Systems, Minneapolis, MN). A concentração dos padrões no ensaio começou em 10 ng/mL seguido por 6 diluições seriais de meio log.

Vinte e cinco μ L de alíquotas dos sobrenadantes de cultura aci-

ma ou apenas veículo (controle) foram misturados com 25 μ L de alíquotas de anticorpo 2TNF-H34 monoclonal biotilado (2 μ g/mL em PBS contendo 0,1 % de BSA) e em seguida adicionados a cada cavidade. As amostras foram incubadas durante 2 horas em temperatura ambiente com com leve

5 agitação e em seguida lavadas três vezes com 0,1% de BSA em PBS. 5- μ L de solução de peroxidase-estreptavidina (Zymed, S. San Francisco, CA, USA) contendo 0,416 μ g/mL de peroxidase-estreptavidina e 0,1% de BSA em PBS foram adicionados a cada cavidade. As amostras foram incubadas durante um adicional de 1 hora em temperatura ambiente e em seguida la-

10 vadas 4 vezes com 0,1% de BSA em PBS. Cinquenta μ L de solução de O-fenilenodiamina (1 μ g/mL de O-fenileno-diamina e 0,03 % de peróxido de hidrogênio em 0,2 M de tampão de citrato pH 4,5) foi adicionado a cada ca-

15 vidade e as amostras foram incubadas no escuro durante 30 minutos, em temperatura ambiente. A densidade óptica da amostra e a referência foram lidas em 450 nm e 650 nm, respectivamente. Os níveis de TNF- α foram de-

terminados de um gráfico relacionando a densidade óptica em 450 nm à concentração usada.

O valor IC₅₀ foi definido como a concentração do composto de teste correspondente à metade da redução máxima em 450 nm de absor-

20 vência.

Exemplo 116

Este exemplo ilustra um ensaio *in vitro* para avaliar a inibição da produção de TNF- α induzida por LPS em camundongos (ou ratos).

A capacidade dos compostos desta invenção de inibir a libera-

25 ção de TNF- α , *in vivo*, foi determinada usando uma menor modificação dos métodos descritos em Zanetti, e outros, *J. Immunol*, 148: 1890 (1992) e Sekut, e outros, *J. Lab. Clin. Med.*, 124:813 (1994).

O camundongo BALB/c fêmea pesando 18 - 21 gramas (Charles River, Hollister, CA, USA) foram aclimatados durante uma semana. Os gru-

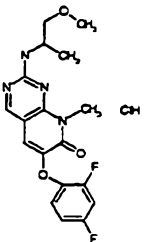
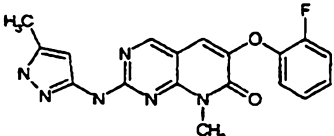
30 pos contendo 8 camundongos cada, foram dosados oralmente ou com os compostos de teste suspensos ou dissolvidos em um veículo aquoso contendo 0,9% de cloreto de sódio, 0,5% de carboximetil-celulose de sódio,

M2

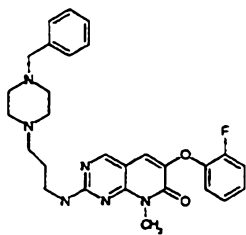
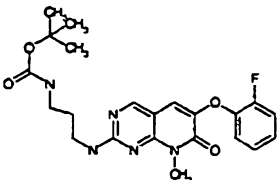
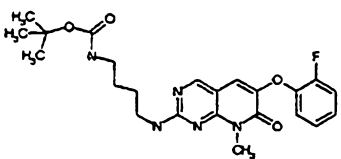
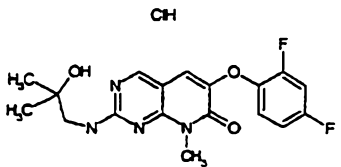
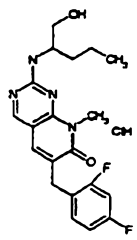
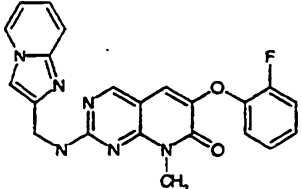
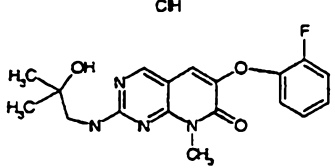
0,4% de polisorbato 80, 0,9% de álcool de benzila (veículo CMC) ou apenas veículo (grupo de controle). Depois de 30 minutos, os camundongos foram injetados intraperitonealmente com 20 µg de LPS (Sigma, St. Louis, MO). Depois de 1,5 h, os camundongos foram sacrificados por inalação de CO₂ e o sangue foi colhido por cardiocentese. O sangue foi purificado por centrifugação em 15.600 X g durante 5 minutos, e os soros foram transferidos para tubos limpos e congelados a - 20°C até que analisado quanto ao TNF-α por ensaio ELISA (Biosource International, Camarillo, CA, USA) seguindo o protocolo do fabricante.

