

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/094839 A3

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 239/36**, 239/70, A61K 31/513, 31/517 (74) Agent: STEVENS, Lauren, L.; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, LL, P, 1300 I Street, N.W., Washington, DC 20005-3315 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/013627

(22) International Filing Date: 2 May 2003 (02.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/379,658 9 May 2002 (09.05.2002) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **CYTOKINETICS, INC.** [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION** [US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19103 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ZHOU, Han-Jie** [CN/US]; 1441 Beach Park Boulevard, #101, Foster City, CA 94404 (US). **MORGANS, David, J., C., Jr.** [US/US]; 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, CA 94024 (US). **KNIGHT, Steven, David** [US/US]; GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US). **NEWLANDER, Kenneth, A.** [US/US]; GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US). **DHANAK, Dashyant** [GB/US]; GlaxoSmithKline, UW2220, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US). **ADAMS, Nicholas, D.** [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). **BERGNES, Gustave** [US/US]; 74 Kathleen Court, Pacifica, CA 94044 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report: 16 September 2004

(15) Information about Correction:

Previous Correction:

see PCT Gazette No. 26/2004 of 24 June 2004, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2003/094839 A3

(54) Title: PYRIMIDINONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57) Abstract: Compounds useful for treating cellular proliferative diseases and disorders by modulating the activity of KSP are disclosed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/13627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 239/36, 239/70; A61K 31/513, 31/517
US CL : 544/123, 253, 319; 514/266.21, 269, 235.8

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 544/123, 253, 319; 514/266.21, 269, 235.8

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 62-135473 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 18 June 1987 (18.06.87), see formula [IIa] in page 10, col. 1.	1-3, 6-9, 12, 14, 16, 18, 30, 34-36, 42-43
X	US 4,649,198 A (IRIKURA et al) 10 March 1987 (10.03.87), see the compounds in the table in col. 4.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34-37, 42-43
X	EP 0 373891 A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 20 June 1990 (20.06.90), see formula I and compound no. 6 in Table IV, page 31.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34-35, 42-43
X	JP 6-49070 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 February 1994 (22.02.94), see the compounds in page 5.	1-3, 6, 13, 16, 30, 34-36, 42-43

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

26 June 2003 (26.06.2003)

Date of mailing of the international search report

16 JUL 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Deepak Rao

Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/13627

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claim Nos.: 44-56
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

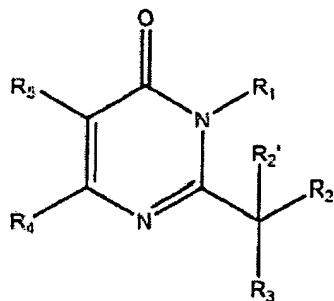
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/13627

Continuation of Item 4 of the first sheet:

The title is not descriptive of the invention. The following new title is suggested:
PYRIMIDINONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

Em um aspecto, a invenção diz respeito aos métodos para tratar doenças proliferativas celulares e para tratar distúrbios pela inibição da atividade de KSP. Os métodos utilizam compostos representados pela Formula I:



5

Formula I

em que:

R₁ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído;

R₂ e R_{2'} são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído; ou R₂ e R_{2'} considerados juntos formam um anel de 3 a 7 membros opcionalmente substituído;

R₃ é selecionado do grupo que consiste de imidazolila opcionalmente substituído, imidazolinila opcionalmente substituído, -NHR₆; -N(R₆)(COR₇); -N(R₆)(SO₂R_{7a}); e -N(R₆)(CH₂R_{7b});

R₄ e R₅ são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, halogênio, hidroxila, nitro, ciano, dialquilamino, alquilsulfonila, alquilsulfonamido, alquilsulfanila, carboxialquila, carboxamido, aminocarbonila, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente

substituído, heteroarylila opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituído; ou R₄ e R₅ considerados juntos com os carbonos aos quais eles estão ligados formam um anel carbocíclico alifático, de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído;

5 R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído e heterociclica opcionalmente substituído;

10 R₇ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído, R₈O- e R₁₄-NH-;

15 R_{7a} é escolhido de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído, e R₁₄-NH-;

20 R_{7b} é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroarylila opcionalmente substituído;

R₈ é escolhido de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroarylila opcionalmente substituído; e

25 R₁₄ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroarylila opcionalmente substituído;

(A Formula I incluindo estereoisômeros únicos e misturas de estereoisômeros),

um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I;

um solvato farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I; ou

5 um solvato farmaceuticamente aceitável de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I.

Em um aspecto, a invenção diz respeito aos métodos para tratar doenças proliferativas celulares e outros distúrbios que possam ser tratados pela inibição da KSP pela administração de uma quantidade 10 terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I; um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula L; solvato farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I; ou um solvato farmaceuticamente aceitável de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I. Tais doenças e distúrbios incluem câncer, hiperplasia, 15 restenose, hipertrofia cardíaca, distúrbios imunes, distúrbios fúngicos e inflamação.

Em um outro aspecto, a invenção diz respeito a compostos úteis na inibição da cinesina KSP. Os compostos têm as estruturas mostradas acima na Fórmula I; um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da 20 Fórmula I; um solvato farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I; ou um solvato farmaceuticamente aceitável de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I. A invenção também diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem: uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I; um sal 25 farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I; um solvato farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I; ou um solvato farmaceuticamente aceitável de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I; e uma ou mais excipientes farmacêuticos. Em um outro aspecto, a composição ainda compreende um agente quimioterapêutico

outro que não um composto da presente invenção.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece métodos de triar quanto a compostos que ligar-se-ão a uma cinesina KSP, por exemplo compostos que deslocarão ou competirão com a ligação de um composto da invenção. Os métodos compreendem combinar um composto rotulado da invenção, uma cinesina KSP e pelo menos um agente candidato e determinar a ligação do agente candidato à cinesina KSP.

Em um outro aspecto, a invenção fornece métodos de triar quanto a moduladores da atividade de cinesina KSP. Os métodos compreendem combinar um composto da invenção, uma cinesina KSP e pelo menos um agente candidato e determinar o efeito do agente candidato sobre a atividade da cinesina KSP.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Como usado no presente relatório descritivo, as seguintes palavras e frases são no geral intencionadas a terem os significados como apresentados abaixo, exceto até o grau em que o contexto em que eles são usados indique de outro modo. As seguintes abreviações e termos têm os significados indicados do começo ao fim:

20	Ac	= acetila
	BNB	= Ácido 4-bromometil-3-nitrobenzóico
	Boc	= t-butilóxi carbonila
	Bu	= butila
	c-	= ciclo
25	CBZ	= carbobenzóxi = benziloxicarbonila
	DBU	= diazaciclo [5,4,0] undec-7-eno
	DCM	= diclorometano = cloreto de metileno = CH_2Cl_2
	DCE	= dicloroetano
	DEAD	= azodicarboxilato de dietila

	DIC	=	diisopropilcarbodiimida
	DIEA	=	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	=	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	=	N,N-dimetilformamida
5	DMSO	=	sulfóxido de dimetila
	DVB	=	1,4-divinilbenzeno
	EEDQ	=	2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina
	Et	=	etila
	ETOH	=	etanol
10	Fmoc	=	9-fluorenilmethoxicarbonila
	GC	=	cromatografia a gás
	HATU	=	hexafluorofosfato de O-(7-azabeno- triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
	PPTS	=	p-toluenossulfonato de piridínio
15	Py	=	piridina
	PyBroP	=	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio
	rt	=	temperatura ambiente
	sat'd	=	saturado
	s-	=	secundário
20	t-	=	terciário
	TBDMS	=	t-butildimetilsilila
	TES	=	triethylsilila
	TFA	=	ácido trifluoroacético
	THF	=	tetraidrofurano
25	TMOF	=	ortoformiato de trimetila
	TMS	=	trimetilsilil tosil p-toluenossulfonila
	Trt	=	trifenilmetila

Alquila é intencionado a incluir estruturas de hidrocarboneto alifático lineares, ramificadas ou cíclicas e combinações destas, estruturas

estas que podem ser saturadas ou insaturadas. Alquila inferior refere-se aos grupos alquila de 1 a 5 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquila inferior incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, s- e t-butila e outros. Os grupos alquila preferidos 5 são aqueles de C₂₀ ou abaixo. Os grupos alquila mais preferidos são aqueles de C₁₃ ou abaixo. Cicloalquila é um subconjunto de alquila e inclui grupos de hidrocarboneto alifático cíclico de 3 a 13 átomos de carbono. Os exemplos de grupos cicloalquila incluem c-propila, c-butila, c-pentila, norbornila, adamantila e outros. Cicloalquil-alquila é um outro subconjunto de alquila e 10 refere-se à cicloalquila ligada à estrutura precursora através de um alquila não cíclico. Os exemplos de cicloalquil-alquila incluem cicloexilmetila, ciclopripilmetila, cicloexilpropila e outros. Neste pedido, alquila inclui resíduos de alcanila, alquenila e alquinila; é intencionado a incluir vinila, alila, isoprenila e outros. Quando um resíduo de alquila tendo um número 15 específico de carbonos é mencionado, todos os isômeros geométricos tendo aquele número de carbonos são intencionados a estarem abrangidos; assim, por exemplo, “butila” é intencionado incluir n-butila, sec-butila, isobutila e t-butila; “propila” inclui n-propila, isopropila e c-propila.

Alquileno, alquenileno e alquinileno são outros subconjuntos 20 de alquila, incluindo os mesmos resíduos como alquila, mas tendo dois pontos de ligação dentro de uma estrutura química. Os exemplos de alquileno incluem etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) e cicloexilpropileno (-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-). Do mesmo modo, os exemplos de alquenileno incluem etileno (CH=CH-), propenileno (-CH=CH-CH₂-) e cicloexilpropenileno (-CH=CHCH(C₆H₁₃)-). Os exemplos 25 de alquinileno incluem etinileno (-C=C-) e propinileno (-CH-CH-CH₂-).

Cicloalquenila é um subconjunto de alquila e inclui grupos de hidrocarboneto cíclico insaturado de 3 a 13 átomos de carbono. Os exemplos de grupos cicloalquenila incluem c-hexenila, c-pentenila e outros.

Alcóxi ou alcoxila referem-se a um grupo alquila, preferivelmente incluindo de 1 a 8 átomos de carbono, de uma configuração reta, ramificada ou cíclica ou uma combinação destas, ligada à estrutura precursora através de um oxigênio (isto é, o grupo alquil-O-). Os exemplos 5 incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, cicloexilóxi e outros. Alcóxi inferior refere-se aos grupos alcóxi contendo de um a quatro carbonos.

Acila refere-se aos grupos de 1 a 8 átomos de carbono de uma configuração reta, ramificada ou cíclica ou uma combinação destas, ligados à 10 estrutura precursora através de uma funcionalidade carbonila. Tais grupos podem ser saturados ou insaturados e alifáticos ou aromáticos. Um ou mais carbonos no resíduo de acila podem ser substituídos por oxigênio, nitrogênio (por exemplo, carboxamido) ou enxofre contanto que o ponto de ligação ao precursor permaneça no carbonila. Os exemplos incluem acetila, benzoila, 15 propionila, isobutirila, oxalila, t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila, morfolinilcarbonila e outros. Acila inferior refere-se aos grupos acila contendo de um a quatro carbonos.

Amino refere-se ao grupo-NH₂. O termo “amino substituído” refere-se ao grupo NHR ou NRR onde cada R é independentemente 20 selecionado do grupo: alquila opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, aminocarbonila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heterociclica opcionalmente substituído, acila, alcoxicarbonila, sulfanila, sulfinila e sulfonila, por exemplo, dietilamino, metilsulfonilamino, furanil-25 óxi-sulfonamino.

Aminocarbonila refere-se ao grupo -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a ou -NR^cCONR^bR^c, onde

R^a é um grupo alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído, arila, heteroarila, aril-alquila C₁-C₄ ou heteroaril-alquila C₁-C₄;

R^b é H ou grupo alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído, arila, heteroarila, aril-alquila C₁-C₄ ou heteroaril-alquila C₁-C₄; e

R^c é hidrogênio ou alquila C₁-C₄; e

onde cada grupo R^b opcionalmente substituído é

- 5 independentemente não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₄, arila, heteroarila, aril alquila C₁-C₄, heteroaril alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, -O alquila C₁-C₄, -O alquila C₁-C₄ fenila, alquila C₁-C₄-OH, -O-haloalquila C₁-C₄, halogênio, -OH, -NH₂, alquila C₁-C₄-NH₂, -N (alquila C₁-C₄) (alquila C₁-C₄), -NH (alquila C₁-C₄), -N (alquila C₁-C₄) (alquila C₁-C₄ fenila), -NH (alquila C₁-C₄ fenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para heteroarila), -CO₂H, -C(O)O alquila C₁-C₄, -CON (alquila C₁-C₄) (alquila C₁-C₄), -CONH (alquila C₁-C₄), -CONH₂, -NHC (O) (alquila C₁-C₄), -NHC (O) (fenila), -N (alquila C₁-C₄)C(O) (alquila C₁-C₄), -N (alquila C₁-C₄)C(O) (fenila), -C(O)alquila C₁-C₄, -C(O)fenila C₁-C₄, -C(O)haloalquila C₁-C₄, -OC(O)alquila C₁-C₄, -SO₂(alquila C₁-C₄), -SO₂(fenila), -SO₂(haloalquila C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH (alquila C₁-C₄), -SO₂NH (fenila), NHSO₂ (alquila C₁-C₄), -NHSO₂ (fenila) e -NHSO₂ (haloalquila C₁-C₄).

Antimitótico refere-se a um medicamento para inibir ou impedir a mitose, por exemplo, fazendo com que a metáfase pare. Alguns medicamentos antitumor bloqueiam a proliferação e são considerados antimitóticos.

Arila e heteroarila significam um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros contendo 0 ou de 1 a 4 heteroátomos, respectivamente, selecionados de O, N ou S; um sistema de anel aromático ou heteroaromático de 9 ou 10 membros bicíclico contendo 0 ou de 1 a 4 (ou mais) heteroátomos, respectivamente, selecionados de O, N ou S; ou um sistema de anel aromático ou heteroaromático de 12 a 14 membros tricíclico contendo 0 ou de 1 a 4 (ou mais) heteroátomos, respectivamente, selecionados

de O, N ou S. Os anéis carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 membros incluem, por exemplo, fenila, naftila, indanila, tetralinila e fluorenila e os anéis heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 membros incluem, por exemplo, imidazolila, piridinila, indolila, tienila, benzopiranona, tiazolila, furanila, 5 benzimidazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, pirimidinila, pirazinila, tetrazolila e pirazolila.

Aralquila refere-se a um resíduo em que uma porção de arila é ligada à estrutura precursora via um resíduo de alquila. Os exemplos incluem benzila, fenantila, fenilvinila, fenilalila e outros. Heteroaralquila refere-se a um 10 resíduo em que uma porção heteroarila está ligada à estrutura precursora por intermédio de um resíduo de alquila. Os exemplos incluem furanilmetila, piridinilmetila, pirimidiniletila e outros.

Aralcóxi refere-se ao grupo O-aralquila. Similarmente, heteroaralcóxi refere-se ao grupo O-heteroaralquila; arilóxi refere-se ao grupo -O-arila; acilóxi refere-se ao grupo O-acila; heteroarilóxi refere-se ao grupo -O-hetroarila; e heterociclolóxi refere-se ao grupo O-heterociclila (isto é, aralquila, heteroaralquila, arila, acila, heterociclila ou heteroarila são ligados à estrutura precursora através de um oxigênio).

Carboxialquila refere-se ao grupo alquila-COOH.

Carboxamido refere-se ao grupo CONR^bR^c, onde

R^b é H ou grupo alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído, arila, heteroarila, aril alquila C₁-C₄ ou heteroaril alquila C₁-C₄; e

R^c é hidrogênio ou alquila C₁-C₄; e

onde cada grupo R^b opcionalmente substituído é independentemente não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₄, arila, heteroarila, aril alquila C₁-C₄, heteroaril alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, -O alquila C₁-C₄, -O alquila C₁-C₄ fenila, alquila C₁-C₄-OH, -O-haloalquila C₁-C₄, halogênio, -OH, -NH₂, alquila C₁-C₄-NH₂, -N (alquila C₁-C₄) (alquila C₁-C₄)

C_4), -NH (alquila C_1-C_4), -N (alquila C_1-C_4) (alquila C_1-C_4 fenila), -NH (alquila C_1-C_4 fenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para heteroarila), $-CO_2H$, $-C(O)O$ alquila C_1-C_4 , CON (alquila C_1-C_4) (alquila C_1-C_4), -CONH (alquila C_1-C_4), -CONH₂, -NHC (O) (alquila C_1-C_4), -NHC (O)-
5 (fenila), -N (alquila C_1-C_4)C(O) (alquila C_1-C_4), -N (alquila C_1-C_4)C(O)- (fenila), -C(O)alquila C_1-C_4 , -C(O)fenila C_1-C_4 , -C(O) haloalquila C_1-C_4 , -OC(O)alquila C_1-C_4 , -SO₂(alquila C_1-C_4), -SO₂(fenila), -SO₂(haloalquila C_1-C_4), -SO₂NH₂, -SO₂NH (alquila C_1-C_4), -SO₂NH (fenila), -NHSO₂ (alquila C_1-C_4), -NHSO₂(fenila), e -NHSO₂(haloalquila C_1-C_4). Carboxamido é intencionado a incluir carbamoíla; alquila inferior carbamoíla;
10 benzilcarbamóila; fenilcarbamóila; metoximetil-carbamóila; e outros.

Halogênio ou halo refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo. Flúor, cloro e bromo são preferidos. Dialoarila, dialoalquila, trialoarila etc. referem-se a arila e alquila substituídos com a pluralidade designada de halogênios (aqui, 2, 2 e 3, respectivamente), mas não necessariamente uma pluralidade do mesmo halogênio; assim 4-cloro-3-fluorofenila está dentro do escopo de dialoarila.

Heterociclila significa um resíduo de cicloalquila ou arila em que de um a quatro dos carbonos são substituídos por um heteroátomo tal como oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Os exemplos de heterociclos que caem dentro do escopo da invenção incluem azetidinila, imidazolinila, pirrolidinila, pirazolila, pirrolila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, tetraidroisoquinolinila, benzofuranila, benzodioxanila, benzodioxila (comumente aludido como metilenodioxifenila, quando ocorre como um substituinte), tetrazolila, morfolinila, tiazolila, piridinila, piridazinila, piperidinila, pirimidinila, tienila, furanila, oxazolila, oxazolinila, isoxazolila, dioxanila, tetraidrofuranoíla e outros. “N-heterociclila” refere-se a um heterociclo contendo nitrogênio. O termo heterociclila abrange heteroarila, que é um subconjunto de heterociclila. Os exemplos de resíduos de N-

heterociclila incluem azetidinila, 4-morfolinila, 4-tiomorfolinila, 1-piperidinila, 1-pirrolidinila, 3-tiazolidinila, piperazinila e 4-(3,4-diidrobenzoxazinila). Os exemplos de heterociclila substituído incluem 4-metil-1-piperazinila e 4-benzil-1-piperidinila.

5 Um grupo ou átomo de partida é qualquer grupo ou átomo que, sob as condições de reação, clivar-se-ão a partir do material de partida, promovendo assim a reação em um sítio especificado. Os exemplos adequados de tais grupos a menos que de outro modo especificado são átomos de halogênio, grupos mesilóxi, p-nitrobenzensulfonilóxi e tosilóxi.

10 Opcional ou opcionalmente significa que o evento ou circunstância subsequentemente descritos podem ocorrer ou não e que a descrição inclui exemplos onde o dito evento ou circunstâncias ocorrem e exemplos em que os mesmos não ocorrem. Por exemplo, “alquila opcionalmente substituído” inclui “alquila” e “alquila substituído” como aqui definido. Será entendido por aqueles habilitados na técnica com respeito a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes que tais grupos não são intencionados a introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que não sejam estericamente práticos e/ou sinteticamente não praticável e/ou inherentemente instável.

15 20 Alcóxi substituído refere-se ao alcóxi em que o constituinte alquila é substituído (isto é, -O-(alquila substituído)). Um grupo alcóxi substituído adequado é o “polialcóxi” ou -O-(alquíleno opcionalmente substituído)-(alcóxi opcionalmente substituído) e inclui grupos tais como -OCH₂CH₂OCH₃ e resíduos de ésteres glicólicos tais como polietíleno glicol e -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, onde x é um número inteiro de cerca de 2 a 20, preferivelmente de cerca de 2 a 10 e mais preferivelmente de cerca de 2 a 5. Um outro grupo alcóxi substituído adequado é o hidroxialcóxi ou -OCH₂(CH₂)_yOH, onde y é um número inteiro de cerca de 1 a 10, preferivelmente de cerca de 1 a 4.

Alquila, arila e heteroarila substituídos referem-se respectivamente a alquila, arila e heteroarila em que um ou mais (até cerca de 5, preferivelmente até cerca de 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente selecionado do grupo: -R^a, -OR^b, -O(alquila C₁-C₂)O- (como um substituinte de arila), -SR^b, guanidina, guanidina em que um ou mais dos hidrogênios da guanidina são substituídos com um grupo alquila inferior, -NR^bR^c, halogênio, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, 10 -SO₂NR^bR^c e -NR^cSO₂R^a,

onde R^a é um grupo alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído, arila, heteroarila, aril alquila C₁-C₄ ou heteroaril alquila C₁-C₄,

R^b é H ou grupo alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído, arila, heteroarila, aril alquila C₁-C₄ ou heteroaril alquila C₁-C₄;

15 R^c é hidrogênio ou alquila C₁-C₄;

onde cada grupo R^a e grupo R^b opcionalmente substituídos são independentemente não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₄, arila, heteroarila, aril alquila C₁-C₄, heteroaril alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, 20 -Oalquila C₁-C₄, -Oalquila C₁-C₄ fenila, alquila C₁-C₄-OH, -Ohaloalquila C₁-C₄, halogênio, -OH, -NH₂, alquila C₁-C₄-NH₂, -N (alquila C₁-C₄)-(alquila C₁-C₄), -NH (alquila C₁-C₄), -N (alquila C₁-C₄) (alquila C₁-C₄ fenila), -NH (alquila C₁-C₄ fenila), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para heteroarila), -CO₂H, -C(O)Oalquila C₁-C₄, -CON (alquila C₁-C₄)-(alquila C₁-C₄), -CONH (alquila C₁-C₄), -CONH₂, -NHC (O) (alquila C₁-C₄), -NHC (O) (fenila), -N (alquila C₁-C₄)C(O) (alquila C₁-C₄), -N (alquila C₁-C₄)C(O) (fenila), -C(O)alquila C₁-C₄, -C(O)fenila C₁-C₄, -C(O)halo alquila C₁-C₄, 25 -OC(O)alquila C₁-C₄, -SO₂(alquila C₁-C₄), -SO₂(fenila), -SO₂(haloalquila C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH (alquila C₁-C₄), -SO₂NH-(fenila), NHSO₂(alquila C₁-C₄),

C₄), -NHSO₂(fenila) e -NHSO₂(haloalquila C₁-C₄).