- 10 Os compostos representativos da presente invenção são mostrados na Tabela 1 e Tabela 2 abaixo. Os compostos das Tabelas 1 e 2 tem atividade de IC₅₀ contra cinase de p38 na faixa de cerca de 0,1 a 5000 nM, com a maioria sendo entre 1 a 1000 nM e são surpreendentemente seletivos para a cinase de p38 referente às cinases dependentes de ciclina e cinase de tirosina. Os dados de IC₅₀ para compostos específicos são fornecidos em unidades, pelas quais uma unidade (micromolar) nas tabelas de "0,01" corresponde a 10 nM.
- 15

Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula I.

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-1		182,1-183,8			0,014
I-2					>10

mg

	Estrutura de Mol	Ponto de Fu- são	Espectro de Massa	Exem- plo	IC50
I-3					0,163
I-4					0,175
I-5					0,053
I-6		200,9 a 201,6			0,074
I-7		197-197,4			
I-8					
I-9					0,321
I-10		210,4-231,5			0,149

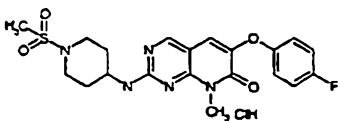
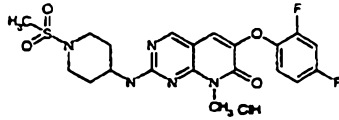
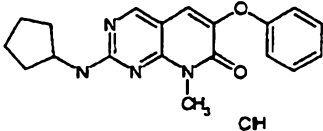
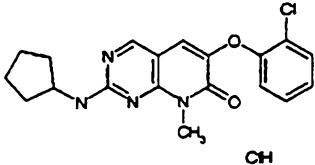
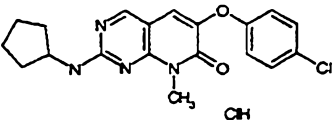
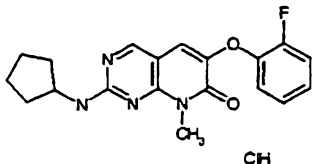
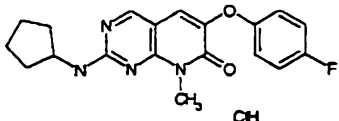
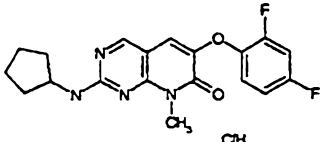
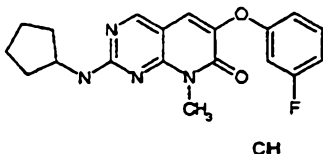
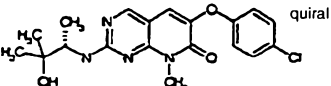
mg

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-11		235-253			0,121
I-12		230,7-232,8		57	0,008
I-13		224,2-225			0,145
I-14		253,2-253,9	M+1=385	26	0,003
I-15		253,8-254,7			0,393
I-16			M+1=387		
I-17			M+1=387		



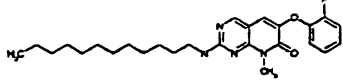
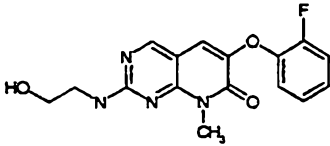
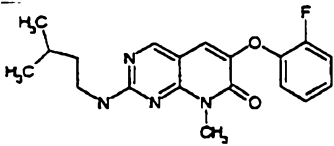
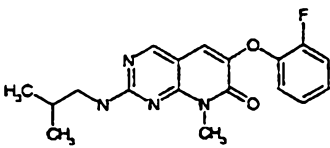
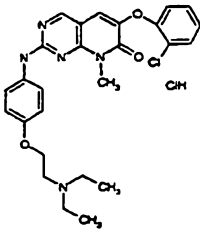
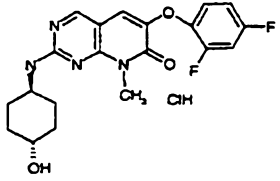
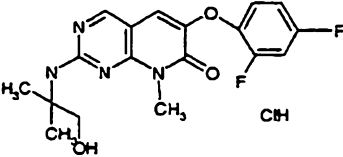
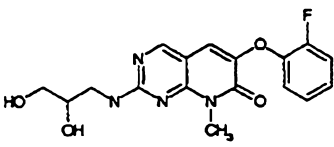
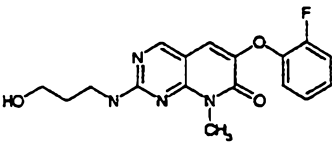
	Estrutura de Mol	Ponto de Fu- são	Espectro de Massa	Exem- plo	IC50
I-18			M+1=353	21	0,232
I-19			M+1=465	33	0,224
I-20			M+1=371	22	
I-21		183-191	M+1=370		0,024
I-22		208-211	M+1=389	23	0,010
I-23			M+1=430		0,011
I-24			M+1=465	32	0,006
I-25			M+1=448	29	0,001
I-26			M+1=448		0,028
I-27			M+1=371		0,003

201

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-28			M+1=448		0,01
I-29			M+1=466		0,001
I-30			M+1=337		0,039
I-31			M+1=371		0,129
I-32			M+1=371		0,119
I-33			M+1=355		0,018
I-34			M+1=355	35	0,080
I-35			M+1=373		0,002
I-36			M+1=355	36	0,958
I-37			M+1=389	52	3,93

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-38			M+1=403		0,621
I-39			M+1=375		1,07
I-40			M+1=380	80	10,77
I-41			M+1=373	40	0,220
I-42		245,2-246,1	M+1=478	79	0,254
I-43		203,2-204	M+1=377	63	0,356
I-44		245,2-246,1			
I-45		214,7-226,8			0,273
I-46			M+1=343	37	0,066

903

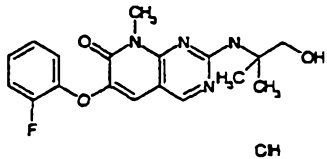
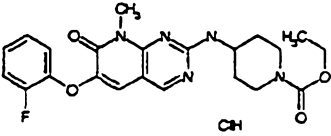
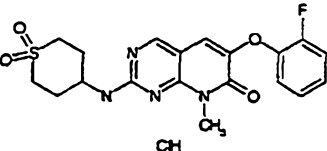
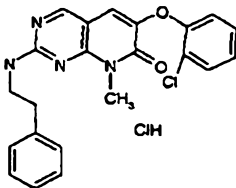
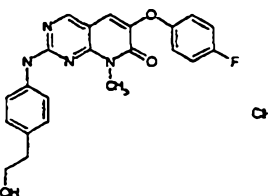
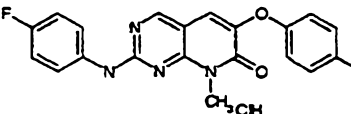
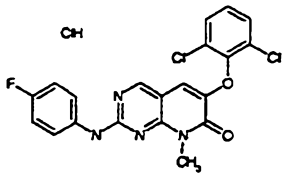
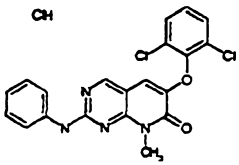
	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-47			M+1=456		0,648
I-48			M+1=331	38	0,372
I-49			M+1=356		0,066
I-50			M+1=343	39	0,028
I-51		255,5-261,4	M+1=494	78	0,246
I-52		249,-4-251,2			0,011
I-53		215,2-218,1			0,073
I-54			M+1=361	41	1,09
I-55			M+1=345		0,263

204

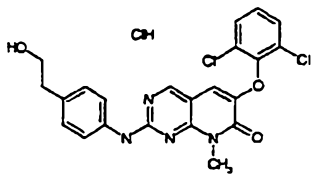
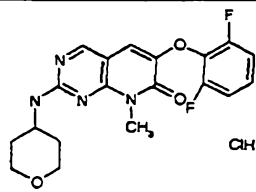
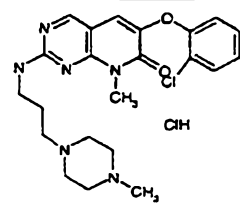
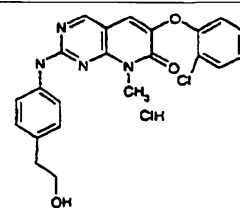
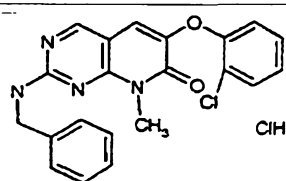
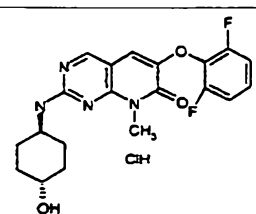
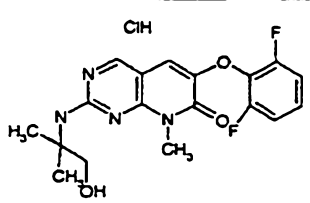
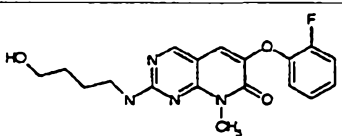
	Estrutura de Mol	Ponto de Fu- são	Espectro de Massa	Exem- plo	IC50
I-56			M+1=371		0,038
I-57		122,1-161,2			0,181
I-58			M+1=378	66	0,309
I-59			M+1=400		2,42
I-60			M+1=398	42	5,45
I-61			M+1=383	43	0,171
I-62		210,4-211,2			0,017
I-63		207,2-207,5			0,203

[Handwritten signature]

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-64			M+1=341	44	0,113
I-65			M+1=345	45	0,475
I-66			M+1=372	46	1,14
I-67			M+1=329		0,018
I-68			M+1=301		1,13
I-69			M+1=477		0,410
I-70			M+1=367	67	0,095
I-71		188,8-189,7	M+1=403	55	0,130
I-72		109,4-111,3	M+1=405	65	0,014