Sulfanila refere-se aos grupos: -S-(alquila opcionalmente substituído), -S-(arila opcionalmente substituído), -S-(heteroarila opcionalmente substituído) e -S-(heterociclila opcionalmente substituído).

5 Sulfinila refere-se aos grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquila opcionalmente substituído), -S(O)-(arila opcionalmente substituído), -S(O)-(heteroarila opcionalmente substituído), -S(O)-(heterociclila opcionalmente substituído) e -S(O)-(amino opcionalmente substituído).

Sulfonila refere-se aos grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂) (alquila opcionalmente substituído), -S(O₂)-(arila opcionalmente substituído), -S(O₂)-(heteroarila opcionalmente substituído), -S(O₂)-(heterociclila opcionalmente substituído), -S(O₂)-(alcóxi opcionalmente substituído), -S(O₂)-(arilóxi opcionalmente substituído), -S(O₂)-(heteroarilóxi opcionalmente substituído), -S(O₂)-(heterociclilóxi opcionalmente substituído) e -S(O₂)-(amino opcionalmente substituído).

10 Sais farmaceuticamente aceitáveis referem-se àqueles sais que retêm a eficácia biológica do composto livre e que não são biologicamente indesejáveis ou inadequados para o uso farmacêutico, formados com um ácido ou base adequados e incluem os sais de adição de ácido e os sais de 15 adição de base farmaceuticamente aceitáveis.

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros e aqueles derivados de ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido 20 propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malélico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzólico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e outros.

Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis

incluem aqueles derivados de bases inorgânicas tais como sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e outros. As formas de realização particulares são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Os sais de adição de base também incluem 5 aqueles derivados de bases orgânicas não tóxicas farmaceuticamente aceitáveis, incluindo os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas as aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina e etanolamina.

10 Grupo de proteção tem o significado convencionalmente associado com ele na síntese orgânica, isto é um grupo que seletivamente bloqueia um ou mais sítios reativos em um composto multifuncional tal que uma reação química possa ser realizada seletivamente em um outro sítio reativo não protegido e tal que o grupo possa ser facilmente removido depois 15 que a reação seletiva estiver completa. Uma variedade de grupos de proteção são divulgados, por exemplo, em T. H. Greene e P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Terceira Edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999), que é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Por exemplo, uma forma protegida de hidróxi é onde pelo menos um dos grupos hidroxila presentes em um composto é protegido com um grupo de proteção 20 de hidróxi. Do mesmo modo, aminas e outros grupos reativos podem ser similarmente protegidos.

25 Solvato refere-se ao composto formado pela interação de um solvente e um composto da Fórmula I ou sal deste. Os solvatos adequados dos compostos da Fórmula I ou um sal deste são solvatos farmaceuticamente aceitáveis incluindo hidratos.

Muito dos compostos aqui descritos contêm um ou mais centros assimétricos (por exemplo o carbono ao qual R₂ e R_{2'} estão ligados onde R₂ difere de R_{2'}) e assim podem dar origem aos enantiômeros,

diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)-. A presente invenção é intencionada a incluir todos de tais isômeros possíveis, incluindo misturas racêmicas, formas oticamente puras e misturas intermediárias. Os 5 isômeros (R)- e (S)- oticamente ativos podem ser preparados usando *synthons* quirais e reagentes quirais ou resolvidos usando técnicas convencionais. Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica e a menos que de outro modo especificado, é intencionado que os compostos incluam tanto os isômeros 10 geométricos E quanto os Z. Do mesmo modo, todas as formas tautoméricas e isômeros rotacionais também são intencionados a estar incluídos.

Quando desejado, os isômeros R e S podem ser resolvidos pelos métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, por exemplo pela formação de sais ou complexos diastereoisoméricos que possam ser 15 separados, por exemplo, pela cristalização; por intermédio da formação de derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, pela cristalização, cromatografia a gás-líquida ou líquida; a reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico do enantiômero por exemplo oxidação ou redução enzimáticas, seguido pela separação dos enantiômeros 20 modificados ou não modificados; ou cromatografia a gás-líquida ou líquida em um ambiente quiral, por exemplo em um suporte quiral, tal como sílica com um ligando quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Será avaliado que onde o enantiômero desejado é convertido em uma outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, 25 uma etapa adicional pode ser requerida para liberar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, o enantiômero específico pode ser sintetizado pela síntese assimétrica usando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes oticamente ativos ou pela conversão de um enantiômero no outro pela transformação assimétrica.

Compostos da Presente Invenção

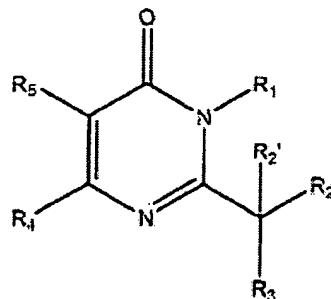
A presente invenção está direcionada a uma classe de novos compostos, que podem ser descritos como derivados de pirimidinona, que são inibidores de uma ou mais cinesinas mitóticas. Pela inibição das cinesinas mitóticas, mas não de outras cinesinas (por exemplo, as cinesinas de transporte), a inibição específica da proliferação celular é realizada. Embora não intencionado a estar ligado por qualquer teoria, a presente invenção tira proveito da descoberta de que a perturbação da função da cinesina mitótica causa a má formação ou disfunção dos fusos mitóticos, freqüentemente resultando na parada do ciclo celular e na morte da célula. De acordo com uma forma de realização da invenção, os compostos aqui descritos inibem a cinesina mitótica, KSP, particularmente a KSP humana. Em uma outra forma de realização os compostos inibem a cinesina mitótica, KSP, assim como modulam uma ou mais das cinesinas mitóticas humanas selecionadas do grupo que consiste de HSET (ver, a Patente U. S. Nº 6.361.993, que é aqui incorporada por referência); MCAK (ver, a Patente U. S. Nº 6.331.424, que é aqui incorporada por referência); CENP-E (ver, a Publicação PCT Nº WO 99/13061, que é aqui incorporada por referência); Kif4 (ver, a Patente U. S. Nº 6.440.684, que é aqui incorporada por referência); MKLP1 (ver, a Patente U. S. Nº 6.448.025, que é aqui incorporada por referência); Kif15 (ver, a Patente U. S. Nº 6.355.466, que é aqui incorporada por referência); Kid (ver, a Patente U. S. Nº 6.387.644, que é aqui incorporada por referência); Mpp1, CMKrp, KinI-3 (ver, a Patente U. S. Nº 6.461.855, que é aqui incorporada por referência); Kip3a (ver, a Publicação PCT Nº WO 01/96593, que é aqui incorporada por referência); Kip3d (ver, a Patente U. S. Nº 6.492.151, que é aqui incorporada por referência); e RabK6.

Os métodos de inibir uma cinesina mitótica compreendem contatar um inibidor da invenção com uma cinesina, particularmente uma cinesina humana, mais particularmente, a KSP humana ou fragmentos e

variantes desta. A inibição pode ser da atividade de hidrólise de ATP da cinesina KSP e/ou da atividade de formação do fuso mitótico, tal que os fusos mitóticos sejam rompidos. Os fusos meióticos também podem ser rompidos.

A presente invenção fornece inibidores de cinesinas mitóticas, 5 em particular a KSP e especialmente a KSP humana, para o tratamento de distúrbios associados com a proliferação celular. Os compostos, composições e métodos aqui descritos podem diferir em sua seletividade e são usados para tratar doenças de proliferação celular, incluindo, mas não limitadas ao câncer, hiperplasias, restenose, hipertrofia cardíaca, distúrbios imunes, distúrbios 10 fúngicos e inflamação.

Consequentemente, a presente invenção diz respeito aos métodos que utilizam os compostos representados pela Fórmula I:



Fórmula I

em que:

15 R_1 é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído;

20 R_2 e R_2' são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído; ou R_2 e R_2' considerados juntos formam um anel de 3 a 7 membros opcionalmente substituído;

R_3 é selecionado do grupo que consiste de imidazolila

opcionalmente substituído, imidazolinila opcionalmente substituído, -NHR₆; -N(R₆) (COR₇); -N(R₆) (SO₂R_{7a}); e -N(R₆) (CH₂R_{7b});

R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído e heterociclila opcionalmente substituído;

R₇ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, R₈O- e R₁₄-NH-;

R_{7a} é escolhido de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, e R₁₄-NH-;

R_{7b} é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído;

R₈ é escolhido de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído;

R₁₄ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído; e

R₄ e R₅ são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, halogênio, hidroxila, nitro, ciano, dialquilamino, alquilsulfonila, alquilsulfonamido, alquilsulfanila, carboxialquila, carboxamido,

aminocarbonila, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituído; ou R₄ e R₅ considerados juntos com os carbonos aos quais eles estão ligados formam um anel carbocíclico alifático, de 5, 6 ou

5 7 membros opcionalmente substituído;

 incluindo estereoisômeros únicos e misturas de estereoisômeros,

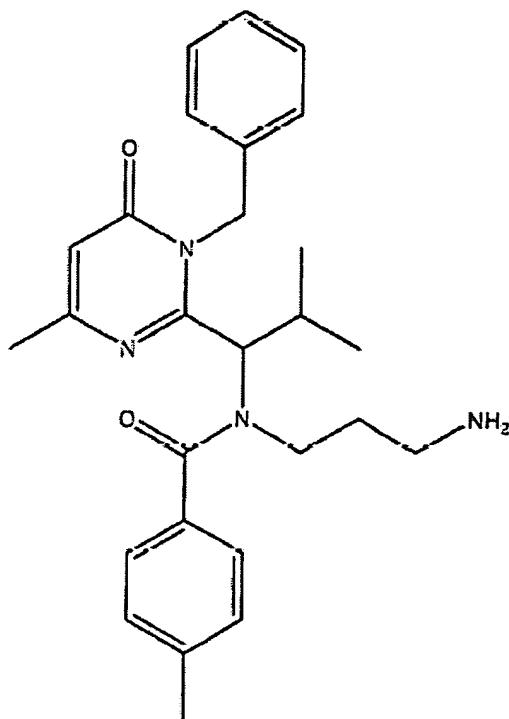
 um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I;

10 um solvato farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I;

 ou um solvato farmaceuticamente aceitável de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I. Em uma forma de realização particular, o centro estereogênico ao qual R₂ e R_{2'} são ligados é da configuração R.

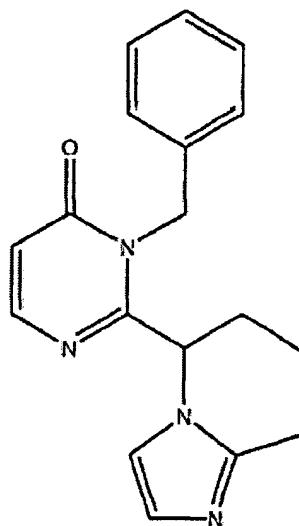
Nomenclatura

Os compostos da Fórmula I podem ser nomeados e numerados na maneira (por exemplo, usando AutoNom versão 2.1 em ISIS-DRAW ou ChemDraw) descrita abaixo. Por exemplo, o composto:



isto é, o composto de acordo com Fórmula I onde R₁ é benzila,
 R₂ é propila (ou i-propila), R_{2'} é hidrogênio; R₃ é -N(R₆) (COR₇); R₄ é metila;
 R₅ é hidrogênio; R₆ é aminopropila; e R₇ é p-tolila podem ser denominado N-
 (3-amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-
 5 metil-propil]-4-metil-benzamida.

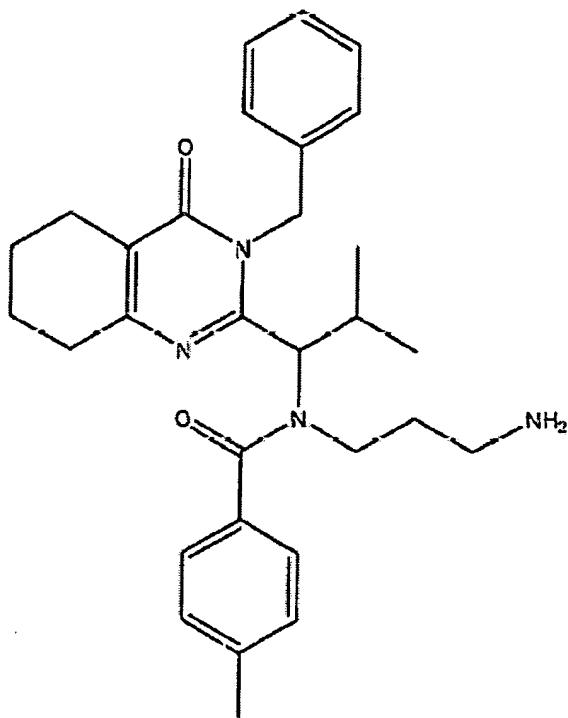
Do mesmo modo, o composto



isto é, o composto de acordo com Fórmula I onde R₁ é benzila,
 R₂ é etila, R_{2'} é hidrogênio; R₃ é imidazolila substituído; e R₄ e R₅ são
 hidrogênio pode ser denominado 3-benzil-2-[1-(2-metil-imidazol-1-il)-

propil]-3H-pirimidin-4-ona.

O composto



isto é, o composto de acordo com Fórmula I onde R₁ é benzila, R₂ é i-propila, R₃ é hidrogênio; R₄ é -N(R₆) (COR₇); R₆ é aminopropila; R₇ é p-tolila; e R₄ e R₅ juntos com os carbonos aos quais eles estão ligados, formam um anel carbocíclico de 6 membros pode ser denominado N-(3-amino-propil)-N-[1-(3-benzil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-quinazolin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida.

Parâmetros de Reação Sintética

Os compostos da Fórmula I podem ser preparados seguindo-se os procedimentos descritos com referência aos Esquemas de Reação abaixo.

A menos que de outro modo especificado, os termos “solvente”, “solvente orgânico inerte” ou “solvente inerte” significam um solvente inerte sob as condições da reação que é descrita em conjunção com ele [incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetraidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), clorofórmio, cloreto de metíleno (ou diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina e outros]. A menos que

especificado ao contrário, os solventes usados nas reações da presente invenção são solventes orgânicos inertes.

O termo "q.s." significa adicionar uma quantidade suficiente para se obter uma função estabelecida, por exemplo, para levar uma solução ao volume desejado (isto é, 100 %).

No geral, os ésteres de ácidos carboxílicos podem ser preparados pelos procedimentos de esterificação convencionais, por exemplo os ésteres alquílicos podem ser preparados tratando-se o ácido carboxílico requerido com o alanol apropriado, no geral sob condições ácidas. Do mesmo modo, as amidas podem ser preparadas usando procedimentos de amidação convencionais, por exemplo as amidas podem ser preparadas tratando-se um ácido carboxílico ativado com a amina apropriada. Alternativamente, um éster de alquila inferior tal como um éster metílico do ácido pode ser tratado com uma amina para fornecer a amida requerida, opcionalmente na presença de trimetilalumínio seguindo o procedimento descrito em Tetrahedron Lett. 48, 4171 a 4173, (1977). Os grupos carboxila podem ser protegidos como ésteres alquílicos, por exemplo ésteres metílicos, estes que podem ser preparados e removidos usando procedimentos convencionais, um método conveniente para converter carbometóxi a carboxila é usar hidróxido de lítio aquoso.

Os sais e solvatos dos compostos aqui mencionados como requerido podem ser produzidos pelos métodos convencionais na técnica. Por exemplo, se um composto da invenção é um ácido, um sal de adição de base desejado pode ser preparado pelo tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária ou terciária); um hidróxido de metal alcalino ou de metal alcalino terroso; ou coisa parecida. Os exemplos ilustrativos de sais adequados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos tais como glicina e arginina; amônia; aminas primárias, secundárias e terciárias; tais como etilenodiamina e aminas

cíclicas, tais como cicloexilamina, piperidina, morfolina e piperazina; assim como sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

Se um composto é uma base, um sal de adição de ácido desejado pode ser preparado por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros ou com um ácido orgânico, tal como ácido acético, ácido malélico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glicurônico ou ácido galacturônico, ácido alfa-hidróxi, tal como ácido cítrico ou ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico, ácido aromático, tal como ácido benzóico ou ácido cinâmico, ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico ou coisa parecida.

A isolação e purificação dos compostos e intermediários aqui descritos podem ser efetuadas, se desejado, por qualquer procedimento de separação ou purificação adequados tais como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina ou cromatografia de camada espessa ou uma combinação destes procedimentos. As ilustrações específicas de procedimentos de separação e isolação adequados podem ser tidas por referência aos exemplos abaixo. Entretanto, outros procedimentos de separação e isolação equivalentes, naturalmente, também podem ser usados.

25 Síntese dos compostos da Fórmula I

Os compostos da Fórmula I podem ser preparados seguindo-se os procedimentos com referência aos Esquemas de Reação abaixo.

Descrição Resumida dos Esquemas de Reação

O Esquema de Reação 1 ilustra a síntese de compostos da

Fórmula I em que R₃ é -N(R₆) (COR₇).

O Esquema de Reação 2 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 205 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

5 O Esquema de Reação 3 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é -N(R₆) (SO₂R_{7a}).

O Esquema de Reação 4 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é -N(R₆) (CH₂R_{7b}).

10 O Esquema de Reação 5 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é imidazolila opcionalmente substituído.

O Esquema de Reação 6 ilustra uma síntese alternativa de compostos da Fórmula I em que R₃ é imidazolila opcionalmente substituído.

O Esquema de Reação 7 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é imidazolinila opcionalmente substituído.

15 O Esquema de Reação 8 ilustra uma síntese alternativa de compostos da Fórmula I em que R₃ é imidazolinila opcionalmente substituído.

O Esquema de Reação 9 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 907 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

20 O Esquema de Reação 10 ilustra uma síntese alternativa de compostos da Fórmula 907 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

25 O Esquema de Reação 11 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 1103 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

O Esquema de Reação 12 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 1203 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

O Esquema de Reação 13 ilustra uma síntese de compostos da

Fórmula I em que R₄ é -(CO)NH₂ ou -CN.

O Esquema de Reação 14 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 1405 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

5 O Esquema de Reação 15 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 1505 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

10 O Esquema de Reação 16 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 1605 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

O Esquema de Reação 17 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₅ é bromo ou fenila.

O Esquema de Reação 18 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₅ é -CN ou -(CH₂)NH(CO)CH₃.

15 O Esquema de Reação 19 ilustra a síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é -N(R₆) (COR₇) e R₇ é -OR₉.

O Esquema de Reação 20 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é -N(R₆) (COR₇) e R₇ é -NHR₁₄.

20 O Esquema de Reação 21 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 2103 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

O Esquema de Reação 22 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 2205 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

25 O Esquema de Reação 23 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula 2305 que são úteis como intermediários na síntese de compostos da Fórmula I.

O Esquema de Reação 24 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é -N(R₆) (COR₇).

O Esquema de Reação 25 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₃ é -N(R₆) (COR₇).

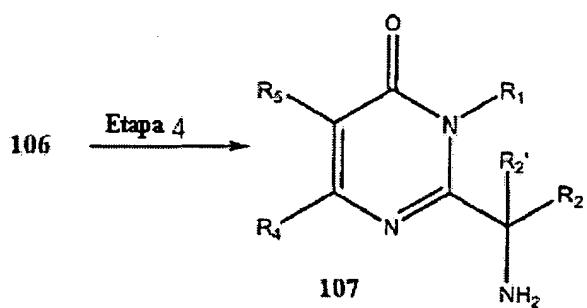
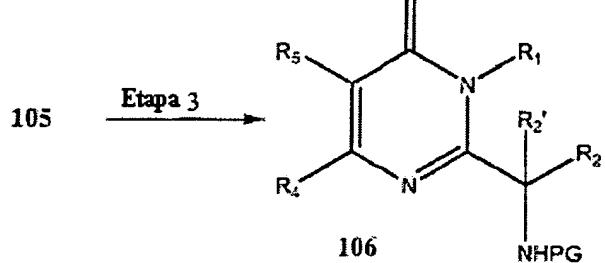
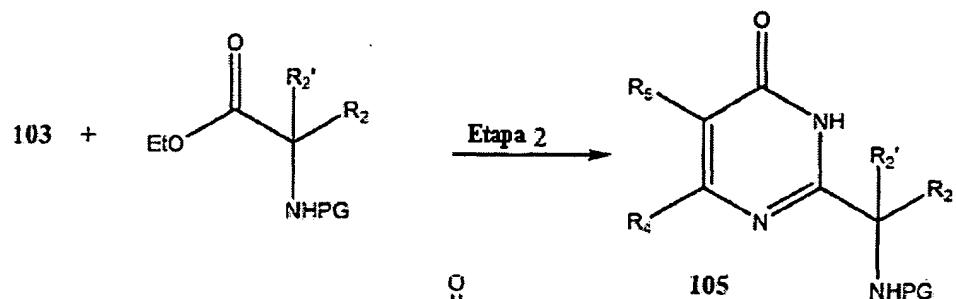
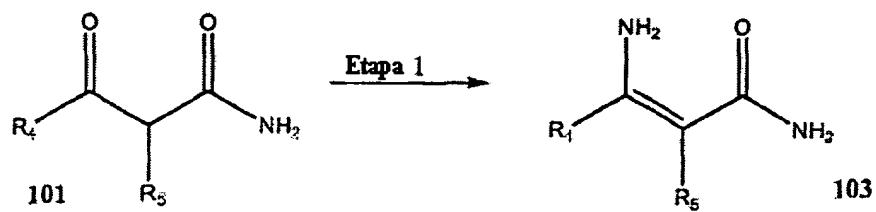
O Esquema de Reação 26 ilustra uma síntese alternativa de compostos da Fórmula I em que R₃ é imidazolinila opcionalmente substituído.