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-73		180,2-183,9	M+1=359		0,060
I-74			M+1=442		0,002
I-75			M+1=419	56	0,095
I-76		210-211	M+1=407	69	0,410
I-77		222,7-224,8	M+=407		0,019
I-78		242,3-242,6	M+1=381	74	0,017
I-79		248,2-249,1	M+1=430	75	0,029
I-80		239,3-240,5			0,135

[Handwritten signature]

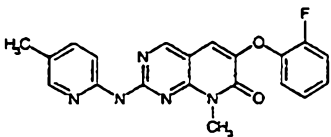
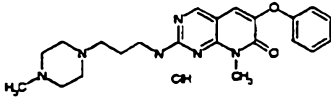
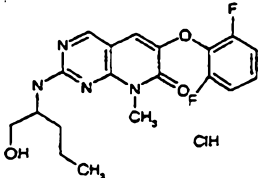
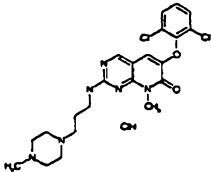
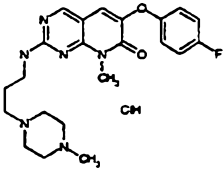
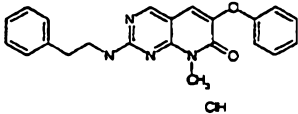
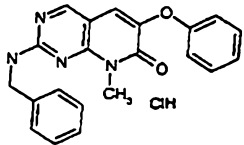
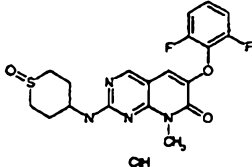
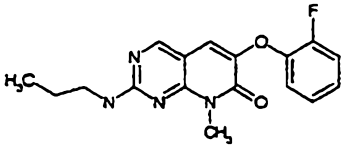
	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-81		266-268	M+=457		0,724
I-82		234,9-236,1			0,029
I-83		233,9-235,5	M+1=443	72	0,341
I-84		239,7-240,4			0,054
I-85		188-196			0,085
I-86		243,6-244,7			0,051
I-87		212,8-213,5	M+1=377	60	0,162
I-88			M+1=359		0,113

208

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-89			M+1=414		1,81
I-90			M+1=412	47	0,045
I-91			M+1=373	48	0,613
I-92			M+1=392		0,003
I-93			M+1=392	49	0,006
I-94			M+1=357		0,006
I-95		201,8-202,5	M+1=421	57	0,027
I-96		251,7-254,9	M+1=437	58	0,031
I-97		216,3-218,1	M+=441		0,056

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-98		253,4-257,8	M+=363		0,113
I-99					
I-100		227,9-228,8	M+1=389	77	0,030
I-101					
I-102		210,8-211,8	M+1=391		0,025
I-103			M+1=474	31	0,001
I-104			M+1=358		>10
I-105			M+1=384		>10
I-106			M+1=398		0,345
I-107			M+1=315		0,074

210

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-108			M+1=378	81	1,07
I-109		180,2-182,2	M+1=409	71	0,368
I-110		176,7-177,7	M+1=391	59	0,121
I-111		208,7-212,4			4,88
I-112		242,7-243,1			0,993
I-113		211,8-213	M+1=373	68	0,020
I-114		193,7-194,3			0,147
I-115		207,3-207,6	M+1=421		0,699
I-116			M+1=329		0,145

	Estrutura de Mol	Ponto de Fu- são	Espectro de Massa	Exem- plo	IC50
I-117	 CH	222,1-222,8	M+1=437		0,823
I-118	 CH quiral	174,6-175,2	M+1=391		0,643
I-119	 CH quiral	104,3-107,5	M+1=391	53	0,045
I-120	 CH	223,4-225	M+1=528	30	0,001
I-121	 CH quiral	107,2-111,4	M+1=373		0,107
I-122	 CH	250,5-253,7			1,13
I-123	 CH	178,2-179,6	M+1=327	34	0,092
I-124	 CH	130,6-132,2	M+1=405	62	0,031
I-125	 CH	198,6-200,3	M+1=385	61	0,110

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-126			M+1=357		0,008
I-127			M+1=387	50	0,080
I-128			M+1=466		2,54
I-129			M+1=359	51	0,046
I-130		203,6-207,5			0,035
I-131		224-224,9			0,073
I-132		232,4-233,7			0,260
I-133		197-204	M+1=462	70	0,002
I-134		197,0-204,0			0,034

Handwritten signature

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-135		p.f.=135-145	M+1=399	28	2,0
I-136			M+1=397		0,101
I-137			M+1=398		0,567
I-138		205,0-207,0			0,099
I-139			M+1=427		0,200
I-140			M+1=423		1,41
I-141		149-180	M+1=453		0,073
I-142		240,8-242,6	M+1=287	20	1,83
I-143					>10

2M
A

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-144					0,066
I-145					0,026
I-146					0,266
I-147		60,3-61,4	(M+H)+ = 387	55	0,008
I-148		246-247,5	M+1=401	25	0,489
I-149		233-235,7			1,22
I-150		209-211,2			0,219
I-151		198,4-201,6	M+1=369	24	0,057
I-152		243,1-246,3	M+1=361	73	0,189

	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-153		254,5-256-1			0,958
I-154		154-175	M+1=375	64	0,621
I-155		246-250	M+1=379	76	0,410
I-156		229,5-230,2	M+1=383	27	0,054
I-157		243,2-243,8			0,163
I-158		179,6-182,7			0,060
I-159		254,4-255,7			0,364
I-160		162,9-170,5	M+1=371	54	0,448

gab

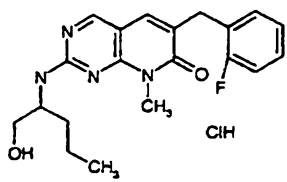
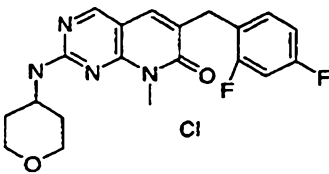
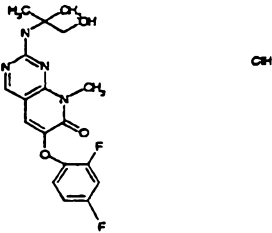
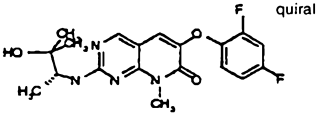
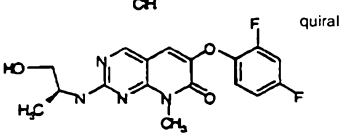
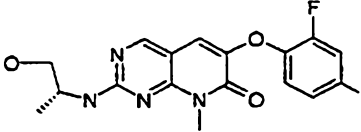
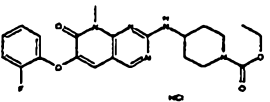
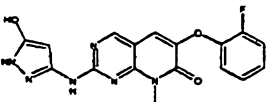
	Estrutura de Mol	Ponto de Fusão	Espectro de Massa	Exemplo	IC50
I-161		178,3-179,3			0,118
I-162		233,8-234,6			0,054
I-163		215,2-218,1			0,073
I-164		85,0-89,0			0,009
I-165		201,5-203,0			0,055
I-166			363		0,011

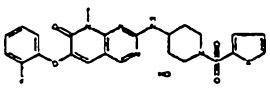
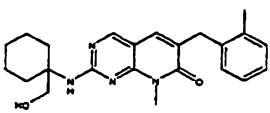
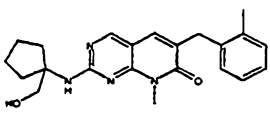
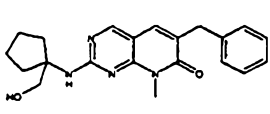
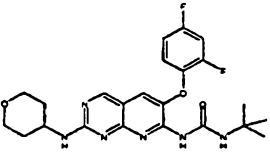
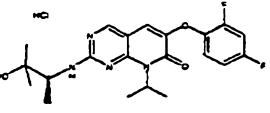
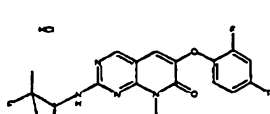
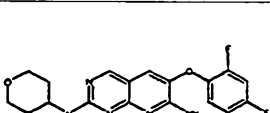
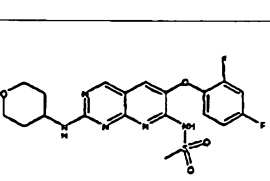
Tabela 2. Compostos representativos adicionais da Fórmula I e compostos representativos da Fórmula II.

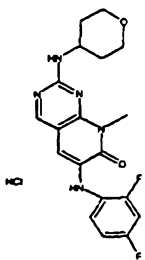
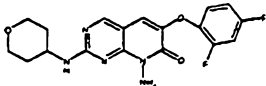
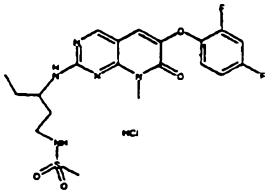
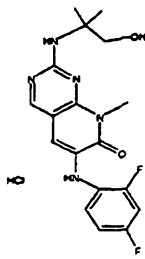
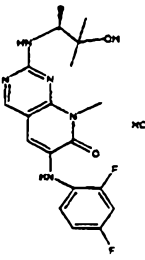
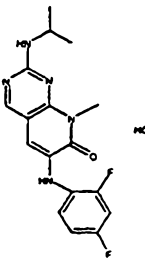
	Estrutura	EM	PF	Exemplo	IC50
2-1			171,2-183,5	108	0,016
2-2		M+1=369		99	>10