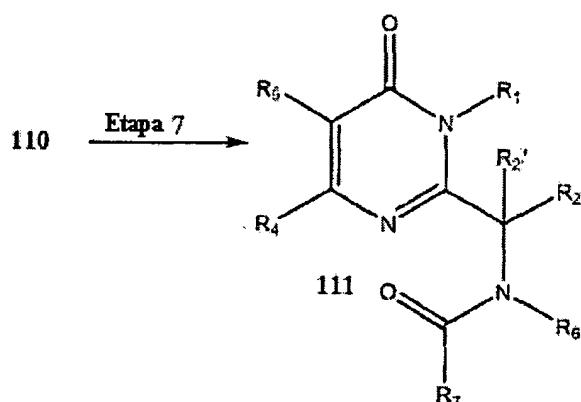
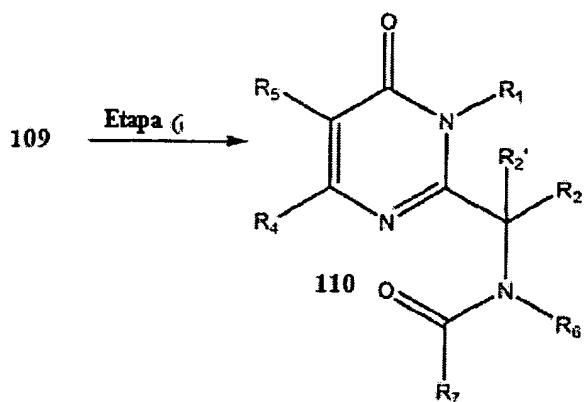
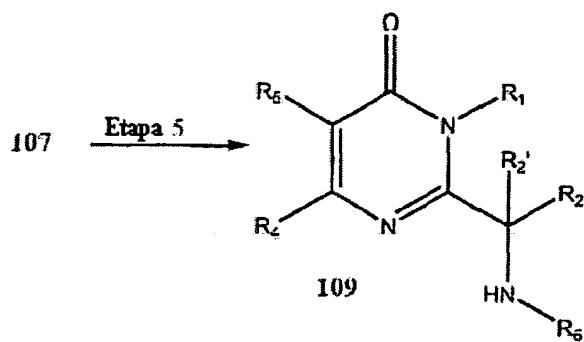
5 O Esquema de Reação 27 ilustra uma síntese alternativa de composto da Fórmula I em que R₃ é imidazolila opcionalmente substituído.

O Esquema de Reação 28 ilustra uma síntese de compostos da Fórmula I em que R₅ é um grupo amino opcionalmente substituído.

Materiais de Partida

10 As β-ceto amidas opcionalmente substituídas da Fórmula 101 e os outros reagentes são comercialmente disponíveis, por exemplo, da Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI ou podem ser facilmente preparados por aqueles habilitados na técnica usando a metodologia sintética comumente utilizada. Esquema de Reação 1





Preparação da Fórmula 103

Referindo-se ao Esquema de Reação 1, Etapa 1, uma mistura de uma acetoacetamida opcionalmente substituída (o composto da Fórmula 101) ou um éster de acetoacetato em um solvente orgânico inerte (tal como 5 xilenos) é adicionada a um frasco equipado com um condensador de refluxo de gelo seco. A mistura resultante é aquecida ao refluxo e purgada continuamente com amônia gasosa durante cerca de 3 horas e depois esfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A β -aminocrotonamida opcionalmente

substituída (o composto da Fórmula 103) é isolada e purificada.

Preparação da Fórmula 105

Referindo-se ao Esquema de Reação 1, Etapa 2, etóxido de sódio recém gerado é adicionado a uma mistura de um composto da Fórmula 103 e um leve excesso (preferivelmente de cerca de 1,1 equivalentes) de um éster de alfa aminoácido adequadamente protegido (um composto da Fórmula 104, preferivelmente em que o grupo de proteção, PG, é Boc) em etanol. A solução resultante é aquecida ao refluxo durante várias horas. O produto, uma pirimidinona da Fórmula 105 é isolada e purificada.

10 Preparação da Fórmula 106

Referindo-se ao Esquema de Reação 1, Etapa 3, a uma solução de uma pirimidinona da Fórmula 105 em um solvente polar, aprótico tal como dioxano é adicionado um excesso (preferivelmente de cerca de 1,2 equivalentes) de hidreto de lítio, enquanto se mantém a temperatura ambiente. A suspensão resultante é agitada durante cerca de 15 minutos, seguida pela adição de um leve excesso (preferivelmente de cerca de 1,1 equivalentes) de um composto tendo a estrutura R₁-X em que X é um grupo de partida, preferivelmente um tosilato e R₁ é como definido acima. A mistura de reação é aquecida ao refluxo durante cerca de 20 a 24 horas. O produto, uma pirimidinona da Fórmula 106 é isolada e purificada.

20 Preparação da Fórmula 107

Referindo-se ao Esquema de Reação 1, Etapa 4, o grupo de proteção de amino de um composto da Fórmula 106 é removido. Por exemplo, a uma solução de uma pirimidinona da Fórmula 106 em que o grupo de proteção de amino, PG é Boc em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado ácido trifluoroacético, enquanto se mantém a temperatura em cerca de 0°C. A solução resultante é depois agitada na temperatura ambiente durante uma hora e concentrada a vácuo. O produto, um composto da Fórmula 107 é isolada e usada na etapa seguinte sem outra

purificação. Uma pessoa de habilidade na técnica facilmente avaliará que a remoção de outros grupos de proteção pode ser realizada usando condições conhecidas na técnica. Ver, por exemplo, Greene, *et al.* supra.

Preparação da Fórmula 109

5 Referindo-se ao Esquema de Reação 1, Etapa 5, a uma solução de uma pirimidinona da Fórmula 107 é adicionado sucessivamente um leve excesso (preferivelmente de cerca de 1,2 equivalentes) de um aldeído que compreenda R₆· (isto é, um composto tendo a Fórmula R₆·CHO onde R₆·CH₂- é equivalente a R₆ e R₆ é como descrito acima ou é um precursor protegido
10 para um tal substituinte, por exemplo, éster terc-butílico do ácido (3-oxo-propil)-carbâmico) e um agente redutor tal como triacetoxiboroidreto de sódio. A mistura resultante é agitada durante várias horas. O produto, uma pirimidinona da Fórmula 109 é isolada e purificada.

Preparação da Fórmula 110

15 Referindo-se ao Esquema de Reação 1, Etapa 6, a uma solução de uma pirimidinona da Fórmula 109 e uma base de amina tal como diisopropiletilamina em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado um cloreto de R₇ acila (tal como Cl-C(O)-R₇ onde R₇ é como descrito acima). A solução resultante é agitada sob nitrogênio na temperatura
20 ambiente durante várias horas. O produto, uma pirimidinona da Fórmula 110 é isolada e purificada.

Preparação da Fórmula 111

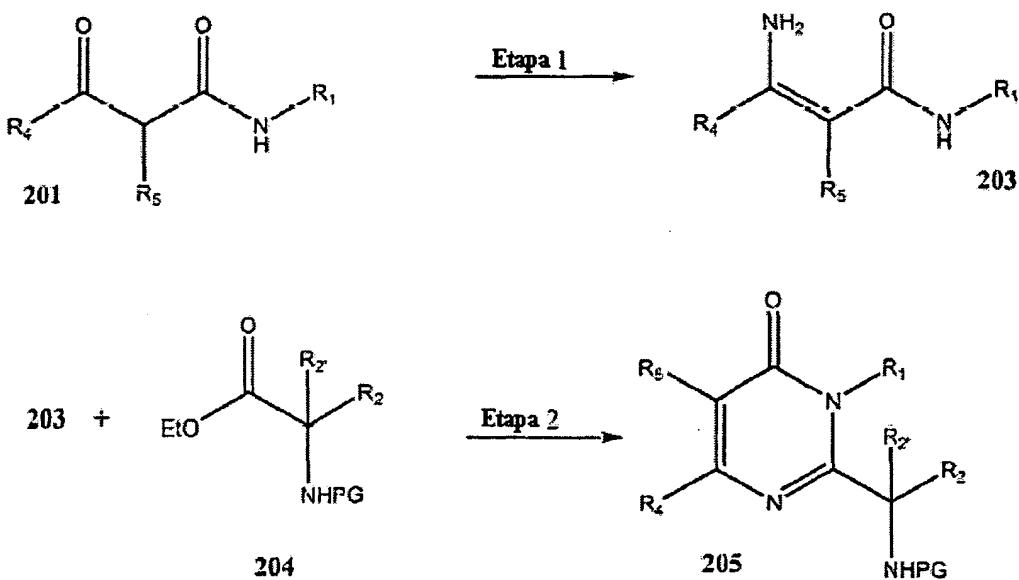
Opcionalmente, quaisquer grupos de proteção em um composto da Fórmula 110 são depois removidos. Por exemplo, se R₆
25 compreende uma amina protegida em que o grupo de proteção é um grupo Boc, depois referindo-se ao Esquema de Reação 1, Etapa 7, a uma solução de uma pirimidinona da Fórmula 110 em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado ácido trifluoroacético, enquanto se mantém a reação em torno da temperatura ambiente. A reação é monitorada, por

exemplo, pela TLC. Na conclusão, o produto, uma pirimidinona da Fórmula 111 é isolada e purificada.

Preparação de Compostos Oticamente Ativos da Fórmula 107

- Em certos compostos da invenção, uma configuração estéreo particular (tal como o isômero (R)) pode ser preferida no centro estereogênico ao qual R₂ está ligado. O composto oticamente ativo pode ser preparado pelos métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, uma amina da Fórmula 107 é dissolvida em um solvente orgânico inerte (tal como IPA) e aquecida a 60° C. Em um vaso separado, um agente de resolução (tal como ácido dibenzoil-D-tartárico) é dissolvido, preferivelmente no mesmo solvente quente e depois rapidamente adicionado (com agitação) à solução de amina quente. A mistura de reação é deixada cristalizar esfriando-se até a temperatura ambiente em 16 horas sob agitação contínua. O isômero desejado, por exemplo, o isômero (R) é isolado e purificado.
- Por causa da brevidade na descrição remanescente da síntese de compostos da Fórmula I, deve ser entendido que cada isômero único ou uma mistura de isômeros podem ser utilizados para dar o produto correspondente.

Esquema de Reação 2



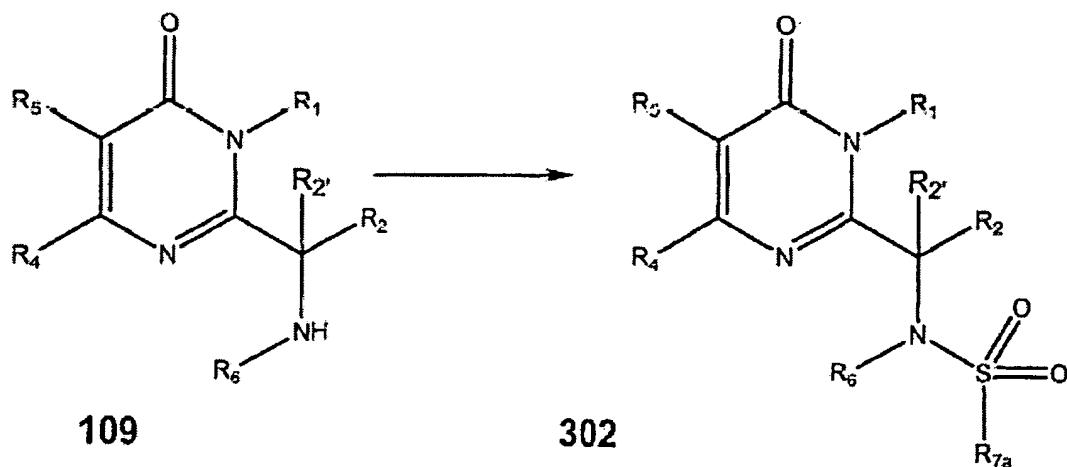
Preparação da Fórmula 203

Referindo-se ao Esquema de Reação 2, Etapa 1, uma mistura de uma beta-cetoamida opcionalmente substituída da Fórmula 201 em um solvente orgânico inerte (tal como xilenos) é adicionada a um frasco equipado com um condensador de refluxo de gelo seco. A mistura resultante é aquecida ao refluxo e purgada continuamente com amônia gasosa durante cerca de 5 horas e depois esfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O produto, um composto opcionalmente substituído da Fórmula 203 é isolado e usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Preparação da Fórmula 205

Referindo-se ao Esquema de Reação 2, Etapa 2, etóxido de sódio recém gerado é adicionado a uma mistura de um composto da Fórmula 203 e um leve excesso (preferivelmente de cerca de 1,1 equivalentes) de um éster de alfa aminoácido adequadamente protegido (um composto da Fórmula 204 e mais preferivelmente, um composto da Fórmula 204 em que PG é Boc) em etanol. A solução resultante é aquecida ao refluxo durante várias horas. O produto, uma pirimidinona da Fórmula 205 é isolada e purificada.

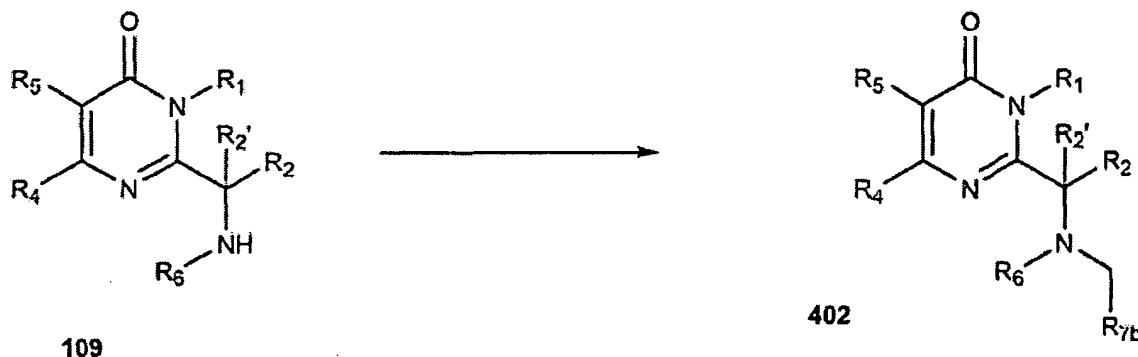
Esquema de Reação 3



Referindo-se ao Esquema de Reação 3, a uma solução de uma pirimidinona da Fórmula 109 e uma base de amina tal como

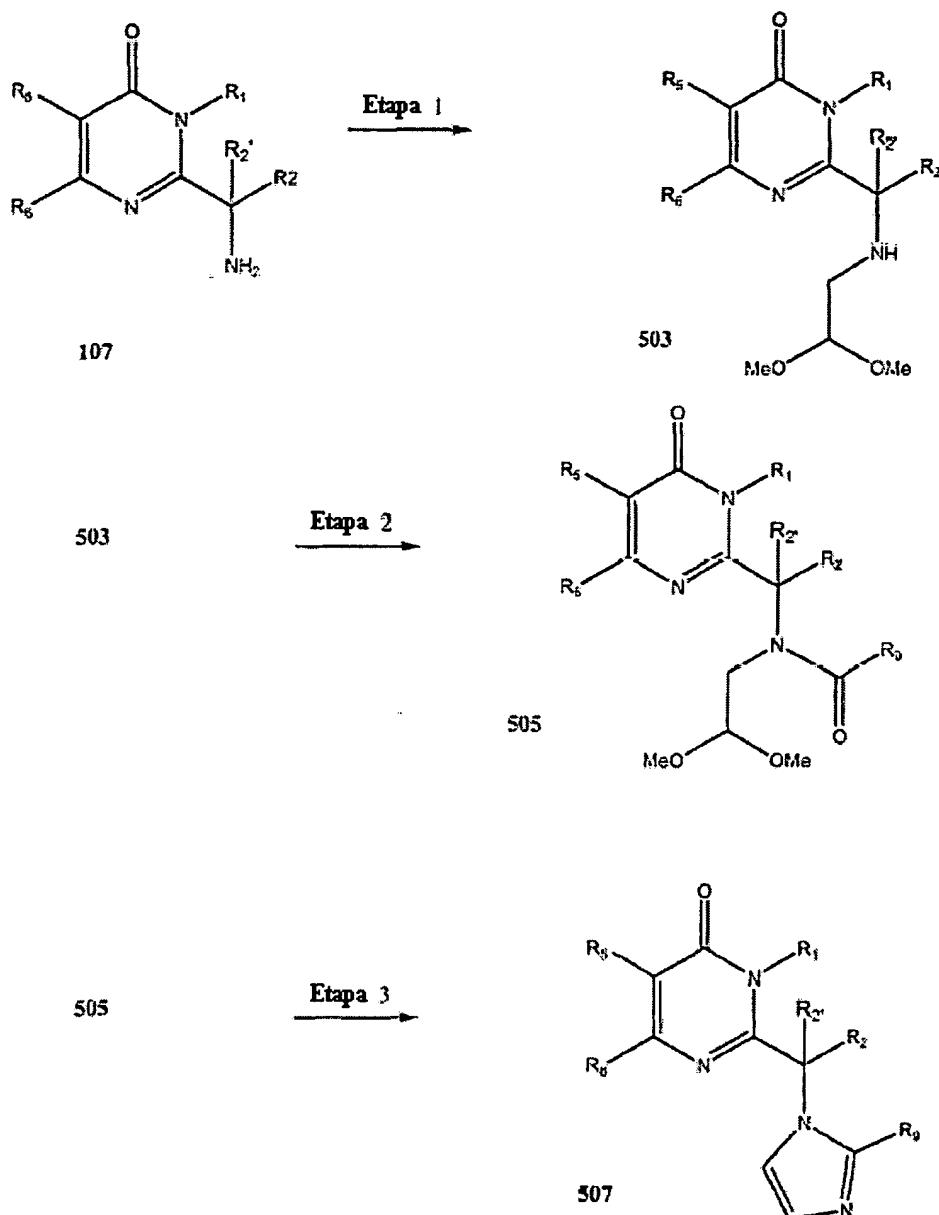
diisopropiletilamina em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado um composto tendo a Fórmula Cl-S(O)₂-R_{7a} ou O-(S(O)₂-R_{7a})₂ onde R_{7a} é como descrito acima. A solução resultante é agitada sob nitrogênio na temperatura ambiente durante várias horas. O produto, uma pirimidinona da Fórmula 302 é isolada e purificada.

Esquema de Reação 4



Referindo-se ao Esquema de Reação 4, a uma solução de uma pirimidinona da Fórmula 109 e uma base de amina tal como diisopropiletilamina em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado um composto tendo a Fórmula X-CH₂-R₇ onde R₇ é como descrito acima e X é um grupo de partida (preferivelmente um haleto). A solução resultante é agitada sob nitrogênio na temperatura ambiente ou com aquecimento durante várias horas. O produto, uma pirimidinona da Fórmula 402 é isolada e purificada.

Esquema de Reação 5



Preparação da Fórmula 503

Referindo-se ao Esquema de Reação 5, Etapa 1, a um composto opcionalmente substituído da Fórmula 107 dissolvido em um solvente polar, aprótico (tal como DMF) na presença de uma base (tal como carbonato de potássio) é adicionado um equivalente de um aldeído opcionalmente substituído adequadamente protegido em que o tal aldeído ainda compreende um grupo de partida, preferivelmente, um haleto. A solução é aquecida ao refluxo, monitorando-se a conclusão da reação (por exemplo, pela TLC). A mistura de reação é esfriada e a pirimidinona correspondente, opcionalmente substituída da Fórmula 503 é isolada e

purificada.

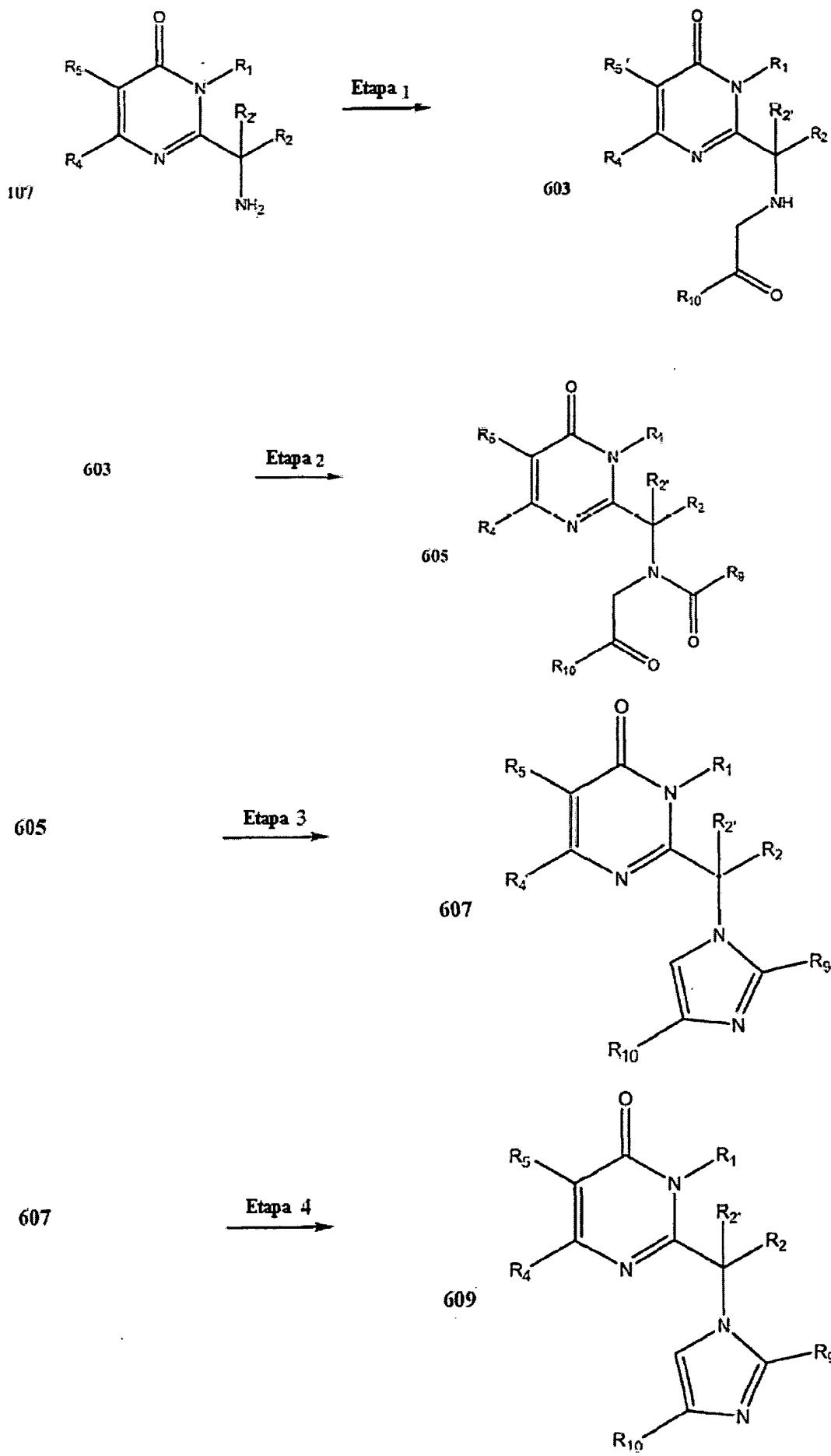
Preparação da Fórmula 505

Referindo-se ao Esquema de Reação 5, Etapa 2, a um composto opcionalmente substituído da Fórmula 503 em um solvente inerte 5 (tal como diclorometano) na presença de cerca de 1,5 equivalente molar de uma base de amina (tal como trietilamina) é adicionado cerca de 1,5 equivalente molar de um cloreto ácido R₉, tal como, Cl-C(O)-R₉, onde R₉ é como aqui descrito. A reação ocorre, com agitação, na temperatura ambiente em um período de 4 a 24 horas. A conclusão é monitorada, por exemplo, pela 10 TLC. O composto correspondente da Fórmula 505 é isolado e purificado.

Preparação da Fórmula 507

Referindo-se ao Esquema de Reação 5, Etapa 3, uma solução de um composto da Fórmula 505 e um excesso de acetato de amônio em ácido acético é aquecida ao refluxo durante 1 a 4 horas. A conclusão é monitorada, 15 por exemplo, pela TLC. O composto correspondente da Fórmula 507 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 6



Preparação da Fórmula 603

Referindo-se ao Esquema de Reação 6, Etapa 1, uma suspensão de um composto da Fórmula 107, um reagente de alfa-cetona da Fórmula R₁₀(CO)CH₂X em que X é um haleto e cerca de um equivalente de uma base, tal como carbonato de potássio em um solvente polar, aprótico tal como DMF é agitada na temperatura ambiente. A reação é diluída com água e o sólido resultante, um composto da Fórmula 603 é usado na etapa subsequente sem outra purificação.

Preparação da Fórmula 605

Referindo-se ao Esquema de Reação 6, Etapa 2, uma solução do composto da Fórmula 603, cerca de um equivalente de uma base de amina, tal como trietilamina e cerca de um equivalente de um cloreto ácido (tal como um composto da Fórmula R₉-COCl) em um solvente orgânico tal como cloreto de metileno é agitada na temperatura ambiente durante várias horas. A conclusão é monitorada, por exemplo, pela TLC. O composto correspondente da Fórmula 605 é isolado e purificado.

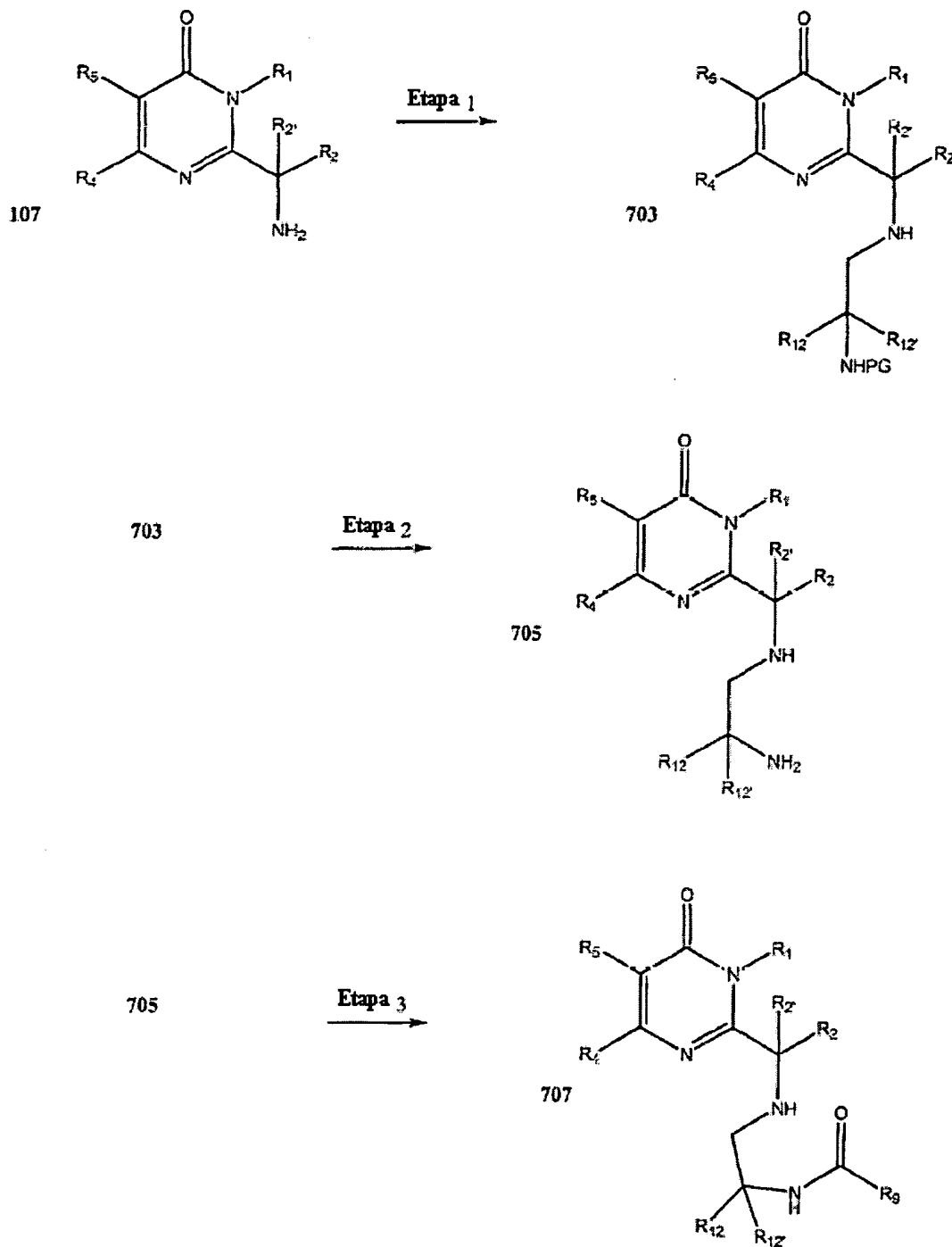
Preparação da Fórmula 607

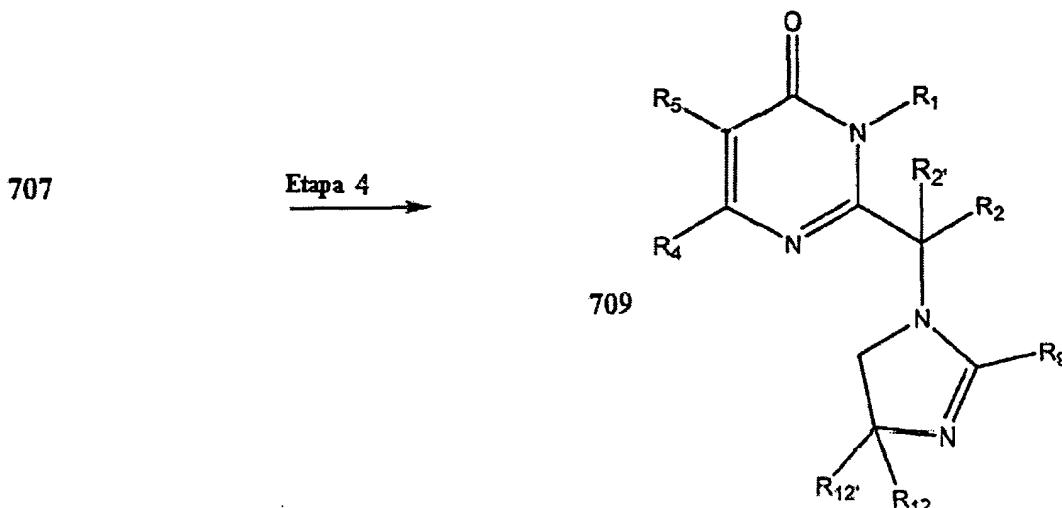
Referindo-se ao Esquema de Reação 6, Etapa 3, uma solução de um composto da Fórmula 605 e um excesso de acetato de amônio em ácido acético é aquecida ao refluxo usando um sifão de Dean-Stark e condensador. A conclusão é monitorada, por exemplo, pela TLC. O composto correspondente da Fórmula 607 é isolado e purificado.

Preparação da Fórmula 609

Referindo-se ao Esquema de Reação 6, Etapa 4, se 607 é protegido como uma ftalimida, uma solução de um composto da Fórmula 607 e um excesso de hidrazina anidra em um solvente polar, prótico tal como etanol é aquecida ao refluxo. A reação é esfriada a cerca de 5° C e qualquer precipitado é separado por filtração. O filtrado é concentrado a vácuo e purificado para produzir um composto da Fórmula 609.

Esquema de Reação 7





Preparação da Fórmula 703

Referindo-se ao Esquema de Reação 7, Etapa 1, a aminação redutiva de aminas da Fórmula 107 (preparadas como descrito em WO 0130768) com um éster do ácido carbâmico contendo aldeído, opcionalmente substituído (Seki *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 2061) dá intermediários de uretano. A remoção do grupo de proteção Boc fornece uma amina da Fórmula 705.

Mais especificamente, a uma solução de um composto da Fórmula 107 e um equivalente de um aldeído adequadamente protegido (Seki *et al.* Chem. Pharm. Bull. 1996, 44, 2061) em diclorometano é adicionado um leve excesso de um agente redutor, tal como triacetoxiboroidreto de sódio. a mistura turva resultante é mantida na temperatura ambiente. A conclusão é monitorada, por exemplo, pela TLC. O composto correspondente da Fórmula 703 é isolado e usado na etapa subsequente sem purificação.

15 Preparação da Fórmula 705

Referindo-se ao Esquema de Reação 4, Etapa 2, a uma solução de um composto da Fórmula 703 em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado um ácido forte tal como ácido trifluoroacético. A solução resultante é mantida na temperatura ambiente durante a noite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é isolado para dar um composto da Fórmula 705 que é usado na etapa subsequente sem purificação.

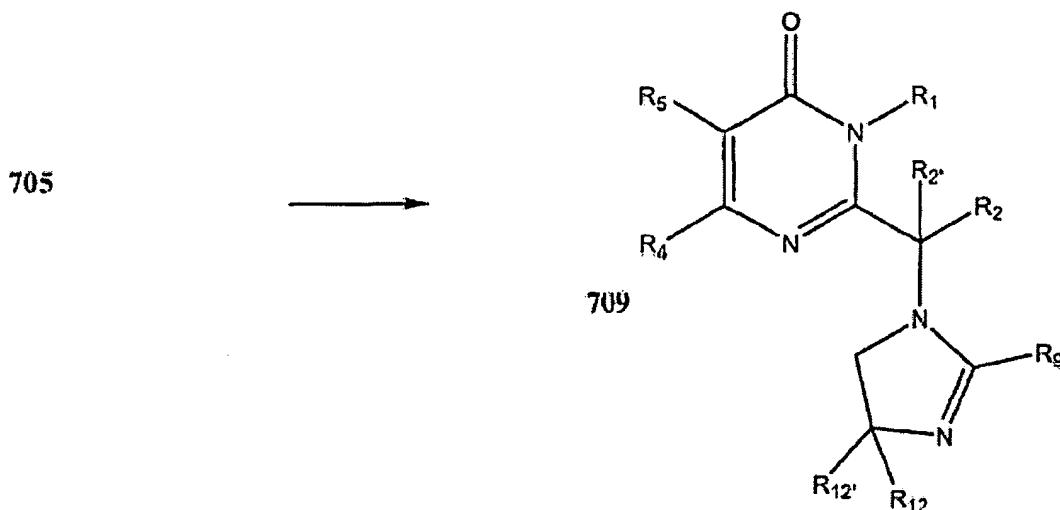
Preparação da Fórmula 707

Referindo-se ao Esquema de Reação 4, Etapa 3, a uma solução de um composto da Fórmula 705 em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado um excesso, preferivelmente de cerca de dois equivalentes de uma base de amina tal como trietilamina, seguida por cerca de 5 um equivalente ou leve excesso de um cloreto ácido. A solução resultante é agitada na temperatura ambiente durante cerca de 3 horas. A conclusão é monitorada, por exemplo, pela TLC. O composto correspondente da Fórmula 707 é isolado e purificado.

10 Preparação da Fórmula 709

Referindo-se ao Esquema de Reação 7, Etapa 4, uma solução de um composto da Fórmula 707 em um excesso de oxicloreto de fósforo é aquecida ao refluxo. Depois 8 horas, a mistura de reação é deixada esfriar até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O composto 15 correspondente da Fórmula 709 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 8



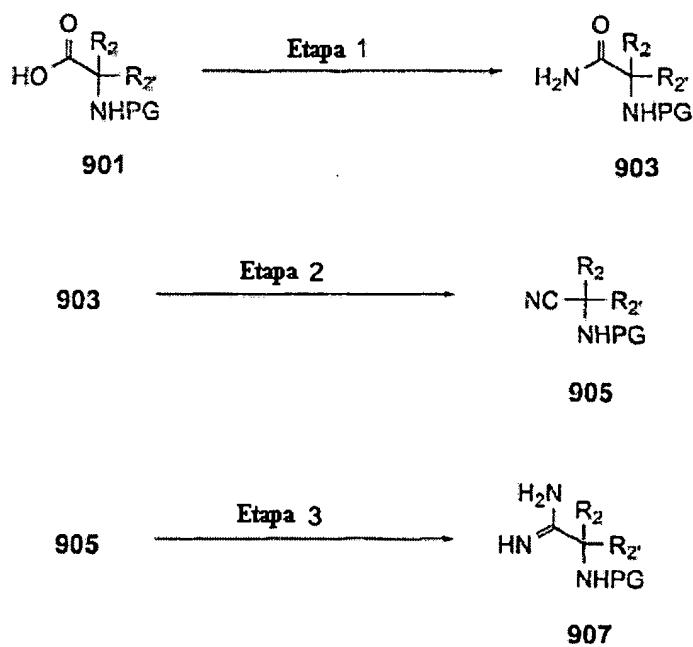
Preparação da Fórmula 709

Como uma alternativa às Etapas 3 e 4 do Esquema de Reação 7, a acilação de aminas primárias da Fórmula 705, seguido pela ciclização mediada pelo ácido acético, pode se processar sem a isolação das amidas intermediárias fornecendo o composto alvo da Fórmula 709. Esta via é 20

mostrada no Esquema de Reação 8.

Mais especificamente, a uma solução de um composto da Fórmula 705 em um solvente polar, aprótico tal como diclorometano é adicionado um excesso, preferivelmente de cerca de dois equivalentes de uma base de amina, tal como trietilamina, seguido por cerca de um equivalente de um cloreto ácido. A solução resultante é agitada na temperatura ambiente durante 2 horas, depois evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante é tratado com ácido acético glacial, depois a suspensão resultante é aquecida ao refluxo durante cerca de 48 horas. A reação é esfriada até a temperatura ambiente depois evaporada sob pressão reduzida. O composto correspondente da Fórmula 709 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 9



Preparação de Compostos da Fórmula 903

Referindo-se ao Esquema de Reação 9, Etapa 1, a uma solução a 0° C de um composto da Fórmula 901 e um excesso (preferivelmente de cerca de 1,4 equivalente) de N-metil morfolina em um solvente não polar, aprótico, anidro tal como tetraidrofurano é adicionado um excesso (preferivelmente de cerca de 1,3 equivalente) de cloroformiato de iso-butila.

A mistura resultante é agitada na temperatura ambiente durante cerca de 4 horas. O frasco é depois equipado com um condensador de refluxo de gelo seco e purgado continuamente com amônia gasosa durante cerca de 2 horas. A mistura de reação resultante é depois agitada na temperatura ambiente 5 durante a noite. O produto, um composto da Fórmula 903 é isolado e usado sem outra purificação.

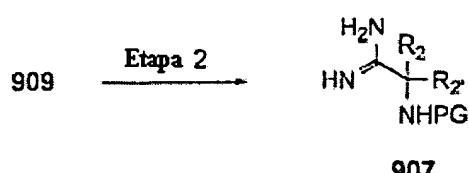
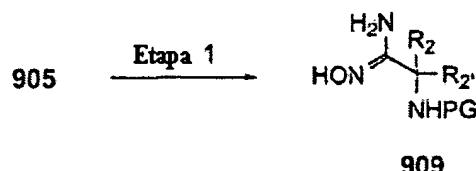
Preparação de Compostos da Fórmula 905

Referindo-se ao Esquema de Reação 9, Etapa 2, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 903 em um solvente 10 não polar, aprótico tal como dioxano é adicionado um excesso (preferivelmente de cerca de 2,5 equivalentes) de piridina e um excesso (preferivelmente de cerca de 2 equivalentes) de anidrido trifluoroacético, sucessivamente. A solução resultante é agitada durante cerca de 4 horas até que nenhum material de partida esteja presente. O produto, um composto da 15 Fórmula 905 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 907

Referindo-se ao Esquema de Reação 9, Etapa 3, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 905 e N-acetilcisteína em um solvente polar, prótico tal como etileno glicol é adicionado acetato de 20 amônio sólido. A solução resultante é aquecida a cerca de 100° C durante cerca de 48 horas. A maior parte do etileno glicol é destilada a vácuo. O produto, um composto da Fórmula 907 é isolado e usado sem outra purificação.

Esquema de Reação 10



Preparação de Compostos da Fórmula 909

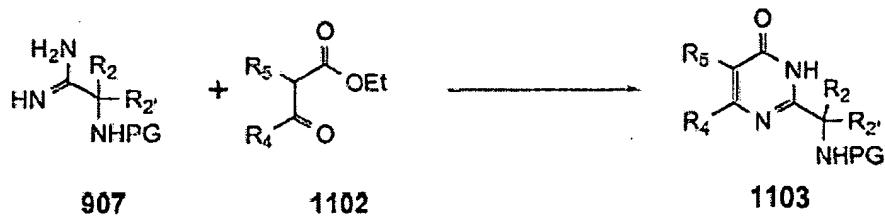
Referindo-se ao Esquema de Reação 10, Etapa 1, uma solução de metóxido de sódio em metanol (preferivelmente, cerca de 2 equivalentes de uma solução a 0,5 M) é depois adicionada a um composto da Fórmula 905.

- 5 À mistura de reação resultante é adicionado um excesso (preferivelmente de cerca de 2 equivalentes) de cloridreto de hidroxilamina. A mistura de reação é depois aquecida a cerca de 50° C durante a noite. O produto, um composto da Fórmula 909 é isolado e usado sem outra purificação.

Preparação de Compostos da Fórmula 907

- 10 A uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 909 em ácido acético é adicionado um excesso (preferivelmente de cerca de 1,5 equivalente) de anidrido acético e Pd/C. A mistura de reação é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante cerca de 24 horas e depois filtrada através de Celite. O produto, um composto da Fórmula 907 é isolado
- 15 e usado sem outra purificação.

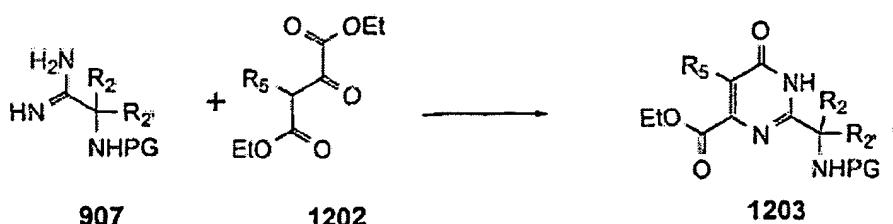
Esquema de Reação 11



Preparação de Compostos da Fórmula 1103

Referindo-se ao Esquema de Reação 11, a uma solução de um composto da Fórmula 1102 e um composto da Fórmula 907 é adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (preferivelmente de cerca de 2,4 equivalentes de uma solução a 0,5 M). A solução resultante é aquecida a cerca de 60° C durante cerca de 30 minutos. O produto, um composto da Fórmula 1103 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 12

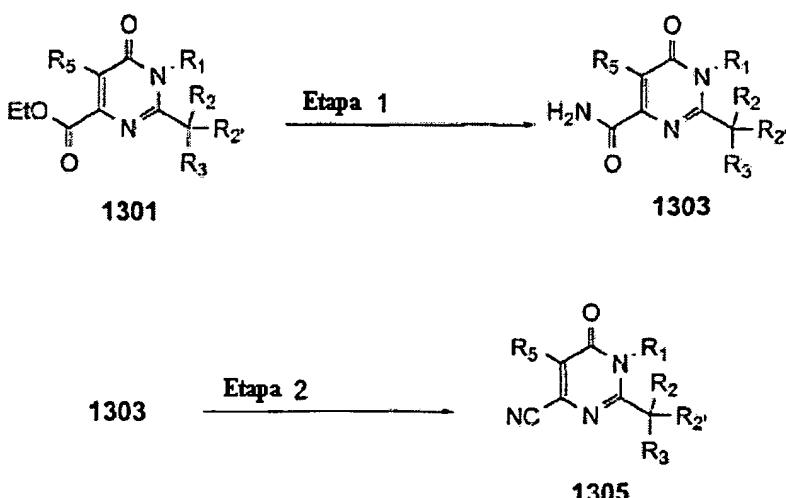


Preparação de Compostos da Fórmula 1203

Referindo-se ao Esquema de Reação 12, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 907 e cerca de um equivalente de diisopropiletilamina em etanol anidro é adicionado cerca de um equivalente de um composto da Fórmula 1202. A mistura resultante é aquecida a cerca de 70° C durante cerca de 16 horas. O produto, um composto da Fórmula 1203 é isolado e purificado.

15

Esquema de Reação 13



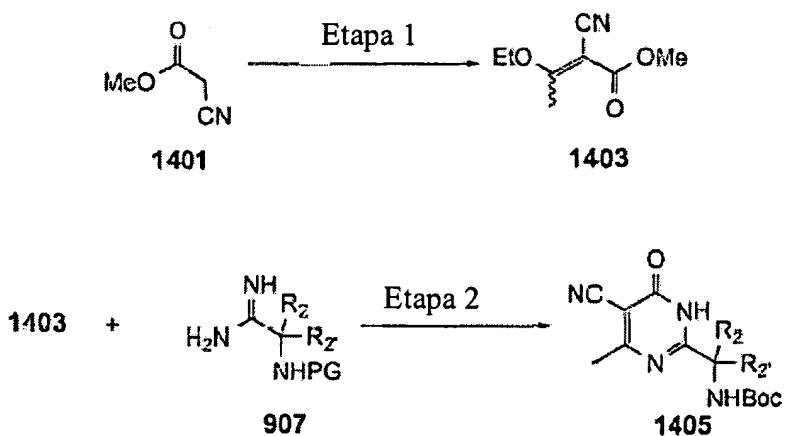
Preparação de Compostos da Fórmula 1303

Referindo-se ao Esquema de Reação 13, Etapa 1, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 1301 em um solvente polar, prótico tal como etanol é adicionada amônia aquosa concentrada. A mistura resultante é agitada na temperatura ambiente durante 5 cerca de 24 horas. O produto, um composto da Fórmula 1303 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 1305

Referindo-se ao Esquema de Reação 13, Etapa 2, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 1303 em 10 piridina é adicionado um excesso de cloreto de tionila. O produto, um composto da Fórmula 1305 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 14



Preparação de Compostos da Fórmula 1403

Referindo-se ao Esquema de Reação 14, Etapa 1, uma solução 15 de cianoacetato de metila da Fórmula 1401 e um excesso (preferivelmente de cerca de 1,1 equivalente) de ortoacetato de trietila em anidrido acético é aquecida ao refluxo durante cerca de 3 horas. O produto, um composto da Fórmula 1403 é isolado e usado sem outra purificação.