	Estrutura	EM	PF	Exem- plo	IC50
2-3			134,6-187,3	110	0,081
2-4			155,0-185,0		1,15
2-5		M+1=378		100	0,246
2-6		M+1=395		101	0,719
2-7		M+1=395		102	0,213
2-8		M+1=382		103	0,571
2-9			115,2-122,9	111	0,008
2-10			136,0-140,0		0,004
2-11			194,0-197,0		0,001
2-12			150,5-153,0		0,034
2-13			130,0-135,0	109	>0,001

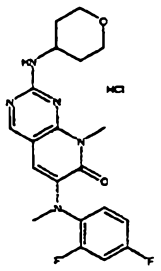
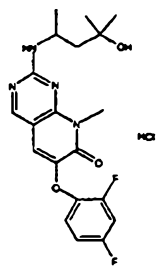
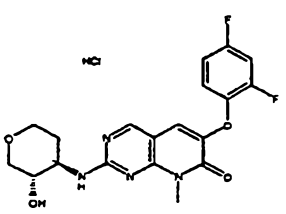
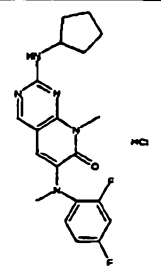
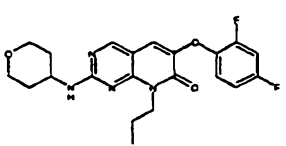
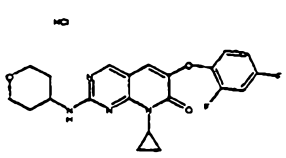
218

	Estrutura	EM	PF	Exem- plo	IC50
2-14			130,0-135,0		>0,001
2-15		M+1=393		104	3,74
2-16		M+1=379		105	>10
2-17		M+1=365		106	7,19
2-18		(M+1)+416	195-201	84	0,005
2-19		419,1MH+	200-202	87	
2-20		393MH+	196-197,2	86	0,005
2-21		(M+H)+374			0,073
2-22		(M+H)+452	199-204		0,037

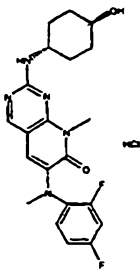
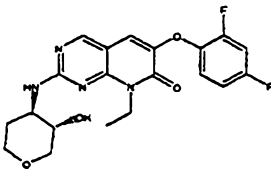
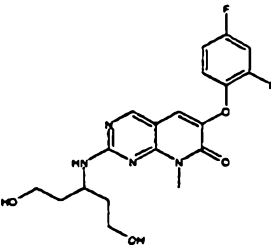
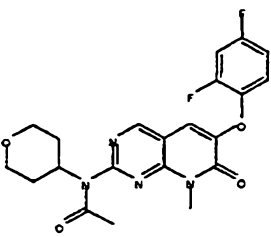
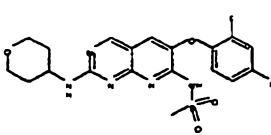
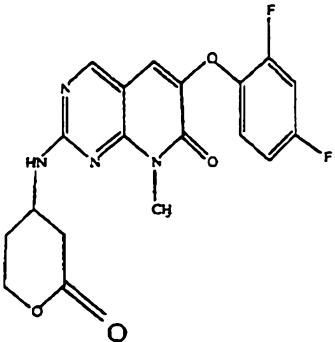
	Estrutura	EM	PF	Exem- plo	IC50
2-23		(M+H)+388	257,1-257,8		0,002
2-24		(M+H)=390		89	0,116
2-25		467	178,6-181,2	112	0,002
2-26		(M+H)+376	216-217,9	93	0,051
2-27		(M+H)+389	200,9-206,7		0,092
2-28		(M+H)+346	222-230,6		0,003

	Estrutura	EM	PF	Exem- plo	IC50
2-29		414,43MH	239,244		0,004
2-30		(M+H)+403	199,1-205,9	95	0,001
2-31		388MH	237,5-239	88	0,006
2-32		402MH	151,164,8		0,043
2-33		(M+H)=418	136,4-131,0	92	0,004
2-34		(M+H)=402	198,1-199,7		0,002
2-35		(M+H)=374	212,2-214,0		0,507
2-36		(M+H)=460		91	0,008
2-37		(M+H)=432		90	0,003

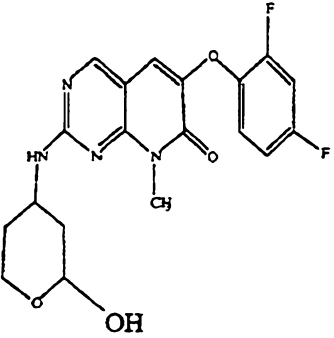
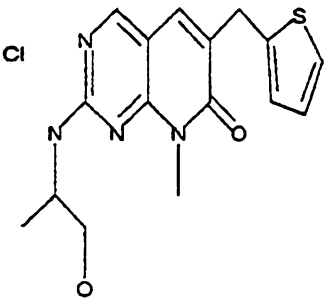
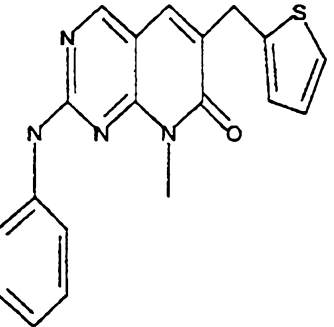
Handwritten signature