Preparação de Compostos da Fórmula 1405

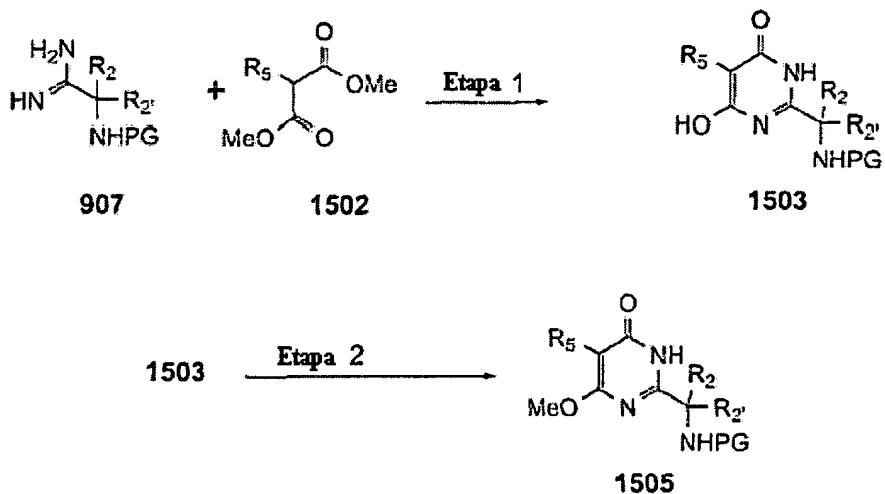
Referindo-se ao Esquema de Reação 14, Etapa 2, a uma solução 20 de um composto da Fórmula 1403 e um excesso (preferivelmente de

cerca de 3 equivalentes) de um composto da Fórmula 907 em um solvente polar, prótico tal como metanol é adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (preferivelmente, como uma solução a 0,5 M). A solução resultante é agitada a cerca de 60° C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5 cerca de 30 minutos. O produto, um composto da Fórmula 1405 é isolado e purificado.

Preparação Alternativa de Compostos da Fórmula 1405

Referindo-se ao Esquema de Reação 14, Etapa 2, alternativamente, a uma solução agitada de um composto da Fórmula 907 em 10 um solvente polar, prótico tal como etanol é adicionado cerca de um equivalente de um composto da Fórmula 1403. A reação é submetida a refluxo durante cerca de 18 horas e esfriada até a temperatura ambiente. O produto, um composto da Fórmula 1405 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 15



15 Preparação de Compostos da Fórmula 1503

Referindo-se ao Esquema de Reação 15, Etapa 1, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 1502, tal como um malonato de dialquila opcionalmente substituído e um excesso (preferivelmente de cerca de 1,5 equivalente) de um composto da Fórmula 20 907 em metanol é adicionada uma solução de um excesso de metóxido de sódio em metanol (preferivelmente como uma solução a 0,5 M em metanol).

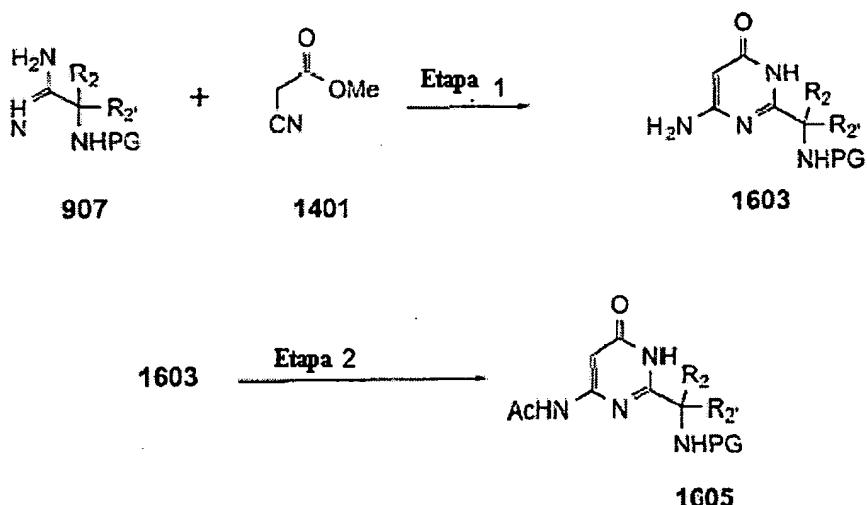
A solução resultante é aquecida a cerca de 60° C durante cerca de 4 horas. O produto, um composto da Fórmula 1503 é isolado e usado sem outra purificação.

Preparação de Compostos da Fórmula 1505

Referindo-se ao Esquema de Reação 15, Etapa 2, a uma solução de um composto da Fórmula 1503 em um solvente não polar, aprótico tal como DMF é adicionado bicarbonato de sódio e sulfato de dimetila. A solução resultante é agitada em cerca de 0° C durante cerca de 4 horas. O produto, um composto da Fórmula 1505 é isolado e purificado.

10

Esquema de Reação 16



Preparação de Compostos da Fórmula 1603

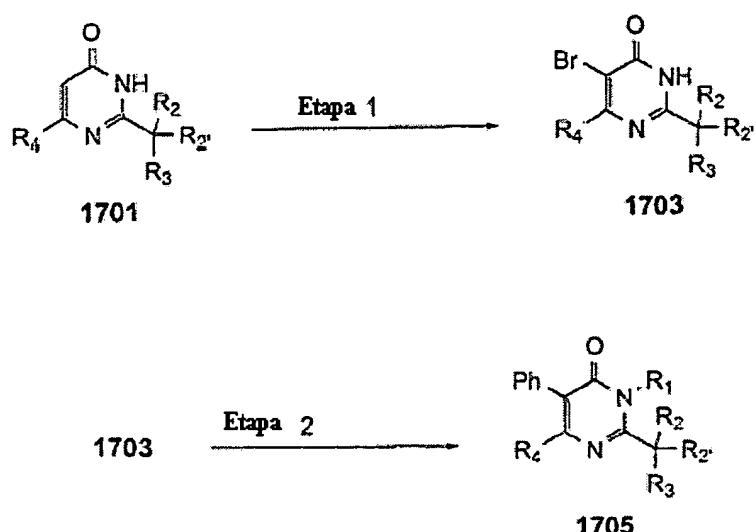
Referindo-se ao Esquema de Reação 16, Etapa 1, a uma solução na temperatura ambiente de cianoacetato de metila (isto é, o composto da Fórmula 1401) e um excesso (preferivelmente de cerca de 1,5 equivalente) de um composto da Fórmula 907 em metanol é adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (preferivelmente, cerca de 1,8 equivalente de uma solução a 0,5 M em metanol). A solução resultante é aquecida a cerca de 60° C durante cerca de 4 horas. O produto, um composto da Fórmula 1603 é isolado e usado sem outra purificação.

Preparação de Compostos da Fórmula 1605

A uma solução em torno de 0° C de um composto da Fórmula

1603 em um solvente não polar, aprótico tal como tetraidrofurano são sucessivamente adicionados diisopropiletilamina e um excesso (preferivelmente de cerca de 2 equivalentes) de um cloreto ácido (por exemplo, cloreto de acetila). A solução resultante é agitada em cerca de 0° C durante cerca de 6 horas. O produto, um composto da Fórmula 1605 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 17



Preparação de Compostos da Fórmula I703

Referindo-se ao Esquema de Reação 17, Etapa 1, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 1701 em tetracloreto de carbono é adicionado cerca de um equivalente de N-bromossuccinimida. A mistura resultante é aquecida a cerca de 85° C durante cerca de 1 hora. O produto, um composto da Fórmula 1703 é isolado e purificado.

15 Preparação de Compostos da Fórmula 1705

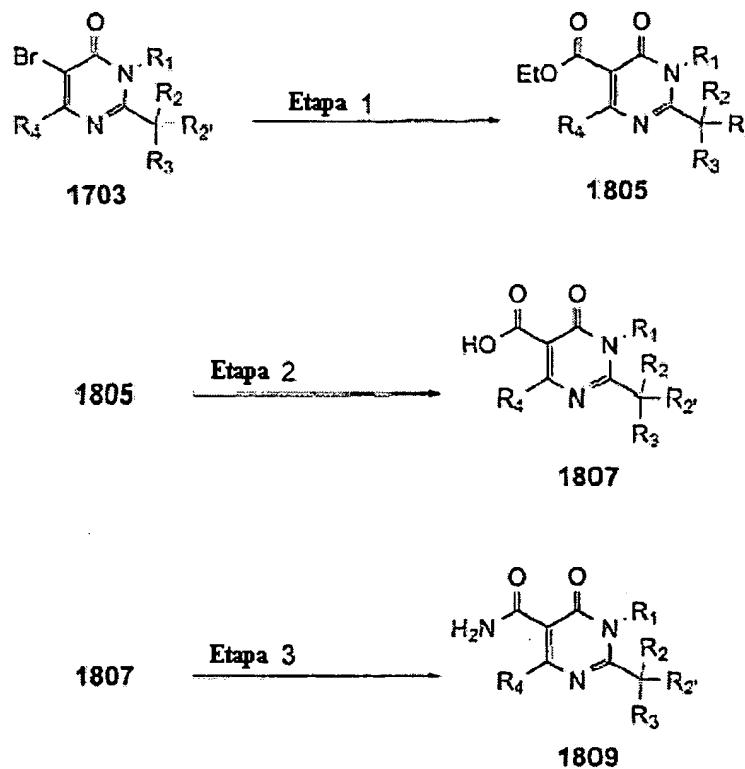
Referindo-se ao Esquema de Reação 17, Etapa 2, um composto da Fórmula 1703, cerca de 0,2 equivalente de 2-(dicicloexilfosfino)bifenila, cerca de 0,1 equivalente de acetato de paládio, um excesso (preferivelmente de cerca de 1,5 equivalente) de ácido fenilborônico e um excesso (preferivelmente de cerca de 3 equivalentes) de fluoreto de potássio

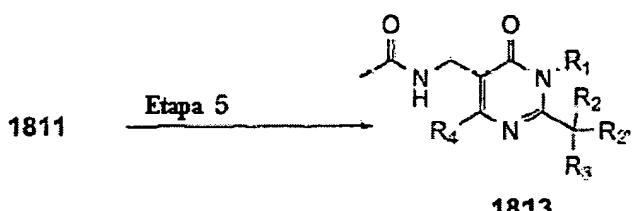
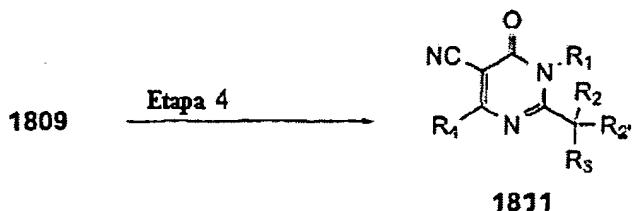
são colocados em um tubo de Schlenk reselável. O tubo é evacuado e retro enchido com nitrogênio diversas vezes. Tolueno é depois adicionado por seringa e a mistura resultante é aquecida a cerca de 80° C durante cerca de 72 horas. O produto, um composto da Fórmula 1705 é isolado e purificado.

5 Preparação Alternativa de Compostos da Fórmula 1705

Referindo-se mais uma vez ao Esquema de Reação 17, Etapa 2, um frasco de reação de microondas de Smith de 10 ml é carregado com um composto da Fórmula 1703, cerca de um equivalente de ácido 3-cloroborônico, Na₂CO₃ e PdCl₂(PPh₃)₂ seguido por MeCN-H₂O (1: 1). A mistura é purgada com gás de argônio, selada e submetida ao reator de microonda durante cerca de 5 min em cerca de 150° C. O produto, um composto da Fórmula 1705 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 18





Preparação de Compostos da Fórmula 1805

Referindo-se ao Esquema de Reação 18, Etapa 1, a uma solução de um composto da Fórmula 1703 em etanol anidro em um tubo de vidro de parede espessa é adicionado cerca de 0,25 equivalente de 1,3-bis (difenilfosfino) propano, um excesso de trietilamina e cerca de 0,2 equivalente de acetato de paládio. O tubo é evacuado e retro enchido com monóxido de carbono três vezes e depois pressurizado com monóxido de carbono (a cerca de 30 psi (207 kPa)). A mistura é aquecida a cerca de 70° C durante cerca de 48 horas. O produto, um composto da Fórmula 1805 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 1807

Referindo-se ao Esquema de Reação 18, Etapa 2, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 1805 em tetraidrofurano e metanol é adicionado hidróxido de potássio aquoso. A mistura resultante é aquecida a cerca de 70° C durante cerca de 4 horas. O produto, um composto da Fórmula 1807 é isolado e usado sem outra purificação.

Preparação de Compostos da Fórmula 1809

Referindo-se ao Esquema de Reação 18, Etapa 3, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 1807 em tetraidrofurano anidro são sucessivamente adicionados um excesso

(preferivelmente de cerca de 3 equivalentes) de diisopropiletilamina e um excesso (preferivelmente de cerca de 1,2 equivalente) de cloroformiato de isobutila. A mistura resultante é agitada durante cerca de 3 horas na temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação é depois 5 esfriada a cerca de 0° C e purgada com amônia gasosa durante cerca de 45 minutos. A mistura é depois deixada aquecer até a temperatura ambiente por um adicional de 45 minutos. O produto, um composto da Fórmula 1809 é isolado e purificado.

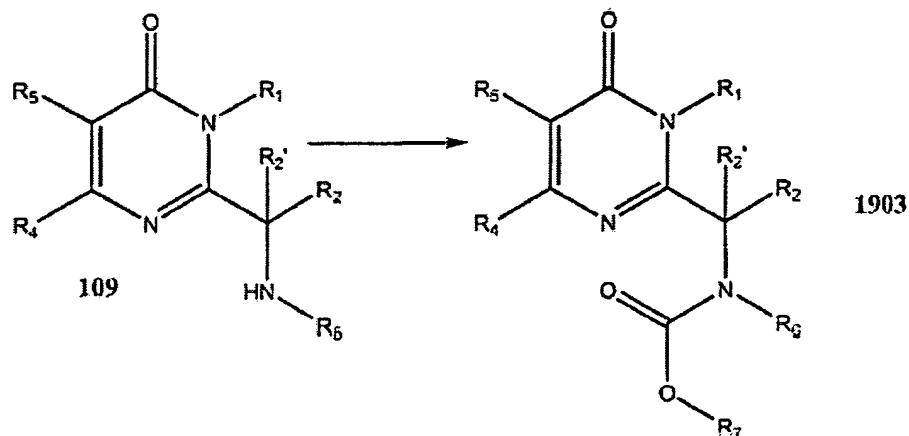
Preparação de Compostos da Fórmula 1811

10 Referindo-se ao Esquema de Reação 18, Etapa 4, a uma solução na temperatura ambiente de um composto da Fórmula 1809 em piridina é adicionado cloreto de tionila. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente durante cerca de 16 horas. O produto, um composto da Fórmula 1811 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 1813

Referindo-se ao Esquema de Reação 18, Etapa 5, a um solução agitada de um composto da Fórmula 1811 em ácido acético é cuidadosamente adicionado PDd/C a 10 %. A reação é hidrogenada sob um balão de hidrogênio durante cerca de 18 horas na temperatura ambiente e a amina bruta 20 é isolada. À amina bruta em um solvente não polar, aprótico tal como CH₂Cl₂ é adicionada com agitação uma base tal como trietilamina e anidrido acético. Depois com agitação na temperatura ambiente durante cerca de 2 horas, o produto, um composto da Fórmula 1813 é isolado e purificado.

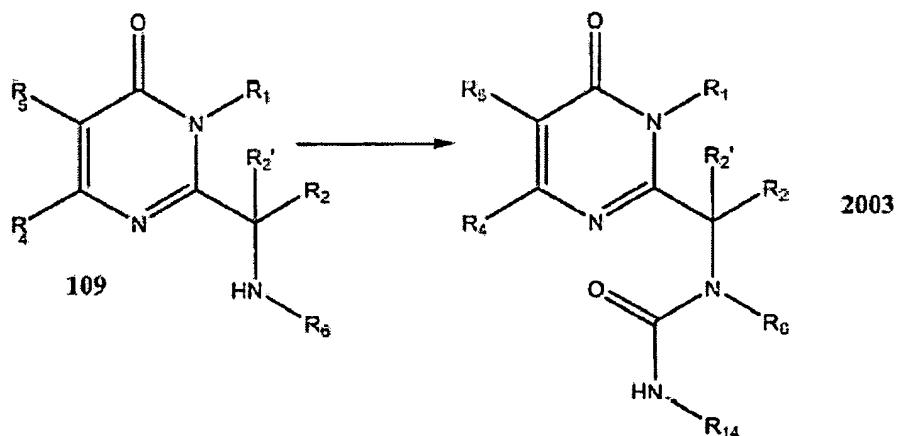
Esquema de Reação 19



Preparação de Compostos da Fórmula 1903

Referindo-se ao Esquema de Reação 19, um composto da Fórmula 109 é reagido com um leve excesso de um composto da Fórmula R₇O(CO)Cl na presença de uma base tal como trietilamina em um solvente não polar, aprótico tal como diclorometano. O produto, um composto da Fórmula 1903 é isolado e purificado.

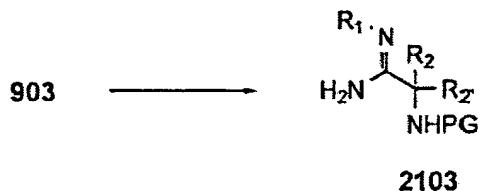
Esquema de Reação 20



Preparação de Compostos da Fórmula 2003

Referindo-se ao Esquema de Reação 20, um composto da Fórmula 109 é tratado com um leve excesso de um isocianato $R_{14}-N=C=O$ na presença de uma base, tal como trietilamina, em um solvente não polar, aprótico, tal como diclorometano. O produto, um composto da Fórmula 2003 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 21

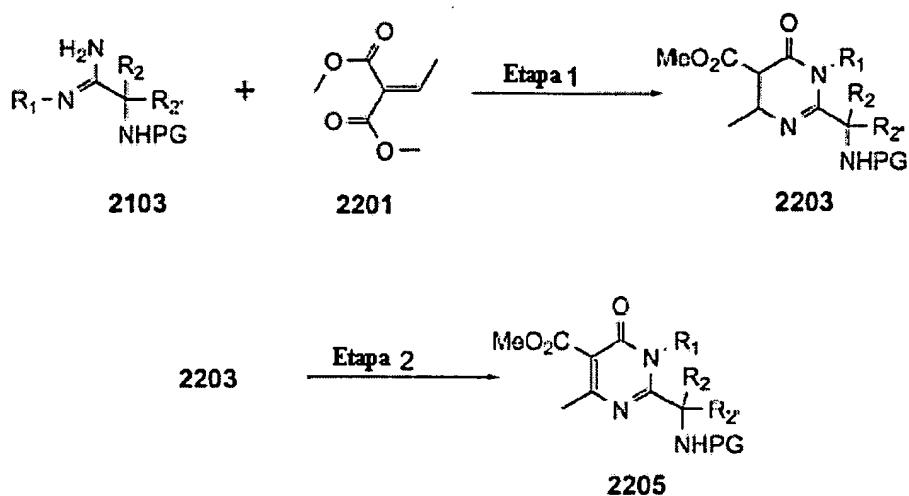


Preparação de Compostos da Fórmula 2103

Referindo-se ao Esquema de Reação 21, a uma solução agitada de um composto da Fórmula 903 em um solvente não polar, aprótico tal como CH₂Cl₂ é adicionado um excesso (preferivelmente de cerca de 1,05 equivalente) de hexafluorofosfato trietiloxônio. A reação é agitada durante cerca de 48 horas na temperatura ambiente, vertida em um funil de separação, lavada, secada, filtrada e concentrada sob vácuo. Ao óleo remanescente é adicionado um composto da Fórmula R₁NH₂ e um solvente polar, prótico tal como etanol. A reação é agitada a cerca de 60° C durante cerca de 24 horas. O 5 produto, um composto da Fórmula 2103 é isolado e usado sem purificação.