	Estrutura	EM	PF	Exem- plo	IC50
2-38		(M+H)+402	197-198,5	94	0,125
2-39		(M+H)+405	154,5-156,0	97	0,003
2-40		M+H=405	226,4-227,7	98	0,014
2-41		(M+H)+386	210,3-219,8		0,227
2-42		M+1=417	175,3°-176,9°		<0,001
2-43					0,001

Handwritten signature

	Estrutura	EM	PF	Exem- plo	IC50
2-44			239,5 a 249,7		0,052
2-45		(M+H)=419	174,9-176,3	96	0,010
2-46			148-152		0,006
2-47			185,3-186,9	107	0,001
2-48		(M+H)=452	199-204	85	0,037
2-49					

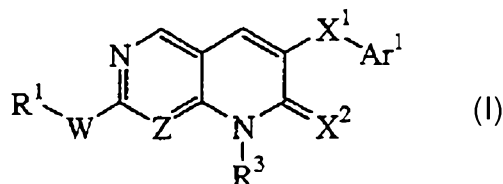
2023

	Estrutura	EM	PF	Exem- plo	IC50
2-50					
2-51					6,93
2-52					1,29

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I)



ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que

5 Z é N ou CH;

 W é NR²;

 X¹ é O, NR⁴ (em que R⁴ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila), S, ou CR⁵R⁶ (em que R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio ou C₁-C₆ alquila);

10 X² é O;

 Ar¹ é fenila opcionalmente substituída independentemente por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo compreendendo C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi e halo;

 R² é hidrogênio, C₁-C₆ alquila ou acila;

15 R¹ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, halo C₁-C₆ alquila, arila, aralquila, heteroarila, heteroaralquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquil C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila heteroalquilsustituída, C₃-C₆ cicloalquila heterossustituída, heteroalquila, ciano C₁-C₆ alquila, heterociclila, hetero C₃-C₆ ciclilalquila, R¹²-SO₂-heterocicloamino (em que R¹² é arila ou aralquila), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (em que Y¹ e Y² independentemente estão ausentes ou são um grupo C₁-C₆ alquilenos e R¹¹ é C₁-C₆ alquila, amino, mono C₁-C₆ alquilamino ou di C₁-C₆ alquilamino), 4-benzil-piperazine-1-il-propila ou 4-metil-piperazine-1-il-propila;

25 R³ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, arila, amino, mono C₁-C₆ alquilamino ou di C₁-C₆ alquilamino;

 "acila" significa um radical -C(O)R, em que R é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquil C₁-C₆ alquila, fenila ou fenil C₁-C₆ alquila;

"arila" significa um radical hidrocarboneto aromático bicíclico ou monocíclico monovalente;

"heteroalquila" significa um radical C₁-C₆ alquila como definido aqui, em que um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos por um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo compre-
 5 entendendo -OR^a, -N(O)_nR^bR^c (em que n é 0 ou 1 se R^b e R^c forem independentemente C₁-C₆ alquila, e 0 senão) e -S(O)_nR^d (em que n é um número inteiro de 0 a 2), com o entendimento de que o ponto de ligação do radical heteroalquila é por meio de um átomo de carbono, em que R^a é hi-
 10 drogênio, acila ou C₁-C₆ alquila; R^b e R^c são independentemente um do outro hidrogênio, acila ou C₁-C₆ alquila e R^d é C₁-C₆ alquila;

"cicloalquila heteroalquilsustituída" significa cicloalquila em que um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos com um grupo de heteroalquila com o entendimento que o radical heteroalquila é ligado ao
 15 radical de cicloalquila por meio de uma ligação carbono-carbono;

"cicloalquila heterossustituída" significa cicloalquila em que um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, oxo (C=O), imino, hidroximino (=NOH), NR'SO₂R^d (em que R' é hidrogênio ou alquila e R^d é C₁-
 20 C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, hidroxí C₁-C₆ alquila, amino, mono C₁-C₆ alquilamino ou di C₁-C₆ alquilamino), -X-Y-C(O)R (em que X é O ou NR', Y é C₁-C₆ alquilenos ou está ausente, R é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, halo C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, amino, mono C₁-C₆ alquilamino, di C₁-C₆ alquilamino, ou
 25 fenila opcionalmente substituída, e R' é H ou C₁-C₆ alquila), ou -S(O)_nR (em que n é um número inteiro de 0 a 2) tal que quando n for 0, R é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquil C₁-C₆ alquila, fenila opcionalmente substituída ou tienila, e quando n for 1 ou 2, R é C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquil C₁-C₆ alquila, fenila opcionalmente substituída, tienila, amino, acilamino, mono C₁-C₆ alquilamino ou di C₁-C₆ alquilami-
 30 no.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que:

Z é N ou CH;

W é NR²;