10

Esquema de Reação 22



Preparação de Compostos da Fórmula 2203

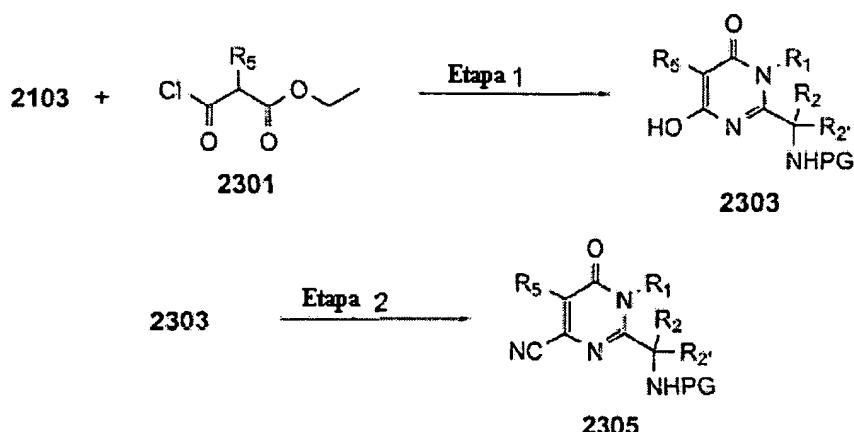
Referindo-se ao Esquema de Reação 22, Etapa 1, a uma solução de um composto da Fórmula 2103 em um solvente polar, prótico tal como metanol é adicionado cerca de um equivalente de um composto da Fórmula 2201 (isto é, etilidenomalonato de dimetila). A reação é lentamente aquecida a cerca de 110° C deixando o solvente separar por destilação. A 15

reação é agitada durante cerca de 5 horas a cerca de 110° C depois deixada esfriar até a temperatura ambiente. O produto, um composto da Fórmula 2203 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 2205

Referindo-se ao Esquema de Reação 22, Etapa 2, a uma solução agitada de um composto da Fórmula 2203 em um solvente não polar, aprótico tal como CCl_4 é adicionado K_2CO_3 , N-bromossuccinimida e peróxido de benzoila. A reação é submetida a refluxo durante cerca de 0,5 hora e esfriada até a temperatura ambiente. O produto, um composto da Fórmula 2205 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 23



Preparação de Compostos da Fórmula 2303

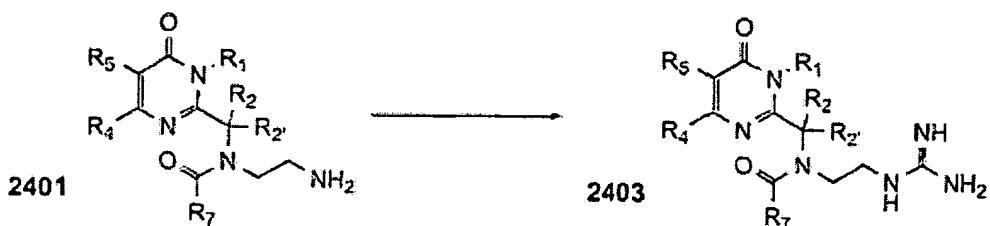
Referindo-se ao Esquema de Reação 23, Etapa 1, a uma solução agitada de um composto da Fórmula 2103 em um solvente não polar, aprótico tal como CH_2Cl_2 com esfriamento a cerca de 0° C é adicionada uma base tal como Et_3N seguido por um excesso (preferivelmente de cerca de 1,1 equivalente) de um composto da Fórmula 2301 (preferivelmente, em que R_5 é metila) às gotas em cerca de 15 minutos. A reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante cerca de 4 horas. O produto, um composto da Fórmula 2303 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 2305

Referindo-se ao Esquema de Reação 23, Etapa 2, a uma

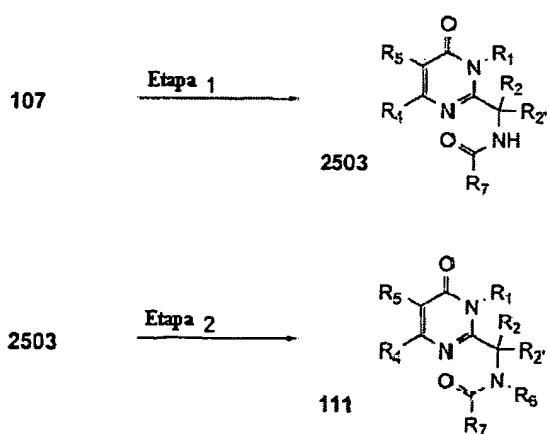
solução agitada de um composto da Fórmula 2303 é adicionada às porções uma dispersão a 60 % de NaH em óleo mineral. Depois com agitação durante cerca de 15 minutos na temperatura ambiente, um excesso (preferivelmente, de cerca de 1,1 equivalente) de N-feniltrifluorometanossulfonimida é adicionado. A reação é agitada na temperatura ambiente durante cerca de 18 horas. O produto, o triflato correspondente é isolado e purificado. Ao triflato puro com agitação em um solvente não polar, aprótico tal como DMF é adicionado Zn(CN)₂ e (PPh₃)₄Pd. A reação é aquecida sob uma atmosfera inerte a cerca de 90° C durante cerca de 4 horas e esfriada até a temperatura ambiente. O produto, um composto da Fórmula 2305 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 24



A uma solução de um composto da Fórmula 2401 em um solvente não polar, aprótico tal como DMF é adicionado cloridreto de 1H-pirazol-1-carboxamidina e diisopropiletil amina. A reação é agitada na temperatura ambiente durante cerca de 16 horas. O produto, um composto de 15 2403 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 25



Preparação de Compostos da Fórmula 2503

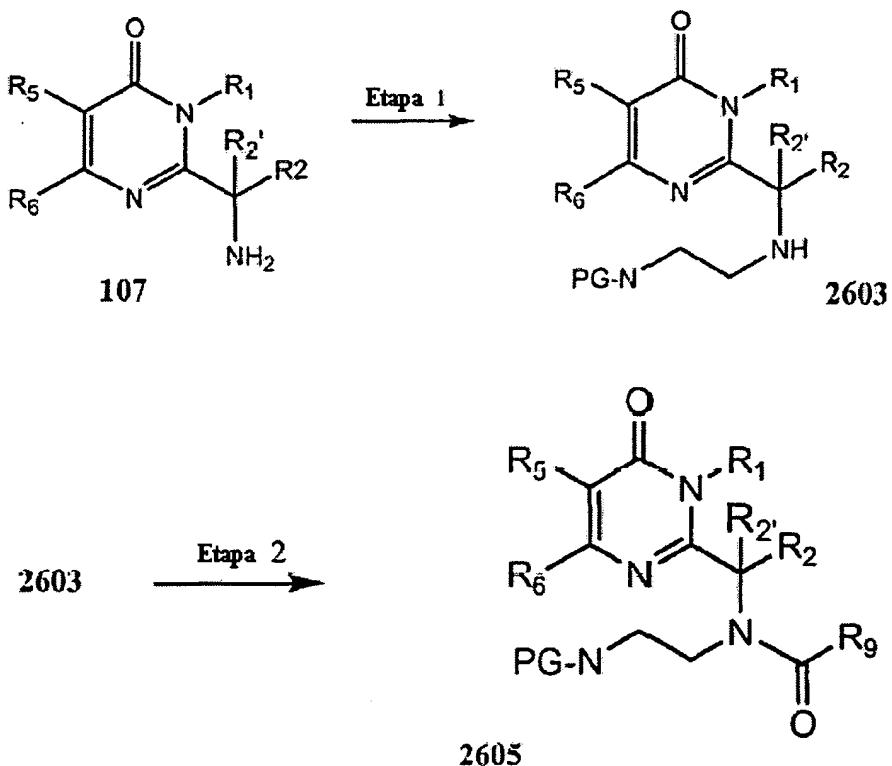
Referindo-se ao Esquema de Reação 25, Etapa 1, a um composto da Fórmula 107 e uma base tal como trietilamina em um solvente não polar, aprótico tal como CH_2Cl_2 é adicionado um composto da Fórmula 5 $\text{R}_7\text{-}(\text{CO})\text{Cl}$. A reação é agitada na temperatura ambiente durante cerca de 48 horas. O produto, um composto da Fórmula 2503 é isolado e purificado.

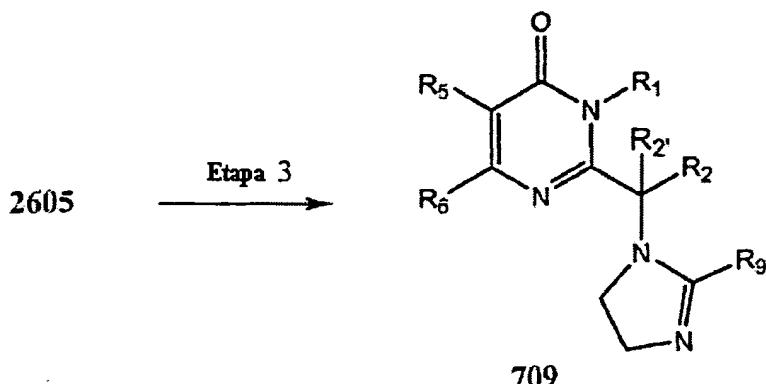
Preparação de Compostos da Fórmula 111

Referindo-se ao Esquema de Reação 25, Etapa 2, a um composto da Fórmula 2503 em um solvente não polar, aprótico tal como 10 DMF é adicionada uma base, tal como hidreto de sódio. A reação é agitada durante cerca de 15 na temperatura ambiente depois um composto da Fórmula $\text{R}_6\text{-X}$ em que X é um grupo de partida (preferivelmente, um haleto) é adicionada. A reação é agitada na temperatura ambiente durante cerca de 24 horas. O produto, um composto da Fórmula 111 é isolado e purificado.

15

Esquema de Reação 26





Preparação de Compostos da Fórmula 2603

Referindo-se ao Esquema de Reação 26, Etapa 1, um composto da Fórmula 107 e um excesso de um composto da Fórmula PG-N-CH₂CHO (preferivelmente, 2H-isoindol-2-acetaldeído) são dissolvidos em um solvente não polar, aprótico tal como dicloroetano. Ácido acético glacial é adicionado seguido pelo triacetóxi boroidreto de sódio. A reação é agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante cerca de 3,5 horas. O produto, um composto da Fórmula 2603 é isolado e purificado.

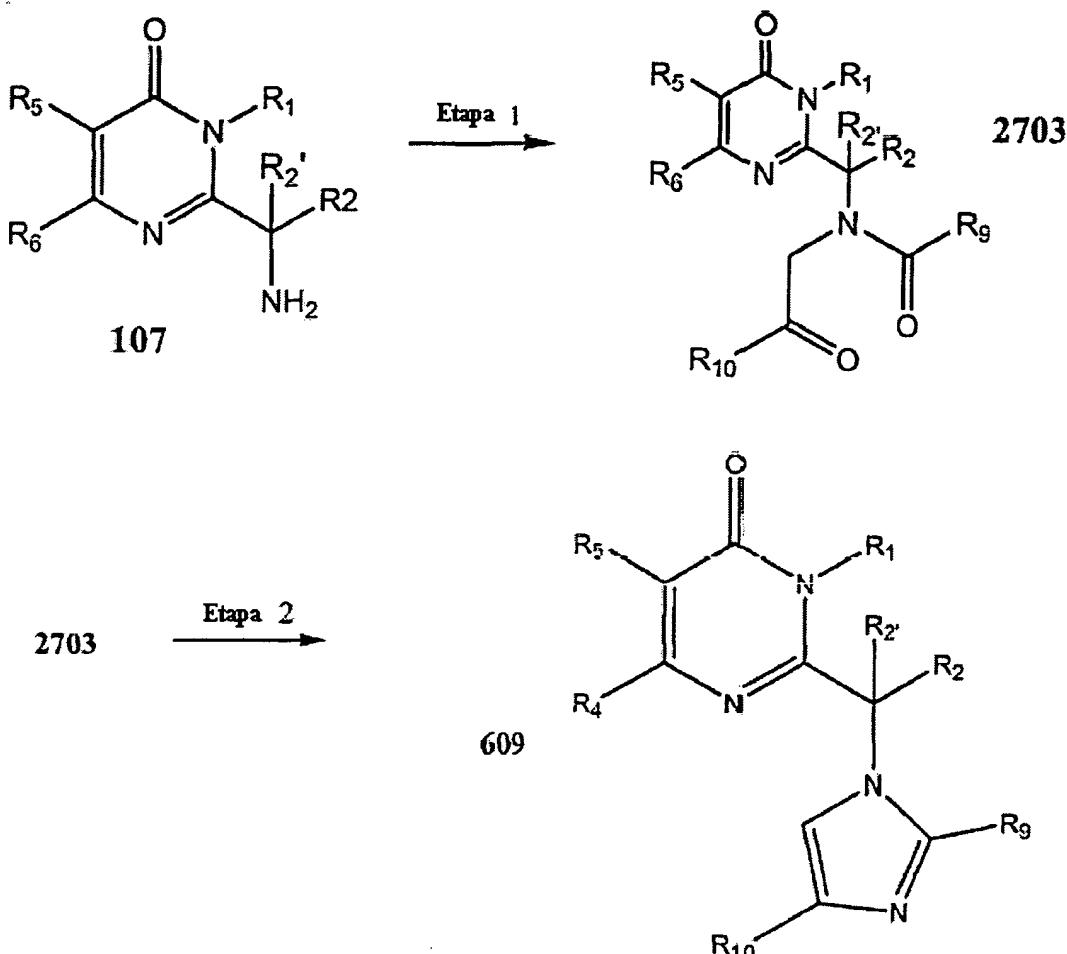
Preparação de Compostos da Fórmula 2605

Referindo-se ao Esquema de Reação 26, Etapa 2, um leve excesso (preferivelmente de cerca de 1,1 equivalente) de um composto da Fórmula R₉-(CO)-Cl é dissolvido em um solvente não polar, aprótico tal como tolueno e é tratado com uma base tal como seguido por um composto da Fórmula 2603. A reação é agitada em cerca de 110° C durante cerca de 3 horas. A reação é esfriada até a temperatura ambiente. O produto, um composto da Fórmula 2605 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 709

Referindo-se ao Esquema de Reação 26, Etapa 3, quando a funcionalidade amino é protegida como a ftalimida, a amina protegida da Fórmula 2605 é tratada com monoidrato de hidrazina em um solvente polar, prótico tal como etanol em cerca de 70° C durante cerca de 12 horas. O produto, um composto da Fórmula 709 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 27



Preparação de Compostos da Fórmula 2703

Referindo-se ao Esquema de Reação 27, Etapa 1, a um composto da Fórmula 107 em um solvente não polar, aprótico tal como DMF é adicionado um composto da Fórmula X-CH₂-(CO)-R₁₀ (em que X é um grupo de partida, preferivelmente um haleto) e uma base tal como N,N-diisopropiletilamina. A reação é agitada durante cerca de 16 horas na temperatura ambiente. O produto é isolado e adicionado a um solvente não polar, aprótico tal como trietilamina e um composto da Fórmula R₉-(CO)-Cl. A reação é agitada durante cerca de 16 horas na temperatura ambiente. O 5 produto, um composto da Fórmula 2703 é isolado e purificado.

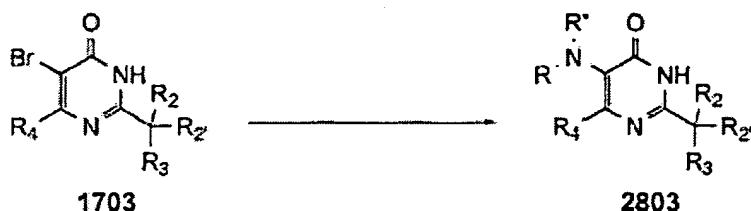
Referindo-se ao Esquema de Reação 27, Etapa 2, a um composto da Fórmula 2703 em ácido acético glacial é adicionado acetato de amônio e a reação é aquecida ao refluxo durante cerca de 16 horas. O 10 produto, um composto da Fórmula 609 é isolado e purificado.

Preparação de Compostos da Fórmula 609

Referindo-se ao Esquema de Reação 27, Etapa 2, a um composto da Fórmula 2703 em ácido acético glacial é adicionado acetato de amônio e a reação é aquecida ao refluxo durante cerca de 16 horas. O produto,

um composto da Fórmula 609 é isolado e purificado.

Esquema de Reação 28



Preparacão de Compostos da Fórmula 2803

Referindo-se ao Esquema de Reação 28, a um composto da Fórmula 1703 em um solvente não polar, aprótico tal como tolueno é adicionada uma amina da Fórmula H-NRR', uma base tal como NaO-tBu, Pd₂DBA e (S)-BINAP. A reação é agitada em cerca de 90° C durante cerca de 72 horas. O produto, um composto da Fórmula 2803 é isolado e purificado.

Processos Particulares e Últimas Etapas

10 Um composto da Fórmula I é opcionalmente contatado com um ácido ou base farmaceuticamente aceitáveis para formar o sal de adição de ácido ou base correspondente.

Um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I é opcionalmente contatado com uma base para formar a base livre correspondente da Fórmula I.

Um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I é opcionalmente contatado com um ácido para formar o ácido livre correspondente da Fórmula I.

Formas de Realização Particulares de Compostos da Invenção

20 R₁

Levando-se em conta os compostos da Fórmula I, em uma forma de realização, R₁ é selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, aril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído e heteroaril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído (mais preferivelmente arila

opcionalmente substituído e aril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído). Em uma forma de realização mais particular R₁ é selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, fenil-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, naftalenilmetila opcionalmente substituído, fenila e naftila 5 opcionalmente substituídos. Ainda mais particularmente, R₁ é fenil-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroaril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído ou naftalenilmetila.

Ainda mais particularmente, R₁ é naftila, fenila, bromofenila, clorofenila, metoxifenila, etoxifenila, tolila, dimetilfenila, cloroefluorofenila, 10 metilclorofenila, etilfenila, fenantila, benzila, clorobenzila, metilbenzila, metoxibenzila, cianobenzila, hidroxibenzila, diclorobenzila, dimetoxibenzila ou naftalenilmetila. Mais adequadamente, R₁ é benzila, cianobenzila, metoxibenzila ou naftalenilmetila. O mais particularmente, R₁ é benzila.

R₂ e R_{2'}

Levando-se em conta os compostos da Fórmula I e como será avaliado por aqueles habilitados na técnica, os compostos aqui descritos possuem um centro potencialmente quiral no carbono ao qual R₂ e R_{2'} estão ligados. Os grupos R₂ e R_{2'} podem ser os mesmos ou diferentes; se diferentes, o composto é quiral (isto é, tem um centro estereogênico). Quando R₂ e R_{2'} 20 são diferentes, em formas de realização particulares R₂ é hidrogênio e R_{2'} é outro que não hidrogênio. A invenção considera o uso de enantiômeros puros e misturas de enantiômeros, incluindo misturas racêmicas, embora o uso de um enantiômero substancial e oticamente puro no geral será preferido. O termo “substancialmente puro” significa tendo pelo menos cerca de 95 % de 25 pureza química sem nenhuma impureza individual maior do que cerca de 1 %. O termo “substancial e oticamente puro” ou “enantiomericamente puro” significa tendo pelo menos cerca de 97,5 % de excesso enantiomérico. Em uma forma de realização particular, o centro estereogênico ao qual R₂ e R_{2'} estão ligados é da configuração R.

Levando-se em conta os compostos da Fórmula I, R₂ e R_{2'} são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído; ou R₂ e R_{2'} considerados juntos formam um anel de 3 a 7 membros opcionalmente substituído.

Em uma forma de realização, R₂ é alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído e R_{2'} é hidrogênio ou alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído. Mais adequadamente, R₂ é hidrogênio e R_{2'} é alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído. Em uma forma de realização mais particular R₂ é escolhido de metila, etila, propila (particularmente, c-propila ou i-propila), butila (particularmente, t-butila), metiltioetila, metiltiometila, aminobutila, (CBZ)aminobutila, cicloexilmetila, benziloximetila, metilsulfaniletila, metilsulfanilmetyla e hidroximetila e R_{2'} é hidrogênio. As formas de realização especialmente escolhidas são quando R₂ é hidrogênio e R_{2'} é etila ou propila (particularmente, c-propila ou i-propila). Ainda mais particularmente, R₂ é i-propila. Ainda mais particularmente, o centro estereogênico ao qual R₂ e R_{2'} estão ligado é da configuração R.

Em uma forma de realização, se R₂ ou R_{2'} for hidrogênio, então o outro não é hidrogênio. Em uma outra forma de realização, tanto R₂ quanto R_{2'} são hidrogênio.

R₄ e R₅

Levando-se em conta os compostos da Fórmula I, em uma forma de realização, R₄ é hidrogênio; acila; alcóxi; ciano; carbóxi, carboxamido; aminocarbonila; alquila inferior; alquila inferior substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, alcóxi inferior ou hidróxi; fenila; ou fenila substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, alcóxi inferior ou hidróxi. Mais particularmente, R₄ é hidrogênio, ciano,

metila ou metila substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, alcóxi inferior ou hidróxi (particularmente, halo, por exemplo, -CF₃).

Levando-se em conta os compostos da Fórmula I, em uma forma de realização, R₅ é hidrogênio; acila, carbóxi; carboxamido, ciano; alquila inferior (especialmente, metila ou etila); halo (especialmente, bromo, cloro ou flúor); benzila; piperonila; naftila; furila; tienila; indolila; morfolinila; fenila; benzodioxolila; ou fenila substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: amino opcionalmente substituído, dialquilamino, acilamino (por exemplo, acetilamino), ciano, halo, alquila inferior opcionalmente substituído (incluindo trifluorometila e hidroxialquila tal como hidroximetila), alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquila inferior opcionalmente substituído sulfanila (incluindo metilsulfanila), hidróxi ou tio.

Mais adequadamente, R₅ é metila; etila; bromo; carbóxi; ciano; fenila; halofenila; alquila inferior fenila; trifluorometilfenila; alcóxi inferior fenila; di (alcóxi inferior) fenila; polialufenila; halo alquila inferior fenila (por exemplo, halometilfenila); furila; tienila; alquila inferior sulfanil fenila; tiofenila; aminofenila; aminocarbonilfenila; cianofenila; di (alquila inferior) aminofenila; di (alquila inferior) fenila; acetilaminofenila; amino alquila inferior substituído fenila; hidróxi alquila inferior substituído fenila (por exemplo, metilidroxifenila); piperonila; naftila; carbamoíla; alquila inferior carbamoíla (por exemplo, metil, etil ou propil carbamoíla); benzilcarbamoaíla; fenilcarbamoaíla; metoximetil carbamoíla; metoxietil carbamoíla; hidroximetil carbamoíla; hidroxietil carbamoíla; indolila; oxalila; morfolinila; ciano; carbóxi e morfolinocarbonila.

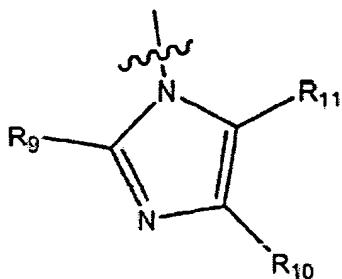
Mais adequadamente, R₅ é hidrogênio, metila ou ciano.

Levando-se em conta os compostos da Fórmula I, em uma outra forma de realização, R₄ e R₅ considerados juntos com os carbonos aos quais eles estão ligados formam um anel carbocíclico alifático de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído. O anel pode ser substituído com um ou

mais dos seguintes substituintes: halo, alquila inferior opcionalmente substituído, alcóxi inferior opcionalmente substituído e/ou hidróxi.

Compostos em que R₃ é um Imidazolila Opcionalmente Substituído

Quando R₃ é um imidazolila opcionalmente substituído,
5 formas de realização em particulares, R₃ tem a fórmula:



em que

R₉ é escolhido de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroaril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, aril-alcóxi C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroaril-alcóxi C₁-C₄ opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituído; e
10

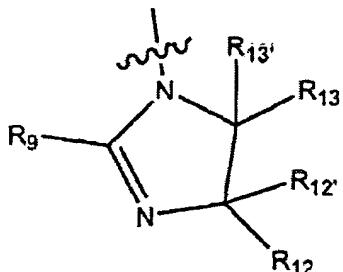
R₁₀ e R₁₁ são independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído ou arila-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído,

15 De acordo com uma forma de realização, R₉ é fenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e/ou halo; fenila; benzila; tiofenila; ou tiofenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e/ou halo. Mais adequadamente, R₉ é fenila substituído com um ou mais halo e/ou metila.

20 De acordo com uma outra forma de realização, R₁₁ é hidrogênio e R₁₀ é alquila C₁-C₄ substituído. Mais adequadamente, R₁₁ é hidrogênio e R₁₀ é aminometila, aminoetila, aminopropila, acetilaminometila, acetilamino-etila, benziloxicarbonilamino-metila ou benziloxicarbonilamino-etila.

Compostos em que R₃ é um Imidazolinila Opcionalmente Substituído

Quando R₃ é um imidazolina, em uma forma de realização, R₃ tem a Fórmula:



em que,

- 5 R₉ é escolhido de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído; e

- 10 R₁₂, R_{12'}, R₁₃' e R_{13'} são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído e aril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído.

- Em uma forma de realização, R₉ é metilenodioxifenila; fenila; fenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e/ou halo; benzila; tienila substituído com alquila C₁-C₄; benzila; tiofenila; ou tiofenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e/ou halo. Mais adequadamente, R₉ é metilenodioxifenila; fenila; tolila; metoxifenila; ou halometilfenila.

- Em uma forma de realização, R₁₂, R_{12'}, R₁₃' e R_{13'} são independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído. Mais adequadamente, R₁₃' e R_{13'} são hidrogênio.

20 Compostos em que R₃ é -NHR₆, -NR₆(COR₇) ou -NR₆(CH₂R_{7b})

- Em uma forma de realização, R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído e heterociclica opcionalmente substituído. Mais adequadamente, R₆ é R₁₆-

alquíleno, e R₁₆ é escolhido de alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, guanidina, hidroxila e N-heterociclica.

Em uma forma de realização mais particular, R₆ é selecionado de alquila inferior opcionalmente substituído, cicloexila opcionalmente substituído; fenila substituído com hidróxi, alcóxi inferior ou alquila inferior; benzila; heteroarilmetila; heteroariletila e heteroarilpropila.

Em uma forma de realização muitíssimo particular, R₆ é escolhido de metila, etila, propila, butila, cicloexila, carboxietila, carbóxi-metila, metoxietila, hidroxietila, hidroxipropila, dimetilaminoetila, dimetilaminopropila, dietilaminoetila, dietilaminopropila, aminopropila, metilamino-propila, 2,2-dimetil-3-(dimetilamino)propila, 1-cicloexil-4-(dietilamino)-butila, aminoetila, aminobutila, aminopentila, aminoexila, aminoetoxietila, isopropilaminopropila, diisopropilaminoetila, 1-metil-4-(dietilamino)butila, (t-Boc)aminopropila, hidroxifenila, benzila, metoxifenila, metilmoxifenila, dimetilfenila, tolila, etilfenila, (oxopirrolidinil) propila, (metoxicarbonil) etila, benzilpiperidinila, piridiniletila, piridinilmetila, morfoliniletila, morfolinil-propila, piperidinila, azetidinilmetila, azetidiniletila, azetidinilpropila, pirrolidinilmetila, pirrolidiniletila, pirrolidinilpropila, piperidinilmetila, piperidiniletila, imidazolilpropila, imidazoliletila, (etilpirrolidinil)metila, (metilpirrolidinil)etila, (metilpiperidinil)propila, (metilpiperazinil)propila, guanidino-etila, guanidino-propila, furanilmetila e indoliletila.

Levando-se em conta os compostos da Fórmula I, em uma forma de realização particular, R₇ é selecionado de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, R₈O e R₁₄-NH, em que R₈ é escolhido de alquila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído e R₁₄ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído.

Em uma forma de realização mais particular, quando R₇ não é R₁₄NH ou R₈O, R₇ é escolhido de alquila opcionalmente substituído; arila (incluindo fenila, bifenila e naftila); arila substituído (incluindo fenila substituído com um ou mais ciano, halo, alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alquila inferior, nitro, carbóxi, metilenodíoxi, trifluorometóxi ou trifluorometila); benzila e heteroarila opcionalmente substituído.

Em uma forma de realização muitíssimo particular, quando R₇ não é R₁₄NH ou R₈O, R₇ é escolhido de etila, propila, cloropropila, butóxi, heptila, butila, octila, tridecanila, (etoxicarbonil)etila, dimetilaminoetila, 10 dimetilaminometila, fenila, naftila, halofenila, polialofenila, cianofenila, hidroximetilfenila, halo(trifluorometil)fenila, clorofenoximetila, metoxifenila, carboxifenila, etilfenila, tolila, hidroximetilfenila; etilfenila; bifenilila, metilenodioxifenila, metilsulfonilfenila, metoxiclorofenila, cloronaftila, acetilfenila, metilalofenila, trifluorometilfenila, trifluorometoxifenila, 15 butilfenila, pentilfenila, metilnitrofenila, fenoximetila, dimetoxifenila, fenilvinila, nitroclorofenila, nitrofenila, dinitrofenila, bis(trifluorometil)fenila, benziloximetila, benzila, furanila, benzofuranila, piridinila, piridila, indolila, metilpiridinila, metilpiridila, (3-carbamoil)piridinil-[nicotinamida], 3- carbamoil-6-metilpiridinila, quinolinila, picolinila, pirazolila, pirazinila, 20 metilpirazinila, morfolinometila, metiltiometila, metoximetila, imidazolila; isoxazolila, metil-isoxazolila; benzotiadiazolila; metilenodioxifenila, tienila, metiltienila, metil-nicotinamidila; metil-pirazinila; benzodioxolila e metil-tiofenila.

Mais adequadamente, R₇ é tolila, halofenila, halometilfenila, hidroximetilfenila, metilenodioxifenila, formilfenila ou cianofenila.

Em uma outra forma de realização particular, quando R₇ é R₁₄NH, R₁₄ é escolhido de alquila inferior; cicloexila; fenila e fenila substituído com halo, alquila inferior, alcóxi inferior ou alquila inferior sulfanila.

Em uma outra forma de realização particular, quando R₇ é R₁₄NH, R₁₄ é isopropila, butila, cicloexila, fenila, bromofenila, diclorofenila, metoxifenila, etilfenila, tolila, trifluorometilfenila ou metiltiofenila.

5 Em uma forma de realização particular, quando R₇ é R₈O, R₈ é escolhido de alquila inferior; cicloexila; fenila e fenila substituído com halo, alquila inferior, alcóxi inferior ou alquila inferior sulfanila.

Em uma forma de realização muitíssimo particular, quando R₇ é R₈O, R₈ é isopropila, butila, cicloexila, fenila, bromofenila, diclorofenila, metoxifenila, etilfenila, tolila, trifluorometilfenila ou metiltiofenila.

10 Adequadamente, R_{7b} é escolhido de alquila C₁-C₁₃; alquila inferior substituído; fenila; naftila; fenila substituído com ciano, halo, alquila inferior, alcóxi inferior, nitro, metilenodióxi ou trifluorometila; bifenilila, benzila e heterociclila. O mais adequadamente, R_{7b} é escolhido de fenila substituído com um ou mais grupos halo, metila, ciano, trifluorometila, 15 trifluoro-metóxi, carbóxi ou metoxicarbonila; piperidinila e naftila. Ainda mais adequadamente, R_{7b} é halofenila, metilalofenila, polialofenila, tolila, dimetilfenila, metoxifenila, dimetoxifenila, cianofenila, trifluorometilfenila, trifluorometoxifenila, bis(trifluorometil)fenila, carboxifenila, t-butilfenila, metoxicarbonilfenila, piperidinila e naftila.

20 Compostos em que R₃ é -NR₆(SO₂R_{7a})

Quando R₃ é -NR₆(SO₂R_{7a}), R₆ é como descrito acima e R_{7a} é escolhido de alquila C₁-C₁₃; fenila; naftila; fenila substituído com ciano, halo, alquila inferior, alcóxi inferior, nitro, metilenodióxi ou trifluorometila; bifenilila e heteroarila. Mais adequadamente, R_{7a} é escolhido de fenila substituído com halo, alquila inferior, alcóxi inferior, ciano, nitro, metilenodióxi ou trifluorometila e naftila.

Subgênero Particular

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I, R₁ é aril-alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroaril-alquila C₁-C₄

opcionalmente substituído ou naftalenilmetila;

R₂ é alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído;

R_{2'} é hidrogênio;

- R₄ é hidrogênio, ciano ou metila substituído com um ou mais
5 dos seguintes substituintes: halo, alcóxi inferior ou hidróxi;

R₅ é hidrogênio, metila ou ciano; e

R₃ é imidazolila opcionalmente substituído, imidazolinila
opcionalmente substituído, -NHR₆; -N(R₆)(COR₇); -N(R₆)(SO₂R_{7a}); e -N(R₆)
(CH₂R_{7b}).

- 10 Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em
que R₃ é imidazolila opcionalmente substituído,

R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

R₉ é fenila substituído com um ou mais halo e/ou metila; e

- 15 R₁₁ é hidrogênio e R₁₀ é alquila C₁-C₄ substituído
(especialmente, aminometila, aminoetila, aminopropila, acetilamino-metila,
acetilaminoetila, benziloxicarbonilamino-metila ou benziloxicarbonilamino-
etila).

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em
que R₃ é imidazolinila opcionalmente substituído,

- 20 R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

R₉ é metilenodioxifenila; fenila; tolila; metoxifenila; ou
halometilfenila; e

- 25 R₁₂, R_{12'}, R_{13'} e R₁₃ são independentemente hidrogênio ou
alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído. Mais particularmente, R_{13'} e R₁₃ são
hidrogênio.

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em
que R₃ é NHR₆,

R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente

substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído e heterociclila opcionalmente substituído.

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em
5 que R₃ é -NR₆(COR₇),

R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

10 R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído e heterociclila opcionalmente substituído e

15 R₇ é selecionado de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, R₈O- e R₁₄-NH-, em que R₈ é escolhido de alquila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído e R₁₄ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído.

Mais particularmente, R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

20 R₆ é R₁₆-alquíleno e R₁₆ é escolhido de alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, hidroxila e N-heterociclila (especialmente, R₆ é selecionado de alquila inferior opcionalmente substituído, cicloexila opcionalmente substituído; fenila substituído com hidróxi, alcóxi inferior ou alquila inferior; benzila; heteroarilmetila; 25 heteroariletila; heteroarilpropila);

e R₇ é selecionado de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarylila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, R₈O- e R₁₄-NH-, em que R₈ é escolhido de alquila

opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído e R₁₄ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído.

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em
5 que R₃ é NR₆(COR₇),

R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído e heterociclila 10 opcionalmente substituído e

e R₇ é selecionado de alquila opcionalmente substituído; arila; arila substituído; benzila e heteroarila opcionalmente substituído.

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em que R₃ é NR₆(COR₇),

15 R₁, R₂, R_{2'}, R₄, R₅ e R₆ são como definidos acima; e R₇ é tolila, halofenila, halometilfenila, hidroximetilfenila, metilenodioxifenila, formilfenila ou cianofenila.

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em que R₃ é N(R₆) (CH₂R_{7b}),

20 R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído e heterociclila 15 opcionalmente substituído e

25 R_{7b} é escolhido de fenila substituído com um ou mais grupos halo, metila, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, carbóxi ou metoxicarbonila; piperidinila; e naftila.

Em um subgênero particular de compostos da Fórmula I em que R₃ é NR₆(SO₂R_{7a}),

R₁, R₂, R_{2'}, R₄ e R₅ são como definidos acima;

R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído e heterociclila opcionalmente substituído e

R_{7a} é escolhido de fenila substituído com halo, alquila inferior, alcóxi inferior, ciano, nitro, metilenodióxi ou trifluorometila; e naftila.

Os compostos particulares incluem:

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

10 1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-etil-benzamida;

15 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-fluoro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-cloro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

20 1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-bromo-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-trifluorometil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-trifluorometóxi-benzamida;

25 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-

- 1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-cloro-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-ciano-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
5 1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-fluoro-3-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-cloro-4-fluoro-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-fluoro-3-trifluorometil-
10 benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3,4-difluoro-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3,4-dimetóxi-benzamida;
15 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-
diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-
metil-propil]-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;
N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-
20 metil-propil]-4-metil-N-pirrolidin-3-ilmetil-benzamida;
N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-
metil-propil]-4-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida;
N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-
metil-propil]-4-metil-N-piperidin-4-ilmetil-benzamida;
25 N-Azetidin-3-ilmetil-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-
diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-
1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(2-Amino-etil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-

diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-[1-(1-Benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N-(2-guanidino-etil)-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-(3-metóxi-benzil)-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

5 3-Benzil-5,6-dimetil-2-[2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-diidro-imidazol-1-il)-propil]-3H-pirimidin-4-ona;

1-Benzil-5-metil-2-[2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-diidro-imidazol-1-il)-propil]-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-4-carbonitrila;

10 N-[1-(5-Acetyl-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;

Amida do ácido 2-{1-[(3-amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

15 Metilamida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

Etilamida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

Benzilamida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

Fenilamida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

(Acetilamino-metil)-amida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

Metoximetilamida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metilbenzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

Hidroximetilamida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-

- 5 benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico;

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-4-metil-5-(morfolino-4-carbonil)-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

Ácido (2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-

- 10 metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-5-il)-oxo-acético;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

- 15 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-fluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-

- 20 6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-m-tolil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-metóxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

- 25 N-(3-Amino-propil)-N-1-[1-benzil-4-metil-6-oxo-5-(3-trifluoro-metil-fenil)-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-p-tolil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-[1-benzil-5-(4-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 5 N-(3-Amino-propil)-N-[1-[1-benzil-5-(4-metóxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-furan-2-il-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 10 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-furan-3-il-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-tien-3-il-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 15 N-(3-Amino-propil)-N-[1-[1-benzil-4-metil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-[1-benzil-5-(4-ciano-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 20 N-(3-Amino-propil)-N-[1-[1-benzil-5-(3-etóxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-[1-[5-(3-Amino-fenil)-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-o-tolil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 25 N-[1-[5-(3-Acetilamino-fenil)-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-[1-benzil-5-(3-ciano-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-[1-benzil-5-(3-dimetilamino-fenil)-

- 4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2-metóxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2-etóxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 5 6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2-fluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3,4-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 10 N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,3-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,4-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,5-difluoro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 15 N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(2,5-dimetil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3,4-dimetil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- 20 N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3,4-dimetóxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-1-[5-(3-Amino-4-metil-fenil)-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-
- 25 diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(4-hidroximetil-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(3-metóxi-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;

- N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-benzil-5-(piperonil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-5-naftalen-1-il)-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 5 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-fluoro-benzamida;
- 10 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-etil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-trifluorometil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-trifluorometóxi-benzamida;
- 15 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-cloro-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-ciano-benzamida;
- 20 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3,4-difluoro-benzamida;
- 25 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3,4-dimetóxi-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;

- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-fenil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-propil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 5 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-isopropil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metoximetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 10 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-hidroximetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 15 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metóxi-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- Éster etílico do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metilbenzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-4-carboxílico;
- 20 Amida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metilbenzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-4-carboxílico;
- N-[1-(4-Acetilamino-1-benzil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida;
- 25 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-6-oxo-1,6-diidro-

- piridimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-isoipropil-4-metil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-fluoro-4-metil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 5 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1,5-dibenzil-4-metil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
- 10 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenil-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
Éster etílico do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metilbenzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diido-pirimidino-5-carboxílico;
- 15 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metóxi-benzamida;
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-
- 20 pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-ciano-benzamida;
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-
- 25 pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
N-(2-Amino-etil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-

- 1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;
N-(2-Amino-etil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-ciano-benzamida;
5 (2-amino-etil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico;
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;
10 (3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido 5-metil-pirazino-2-carboxílico;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-2-metóxi-acetamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(4,5-dimetil-1-naftalen-1-ilmetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-2-metóxi-acetamida;
15 2-{1-[4-(2-Amino-etil)-2-p-tolil-imidazol-1-il]-2-metil-propil}-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona;
3-Benzil-5,6-dimetil-2-[2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-diidro-imidazol-1-il)-propil]-3H-pirimidin-4-ona;
20 3-Benzil-5,6-dimetil-2-{2-metil-1-[2-(5-metil-tiofen-2-il)-4,5-diidro-imidazol-1-il]-propil}-3H-pirimidin-4-ona;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidropirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzenossulfonamida;
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(3-benzil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexaidro-quinazolin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
25 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(3-benzil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-3H-ciclopentapirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida; e
2-(1-Amino-2-metil-propil)-3-benzil-3,5,6,7-tetraidrociclopenta-pirimidin-4-ona.

Utilidade, Teste e Administração

Utilidade Geral

Uma vez fabricados, os compostos da invenção encontram uso em uma variedade de aplicações que envolvem a alteração da mitose. Como 5 será avaliado por aqueles habilitados na técnica, a mitose podem ser alterada de uma variedade de modos; isto é, pode-se afetar a mitose aumentando-se ou diminuindo-se a atividade de um componente no caminho mitótico. De outro modo estabelecido, a mitose pode ser afetada (por exemplo, rompida) perturbando-se o equilíbrio, pela inibição ou ativação de certos componentes. 10 Métodos similares podem ser usados para alterar a meiose.

Em uma forma de realização particular, os compostos da invenção são usados para inibir a formação do fuso mitótico, causando assim uma parada prolongada do ciclo celular na mitose. Por “inibir” neste contexto é intencionado diminuir ou interferir com a formação do fuso mitótico ou 15 causar a disfunção do fuso mitótico. Por “formação do fuso mitótico” aqui é intencionado a organização de microtúbulos nas estruturas bipolares pelas cinesinas mitóticas. Por “disfunção do fuso mitótico” aqui é intencionado a parada mitótica e a formação de fuso monopolar.

Os compostos da invenção são úteis para ligarem-se a, e/ou 20 inibir a atividade de, uma cinesina mitótica, KSP. Em uma forma de realização, a KSP é a KSP humana, embora os compostos possam ser usados para se ligarem às cinesinas KSP de outros organismos ou inibir a sua atividade. Neste contexto, “inibir” significa aumentar ou diminuir a separação 25 de polo do fuso, causando a má formação, isto é, a abertura, dos polos do fuso mitótico ou de outro modo causando a perturbação morfológica do fuso mitótico. Também incluído dentro da definição de KSP para estes propósitos são variantes e/ou fragmentos de KSP. Ver a Patente U. S. 6.437.115, por meio deste incorporada por referência em sua totalidade. Os compostos da invenção mostraram ter especificidade para a KSP. Entretanto, a presente

invenção inclui o uso dos compostos para se ligarem ou modular outras cinesinas mitóticas.

Os compostos da invenção são usados para tratar a proliferação de doenças celulares. Tais estados de doença que podem ser tratados pelos compostos, composições e métodos aqui fornecidos incluem, mas não são limitados ao câncer (ainda debatido abaixo), doença autoimune, distúrbios fúngicos, artrite, rejeição de enxerto, doença do intestino inflamatório, proliferação celular induzida depois de procedimentos médicos, incluindo, mas não limitados à cirurgia, angioplastia e outros. O tratamento inclui inibir a proliferação celular. É avaliado que em alguns casos as células podem não estar em um estado anormal e não obstante requerer tratamento. Assim, em uma forma de realização, a invenção aqui inclui a aplicação às células ou aos indivíduos afeitos ou sujeitos à aflição iminente com qualquer um destes distúrbios ou estados.

Os compostos, composições e métodos aqui fornecidos são

particularmente considerados úteis para o tratamento de câncer incluindo tumores sólidos tais como de pele, mama, cérebro, carcinomas cervicais, carcinomas testiculares, etc. Mais particularmente, os canceres que podem ser tratados pelos compostos, composições e métodos da invenção incluem, mas

não são limitados a: Cardíacos: sarcoma (angiossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmonares: carcinoma broncogênico (célula escamosa, célula pequena não diferenciada, célula grande não diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, linfoma,

hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinais: esôfago (carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, leiomiossarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomiossarcoma), pâncreas (adenocarcinoma dutal, insulinoma, glicagonoma, gastrinoma, tumores carcinóides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinóides, sarcoma de

Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma); Trato genitourinário: rim (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula interticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatóides, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Osso: sarcoma osteogênico (osteossarcoma), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula reticular), mieloma múltiplo, tumor de célula gigante maligna, cordoma, osteocronfroma (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores de célula gigante; Sistema nervoso: cabeça (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningossarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendrogioma, schwanoma, retinoblastoma, tumores congênitos), neurofibroma da medula espinhal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cerviz (carcinoma cervical, displasia cervical pré tumoral), ovários (carcinoma ovariano (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado), tumores de célula tecal granulosa, tumores de célula de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de célula escamosa, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara, carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrióide (rabdomiossarcoma embrional), tubos de falópio (carcinoma); Hematológicos: sangue (leucemia

mielóide (aguda e crônica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativa, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica), doença de Hodgkin, linfoma que não de Hodgkin (linfoma maligno); Pele: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Karposi, verrugas, nevos displásticos, lipoma, angioma, dermatofibroma, quelóides, psoriase; e Glândulas adrenais: neuroblastoma. Assim, o termo “célula cancerosa” como aqui fornecido, inclui uma célula aflagida por qualquer uma das condições identificadas acima.

10 Teste

Para o ensaio da atividade moduladora de KSP, no geral a KSP ou um composto de acordo com a invenção são não difusivelmente ligados a um suporte insolúvel tendo áreas que recebem amostra isoladas (por exemplo, uma placa microtituladora, uma série, etc.). O suporte insolúvel pode ser fabricado de qualquer composição à qual a amostra possa ser ligada é facilmente separada do material solúvel e seja de outro modo compatível com o método global de triagem. A superfície de tais suportes pode ser sólida ou porosa e de qualquer forma conveniente. Os exemplos de suportes insolúveis adequados incluem placas microtituladoras, séries, membranas e pérolas. Estas são tipicamente fabricadas de vidro, plástico (por exemplo, poliestireno), polissacarídeos, náilon ou nitrocelulose, Teflon, etc. As placas microtituladoras e as séries são especialmente convenientes porque um grande número de ensaios podem ser realizados simultaneamente, usando quantidades pequenas de reagentes e amostras. A maneira particular de ligação da amostra não é crucial contanto que ela seja compatível com os reagentes e métodos globais da invenção, mantenha a atividade da amostra e não seja difusível. Os métodos particulares de ligação incluem o uso de anticorpos (que não bloqueiem estericamente o sítio de ligação de ligando ou a seqüência de ativação quando a proteína está ligada ao suporte), ligação

direta aos suportes “pegajosos” ou iônicos, reticulação química, a síntese da proteína ou agente na superfície, etc. A seguir da ligação da amostra, o material não ligado em excesso é removido por lavagem. As áreas que recebem a amostra podem ser depois bloqueadas através da incubação com 5 albumina sérica bovina (BSA), caseína ou outra proteína ou outra porção inócuas.

Os compostos da invenção podem ser usados eles próprios para inibir a atividade de uma cinesina mitótica, particularmente a KSP. Em 10 uma forma de realização, um composto da invenção é combinado com a KSP e a atividade da KSP é ensaiada. A atividade de cinesina (incluindo a KSP) é conhecida na técnica e inclui uma ou mais atividades de cinesina. As atividades de cinesina incluem a capacidade para afetar a hidrólise de ATP; a ligação de microtúbulo; transição gradual e polimerização/despolimerização (efeitos nas dinâmicas de microtúbulo); ligação a outras proteínas do fuso; 15 ligação às proteínas envolvidas no controle do ciclo celular; servir como um substrato para outras enzimas, tais como cinases ou proteases; e atividades celulares de cinesina específicas tais como a separação do polo do fuso.