X¹ é O, NR⁴ (em que R⁴ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila), S, ou

5 CR⁵R⁶ (em que R⁵ e R⁶ são hidrogênio);

X² é O;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída independentemente por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo compreendendo C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi e halo;

10 R² é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;

R¹ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, halo C₁-C₆ alquila, arila, aralquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquil C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila heteroalquilsustituída, C₃-C₆ cicloalquila heterossustituída, heteroalquila, ciano C₁-C₆ alquila, heterociclila, heterocicli C₁-C₆ alquila, -Y¹-C(O)-Y² -R¹¹ (em que
15 Y¹ e Y² independentemente estão ausentes ou são um grupo C₁-C₆ alquilenos e R¹¹ é C₁-C₆ alquila, amino, mono C₁-C₆ alquilamino ou di C₁-C₆ alquilamino), 4-benzil-piperazine-1-il-propila ou 4-metil-piperazine-1-il-propila;

R³ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, amino, mono C₁-C₆ alquilamino ou di C₁-C₆ alquilamino.

20 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Z é N.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que W é NH.

25 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que X¹ é O ou CH₂.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X¹ é O.

30 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R¹ é arila, aralquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquil C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila heteroalquilsustituída, C₃-C₆ cicloalquila heterossustituída, heteroalquila, heterociclila ou heterocicli C₁-C₆ alquila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^1 é C_3 - C_6 cicloalquila heteroalquilsustituída, C_3 - C_6 cicloalquila heterossustituída, heteroalquila ou heterociclila.

5 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^1 é heterociclila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^1 é heteroalquila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidroxil C_1 - C_6 alquila.

10 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que Ar^1 é fenila 2-sustituída, fenila 4-sustituída ou fenila 2,4-disustituída.

15 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que Ar^1 é 2-clorofenila, 2-fluorofenila, 2-metilfenila, 2-fluor-4-metilfenila ou 2,4-difluorofenila.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que X^2 é O e R^3 é metila, propila ou ciclopropila.

20 15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que X^2 é O e R^3 é metila.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que R^8 é hidrogênio e R^9 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alquilsulfonila ou $-C(O)-R^{81}$ (em que R^{81} é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, ari-
lócxi, amino, mono C_1 - C_6 alquilamino ou di C_1 - C_6 alquilamino).

25 17. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Ar^1 é 2,4-difluor-fenila e R^1 é tetraidro-2H-piran-4-il, isto é, 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3d]pirimidin-7(8H)-ona.

30 18. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Ar^1 é 2,4-difluor-fenila e R^1 é tetraidro-2H-piran-4-il, isto é, 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-propil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3d]pirimidin-7(8H)-ona.

19. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Ar^1 é 2,4-difluór-fenila e R^1 é tetraidro-2H-piran-4-il, isto é, 6-(2,4-difluorofenóxi)-8-ciclopropil-2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3d]pirimidin-7(8H)-ona.

5 20. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Ar^1 é 2,4-difluorofenila e R^1 é 1,3-dimetil-3-hidróxi-butila, isto é, 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(3-hidróxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que é 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(3-hidróxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

22. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que é 6-(2,4-Difluór-fenóxi)-2-(3-hidróxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

15 23. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é acila.

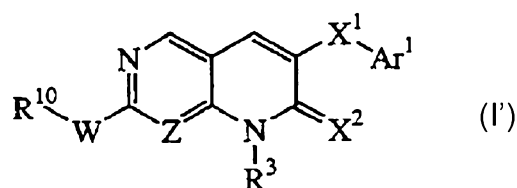
24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R^1 é heteroalquila ou heterociclila.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R^1 é heterociclila.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, caracterizado pelo fato de que X^1 é O, X^2 é O e R^3 é metila.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 26, caracterizado pelo fato de que Ar^1 é 2,4-difluór-fenila, R^1 é tetraidro-2H-piran-4-il e R^2 é acetila.

28. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I')



em que:

Z é N ou CH;

W é S, S(O) ou S(O)₂;

5 X¹ é O, NR⁴ (em que R⁴ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila), S, ou CR⁵R⁶ (em que R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio ou C₁-C₆ alquila);

X² é O;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída independentemente por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo compreendendo C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi e halo;

10 R¹⁰ é C₁-C₆ alquila, arila ou fenil C₁-C₆ alquila;

R³ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, arila, amino, mono C₁-C₆ alquilamino ou di C₁-C₆ alquilamino;

"acila" significa um radical -C(O)R, em que R é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquil C₁-C₆ alquila, fenila ou fenil C₁-C₆ alquila;

"arila" significa um radical hidrocarboneto aromático bicíclico ou monocíclico monovalente

29. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável, se desejado, e pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

30. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar distúrbios mediados por p38 especificamente em que o referido distúrbio mediado por p38 é artrite, doença de Crohn, síndrome irritável intestinal, síndrome de angústia respiratória do adulto ou doença pulmonar obstrutiva crônica, ou o referido distúrbio mediado por p38 é doença de Alzheimer.