Métodos de realizar ensaios de motilidade são bem conhecidos por aqueles de habilidade na técnica. (Ver por exemplo, Hall, *et al.* (1996), 20 Biophys. J., 71: 3467 a 3476, Turner *et al.*, 1996, Anal. Biochem. 242 (1): 20 a 25; Gittes *et al.*, 1996, Biophys. J. 70 (1): 418 a 429; Shirakawa *et al.*, 1995, J. Exp. Biol. 198: 1809 a 1815; Winkelmann *et al.*, 1995, Biophys. J. 68: 2444 a 2453; Winkelmann *et al.*, 1995, Biophys. J. 68: 72S.)

Métodos conhecidos na técnica para determinar a atividade de hidrólise de ATPase também podem ser usados. Adequadamente, os ensaios com base em solução são utilizados. A Patente U. S. 6.410.254, por meio deste incorporada por referência em sua totalidade, descreve tais ensaios. Alternativamente, métodos convencionais são usados. Por exemplo, a liberação de P_i da cinesina pode ser quantificada. Em uma forma de

realização, os ensaios de atividade de hidrólise da ATPase utiliza PCA 0,3 M (ácido perclórico) e reagente de malaquita verde (8,27 mM de molibdato de sódio II, 0,33 mM de oxalato de malaquita verde e 0,8 mM de Triton X-100). Para realizar o ensaio, 10 μ l da mistura de reação é extinta em 90 μ l de PCA 5 0,3 M frio. Padrões de fosfato são usados de modo que os dados possam ser convertidos para mM de fosfato inorgânico liberado. Quando todas as reações e padrões tenham sido extintos em PCA, 100 μ l de reagente de malaquita verde é adicionado aos reservatórios relevantes por exemplo, em uma placa 10 microtituladora. A mistura é desenvolvida durante 10 a 15 minutos e a placa é lida em uma absorbância de 650 nm. Se padrões de fosfato foram usados, as leituras de absorbância podem ser convertidas a mM de P_i e plotadas com o tempo. Adicionalmente, os ensaios de ATPase conhecidos na técnica incluem 15 o ensaio de luciferase.

A atividade de ATPase de domínios motores de cinesina também pode ser usada para monitorar os efeitos de agentes e são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Em uma forma de realização os 20 ensaios de ATPase de cinesina são realizados na ausência de microtúbulos. Em uma outra forma de realização, os ensaios de ATPase são realizados na presença de microtúbulos. Diferentes tipos de agentes podem ser detectados nos ensaios acima. Em uma forma de realização, o efeito de um agente é independente da concentração de microtúbulos e ATP. Em uma outra forma de realização, o efeito dos agentes sobre a ATPase de cinesina pode ser diminuído aumentando-se as concentrações de ATP, microtúbulos ou de 25 ambos. Já em uma outra forma de realização, o efeito do agente é aumentado aumentando-se as concentrações de ATP, microtúbulos ou ambos.

Compostos que inibem a atividade bioquímica de KSP *in vitro* podem ser depois triados *in vivo*. Os métodos de triagem *in vivo* incluem os ensaios de distribuição de ciclo célula, viabilidade célula ou a presença, morfologia, atividade, distribuição ou número de fusos mitóticos. Os métodos

para monitorar a distribuição do ciclo celular de uma população de célula, por exemplo, pela citometria de fluxo, são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, como o são os métodos para determinar a viabilidade celular. Ver por exemplo, a Patente U. S. 6.437.115, por meio deste 5 incorporada por referência em sua totalidade. Os métodos microscópicos para monitorar a formação e má formação de fuso são bem conhecidos por aqueles de habilitados na técnica (ver, por exemplo, Whitehead e Rattner (1998), J. Cell Sci. 111: 2551 a 2561; Galgio *et al*, (1996) J. Cell Biol., 135: 399 a 414), cada uma aqui incorporada por referência em sua totalidade.

10 Os compostos da invenção inibem a KSP de cinesina. Uma medida de inibição é IC_{50} , definida como a concentração do composto no qual a atividade de KSP é diminuída em cinqüenta por cento em relação a um controle. Os compostos preferidos têm IC_{50} 's de menos do que cerca de 1 mM, com as formas de realização preferidas tendo IC_{50} 's de menos do que 15 cerca de 100 μ M, com formas de realização mais preferidas tendo IC_{50} 's de menos do que cerca de 10 μ M, com as formas de realização particularmente preferidas tendo IC_{50} 's de menos do que cerca de 1 μ M e formas de realização especialmente preferidas tendo IC_{50} 's de menos do que cerca de 100 nM e com as formas de realização mais preferidas tendo IC_{50} 's de menos do que 20 cerca de 10 nM. A medição de IC_{50} é feita usando um ensaio de ATPase tal como aqui descrito.

Uma outra medida da inibição é K_i . Para os compostos com IC_{50} 's menores do que 1 M, a K_i ou K_a são definidas como a constante da taxa 25 de dissociação para a interação dos compostos aqui descritos com a KSP. Os compostos preferidos têm K_i 's de menos do que cerca de 100 μ M, com formas de realização preferidas tendo K_i 's de menos do que cerca de 10 μ M e formas de realização particularmente preferidas tendo K_i 's de menos do que cerca de 1 μ M e formas de realização especialmente preferidas tendo K_i 's de menos do que cerca de 100 nM e com as formas de realização mais preferidas

tendo K_i 's de menos do que cerca de 10 nM.

O K_i para um composto é determinado a partir da IC_{50} com base nas três hipóteses e na equação de Michaelis-Menten. Primeira, apenas uma molécula do composto se liga à enzima e não há cooperatividade. 5 Segunda, as concentrações da enzima ativa e do composto testado são conhecidas (isto é, não há nenhuma quantidade significante de impurezas ou formas inativas nas preparações). Terceira, a taxa enzimática do complexo enzima-inibidor é zero. Aos dados de taxa (isto é, a concentração do composto) são ajustados à equação:

$$V = V_{max} E_0 \left[1 - \frac{(E_0 + I_0 + Kd) - \sqrt{(E_0 + I_0 + Kd)^2 - 4 E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

10 onde V é a taxa observada, V_{max} é a taxa da enzima livre, I_0 é a concentração de inibidor, E_0 é a concentração da enzima, e Kd é a constante de dissociação do complexo enzima-inibidor.

Uma outra medida da inibição é GI_{50} , definida como a concentração do composto que resulta em uma diminuição na taxa de desenvolvimento celular em cinqüenta por cento. Os compostos preferidos têm GI_{50} 's de menos do que cerca de 1 mM; aqueles tendo uma GI_{50} de menos do que cerca de 20 μM são mais preferidos; aqueles tendo uma GI_{50} de menos do que cerca de 10 μM tanto mais; aqueles tendo um GI_{50} de menos do que cerca de 1 μM tanto mais; aqueles tendo um GI_{50} de menos do que cerca de 100 nM tanto mais; e aqueles tendo um GI_{50} de menos do que cerca de 10 nM ainda tanto mais. A medição de GI_{50} é feita usando um ensaio de proliferação celular tal como aqui descrito. Os compostos desta classe foram descobertos inibir a proliferação celular. 15 20

A potência *in vitro* de inibidores de molécula pequena é determinada, por exemplo, ensaiando-se células de câncer ovariano humano (SKOV3) quanto a viabilidade a seguir de uma exposição de 72 horas a uma

série de diluição de 9 pontos do composto. A viabilidade celular é determinada medindo-se a absorbância de formazon, um produto formado pela biorredução de MTS/PMS, um reagente comercialmente disponível. Cada ponto na curva de dose-resposta é calculada como uma porcentagem de células de controle não tratado em 72 horas menos a absorção de fundo (morte celular completa).

Os compostos anti-proliferativos que foram aplicados com sucesso na clínica para tratamento de câncer (quimioterapêuticos contra o câncer) têm GI₅₀'s que variam enormemente. Por exemplo, em células A549, a GI₅₀ do paclitaxel é 4 nM, da doxorubicina é 63 nM, da 5-fluorouracila é 1 μM e da hidroxiuréia é 500 μM (dados fornecidos pela National Cancer Institute, Developmental Therapeutic Program, <http://dtp.nci.nih.gov/>). Portanto, os compostos que inibem a proliferação celular, independente da concentração que demonstra inibição, têm utilidade clínica potencial.

Para utilizar os compostos da invenção em um método de triar quanto aos compostos que se ligam à cinesina KSP, a KSP é ligada a um suporte e um composto da invenção é adicionado ao ensaio. Alternativamente, o composto da invenção é ligado ao suporte e a KSP é adicionada. As classes de compostos entre os quais novos agentes de ligação podem ser procurados incluem anticorpos específicos, agentes de ligação não naturais identificado nas triagens de bibliotecas químicas, análogos peptídicos, etc. De interesse particular são os ensaios de triagem quanto aos agentes candidatos que tenham uma toxicidade baixa para as células humanas. Uma ampla variedade de ensaios podem ser usados para este propósito, incluindo ensaios de ligação de proteína-proteína *in vitro* rotulada, ensaios de mudança de mobilidade eletroforética, imunoensaios quanto a ligação de proteína, ensaios funcionais (ensaços de fosforilação, etc.) e outros.

A determinação da ligação do composto da invenção à KSP pode ser feita em vários modos. Em uma forma de realização, o composto é

rotulado, por exemplo, com uma porção fluorescente ou radioativa e a ligação é determinada diretamente. Por exemplo, isto pode ser feito ligando-se toda ou uma porção da KSP a um suporte sólido, adicionando-se um composto de teste rotulado (por exemplo um composto da invenção em que pelo menos um átomo foi substituído por um isótopo detectável), retirando-se por lavagem o reagente em excesso e determinando-se se a quantidade do rótulo é aquela presente no suporte sólido.

Por “rotulado” aqui é intencionado que o composto seja direta ou indiretamente rotulado com um rótulo que forneça um sinal detectável, por exemplo, radioisótopo, rótulo fluorescente, enzima, anticorpos, partículas tais como partículas magnéticas, rótulo quimioluminescente ou moléculas de ligação específica, etc. As moléculas de ligação específica incluem pares, tais como biotina e estreptavidina, digoxina e antidigoxina, etc. Quanto os membros de ligação específica, o membro complementar pode ser normalmente rotulado com uma molécula que forneça a detecção, de acordo com procedimentos conhecidos, como esboçado acima. O rótulo pode fornecer direta ou indiretamente um sinal detectável.

Em algumas formas de realização, apenas um dos componentes é rotulado. Por exemplo, as proteínas de cinesina podem ser rotuladas nas posições de tirosina usando ^{125}I ou com fluoroforos. Alternativamente, mais do que um componente pode ser rotulado com rótulos diferentes; usando ^{125}I para as proteínas, por exemplo e um fluoroforo para os agentes antimitóticos.

Os compostos da invenção também podem ser usados como competidores para triar quanto aos candidatos a medicamento adicionais. “Agente candidato” ou “candidato a medicamento” ou equivalentes gramaticais como aqui usados descrevem qualquer molécula, por exemplo, proteína, oligopeptídeo, molécula orgânica pequena, polissacarídeo, polinucleotídeo, etc., a ser testada quanto a bioatividade. Elas podem ser

capazes de alterar direta ou indiretamente o fenótipo da proliferação celular ou a expressão de uma seqüência de proliferação celular, incluindo tanto as seqüências de ácido nucléico quanto as seqüências de proteína. Em outros casos, a alteração da ligação e/ou atividade da proteína de proliferação celular é triada. As triagens deste tipo podem ser realizadas na presença ou ausência de microtúbulos. No caso onde a ligação ou atividade da proteína são triadas, as formas de realização particulares excluem as moléculas já conhecidas por se ligarem àquela proteína particular, por exemplo, estruturas poliméricas tais como microtúbulos e fontes de energia tais como ATP. Formas de realização particulares de ensaios aqui incluem agentes candidatos que não se ligam à proteína de proliferação celular no seu estado nativo endógeno chamado aqui como agentes “exógenos”. Em uma outra forma de realização, os agentes exógenos ainda excluem anticorpos para a KSP.

Agentes candidatos podem abranger numerosas classes químicas, embora tipicamente elas sejam moléculas orgânicas, preferivelmente elas são compostos orgânicos pequenos tendo um peso molecular de mais do que 100 e menos do que cerca de 2.500 Daltons. Os agentes candidatos compreendem grupos funcionais necessários para a interação estrutural com proteínas, particularmente ligação de hidrogênio e ligação lipofílica e tipicamente incluem pelo menos um grupo amina, carbonila, hidroxila, éter ou carboxila, preferivelmente pelo menos dois dos grupos químicos funcionais. Os agentes candidatos freqüentemente compreendem estruturas carbônicas cíclicas ou heterocíclicas e/ou estruturas aromáticas ou poliaromáticas substituídas com um ou mais dos grupos funcionais acima. Os agentes candidatos também são encontrados entre as biomoléculas incluindo peptídeos, sacarídeos, ácidos graxos, esteróides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estruturais ou combinações destas.

Agentes candidatos são obtidos de uma ampla variedade de fontes incluindo bibliotecas de compostos sintéticos ou naturais. Por exemplo,

numerosos meios são disponíveis para a síntese aleatória e direcionada de uma ampla variedade de compostos orgânicos e biomoléculas, incluindo a expressão de oligonucleotídeos randomizados. Alternativamente, as bibliotecas de compostos naturais na forma de extratos bacterianos, fúngicos, 5 vegetais e animais são disponíveis ou facilmente produzidas. Adicionalmente, as bibliotecas e compostos naturais ou sinteticamente produzidos são facilmente modificados através de meios químicos, físicos e bioquímicos convencionais. Os agentes farmacológicos conhecidos podem ser submetidos às modificações químicas direcionadas ou aleatórias, tais como acilação, 10 alquilação, esterificação e/ou amidificação para produzir análogos estruturais.

Os ensaios de triagem competitivos podem ser feitos combinando-se KSP e um candidato a medicamento em uma primeira amostra. Uma segunda amostra compreende um composto da presente invenção, a KSP e um candidato a medicamento. Isto pode ser realizado na 15 presença ou ausência de microtúbulos. A ligação do candidato a medicamento é determinada para ambas as amostras e uma mudança ou diferença na ligação entre as duas amostras indica a presença de um candidato a medicamento capaz de ligar-se à KSP e potencialmente inibindo a sua atividade. Isto é, se a ligação do candidato a medicamento é diferente na segunda amostra em 20 relação à primeira amostra, o candidato a medicamento é capaz de ligar-se à KSP.

Em uma forma de realização particular, a ligação do agente candidato à KSP é determinada através do uso de ensaios de ligação competitiva. Nesta forma de realização, o competidor é uma porção de 25 ligação conhecida por ligar-se à KSP, tal como um anticorpo, peptídeo, parceiro de ligação, ligando, etc. Sob certas circunstâncias, pode haver ligação competitiva como entre o agente candidato e a porção de ligação, com a porção de ligação deslocando o agente candidato.

Em uma forma de realização, o agente candidato é rotulado. O

agente candidato ou o competidor ou ambos são adicionados primeiro à KSP por um tempo suficiente para permitir a ligação, se presente. As incubações podem ser realizadas em qualquer temperatura que facilite a atividade ótima, tipicamente entre 4 e 40° C.

5 Os períodos de incubação são selecionados quanto a atividade ótima, mas também podem ser otimizados para facilitar a triagem rápida de alto rendimento. Tipicamente entre 0,1 e 1 hora será suficiente. O reagente em excesso é no geral removido ou lavado para fora. O segundo componente é depois adicionado e a presença ou ausência do componente rotulado é 10 seguida, para indicar a ligação.

Em uma outra forma de realização, o competidor é adicionado primeiro, seguido pelo agente candidato. O deslocamento do competidor é uma indicação de que o agente candidato está ligado à KSP e assim é capaz de ligar-se e potencialmente inibir, a atividade da KSP. Nesta forma de realização, cada componente pode ser rotulado. Assim, por exemplo, se o competidor é rotulado, a presença de rótulo na solução de lavagem indica o deslocamento pelo agente. Alternativamente, se o agente candidato é rotulado, a presença do rótulo no suporte indica o deslocamento.

20 Em uma forma de realização alternativa, o agente candidato é adicionado primeiro, com incubação e lavagem, seguido pelo competidor. A ausência de ligação pelo competidor pode indicar que o agente candidato está ligado à KSP com uma afinidade mais alta. Assim, se o agente candidato é rotulado, a presença do rótulo no suporte, ligado com uma falta de ligação de competidor, pode indicar que o agente candidato é capaz de ligação à KSP.

25 A inibição é testada triando-se quanto aos agentes candidatos capazes de inibir a atividade da KSP que compreende as etapas de combinar um agente candidato com KSP, como acima e determinar uma alteração na atividade biológica da KSP. Assim, nesta forma de realização, o agente candidato deve tanto ligar-se à KSP (embora isto possa não ser necessário)

quanto alterar a sua atividade biológica ou bioquímica como aqui definido. Os métodos incluem tanto os métodos de triagem *in vitro* quanto os de triagem *in vivo* de células quanto às alterações na distribuição do ciclo celular, viabilidade celular ou quanto a presença, morfologia, atividade, distribuição ou quantidade de fusos mitóticos, como são no geral esboçados acima.

Alternativamente, a triagem diferencial pode ser usada para identificar candidatos a medicamento que se ligam à KSP nativa, mas não podem ligar-se à KSP modificada.

Controles positivos e controles negativos podem ser usados nos ensaios. Adequadamente todas as amostras de controle e teste são realizadas pelo menos em triplicata para se obter resultados estatisticamente significantes. A incubação de todas as amostras é por um tempo suficiente para a ligação do agente à proteína. A seguir da incubação, todas as amostras são lavadas livres de material não especificamente ligados e a quantidade de agente ligado, no geral rotulado determinada. Por exemplo, onde um radiorrótulo é utilizado, as amostras podem ser contadas em um contador de cintilação para determinar a quantidade de composto ligado.

Uma variedade de outros reagentes pode ser incluída nos ensaios de triagem. Estes incluem reagentes como sais, proteínas neutras, por exemplo, albumina, detergentes, etc que podem ser usados para facilitar a ligação de proteína-proteína ótima e/ou reduzir as interações não específicas ou de fundo. Também os reagentes que de outro modo melhoram a eficiência do ensaio, tais como inibidores de protease, inibidores de nuclease, agentes anti-microbianos, etc., podem ser usados. A mistura de componentes pode ser adicionada em qualquer ordem que forneça a ligação requerida.

Administração

Consequentemente, os compostos da invenção são administrados às células. Por “administrados” aqui é intencionado a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um composto da

invenção a um célula em cultura de célula ou em um paciente. Por “dose terapeuticamente eficaz” aqui é intencionado uma dose que produz os efeitos para os quais ela é administrado. A dose exata dependerá do propósito do tratamento e será averiguável por uma pessoa habilitada na técnica usando as técnicas conhecidas. Como é conhecido na técnica, ajustes para a liberação sistêmica versus localizada, idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, interação medicamentosa e a gravidade da condição podem ser necessários e será averiguável com experimentação de rotina por aqueles habilitados na técnica. Por “células” aqui é intencionado qualquer célula em que a mitose ou a meiose podem ser alteradas.

Um “paciente” para os propósitos da presente invenção inclui tanto seres humanos quanto outros animais, particularmente mamíferos e outros organismos. Assim os métodos são aplicáveis tanto para a terapia humana quanto aplicações veterinárias. Na forma de realização preferida o paciente é um mamífero e na forma de realização muitíssimo preferida o paciente é um ser humano.

Os compostos da invenção tendo a atividade farmacológica podem ser administrados, preferivelmente como uma composição farmaceuticamente aceitável que compreenda um excipiente farmacêutico, a um paciente, como aqui descrito. Dependendo da maneira de introdução, os compostos podem ser formulados em um variedade de modos como debatido abaixo. A concentração de composto terapeuticamente ativo na formulação pode variar de cerca de 0,1 a 100 % em peso.

Os agentes podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros tratamentos, isto é, radiação ou outros agentes quimioterapêuticos tais como a classe dos taxanos de agentes que parecem atuar na formação de microtúbulo ou a classe da camptotecina de inibidores da topoisomerase I. Quando usados, outros agentes quimioterapêuticos podem ser administrados antes, concorrentemente ou depois da administração de um

composto da presente invenção. Em um aspecto da invenção, um composto da presente invenção é co-administrado com um ou mais outros agentes quimioterapêuticos. Por “co-administrar” é intencionado que os presentes compostos sejam administrados a um paciente tal que os presentes compostos assim como o composto co-administrado possam ser encontrados na corrente sanguínea do paciente ao mesmo tempo, independente de quando os compostos são realmente administrados, incluindo simultaneamente.

A administração dos compostos e composições da presente invenção pode ser feita em um variedade de modos, incluindo, mas não limitados a oral, subcutânea, intravenosa, intranasal, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, retal ou intraocularmente. Em alguns exemplos, por exemplo, no tratamento de ferimentos e inflamação, o composto ou composição podem ser diretamente aplicados como uma solução ou pulverização.

As formas de dosagem farmacêutica incluem um composto da Fórmula I ou um sal, solvato ou solvato de um sal deste farmaceiticamente aceitável e um ou mais excipientes farmacêuticos. Como é conhecido na técnica, excipientes farmacêuticos são ingredientes secundários que funcionam para permitir ou realçar a liberação de um medicamento ou remédio em uma variedade de formas de dosagem (por exemplo: formas orais tais como tabletes, cápsulas e líquidos; formas tópicas tais como as formas dérmicas, oftálmicas e óticas; supositórios; injetáveis; formas respiratórias e outros). Os excipientes farmacêuticos incluem ingredientes inertes ou inativos, sinergísticos ou químicos que substantivamente contribuem para os efeitos medicinais dos ingredientes ativos. Por exemplo, os excipientes farmacêuticos podem funcionar para melhorar as características de fluxo, uniformidade de produto, estabilidade, gosto ou aspecto, para facilitar o manuseio e a administração da dose, por conveniência de uso ou para controlar a biodisponibilidade. Embora os excipientes farmacêuticos sejam

comumente descritos como sendo inerte ou inativo, é avaliado na técnica que existe uma relação entre as propriedades dos excipientes farmacêuticos e as formas de dosagem que as contenham.

Excipientes farmacêuticos adequados para o uso como carregadores ou diluentes são bem conhecidos na técnica e podem ser usados em um variedade de formulações. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edição, A. R. Gennaro, Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Edição, A. R. Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3^a Edição, A. H. Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press (2000); e Handbook of Pharmaceutical Additives, compilado por Michael e Irene Ash, Gower (1995), cada um dos quais é aqui incorporado por referência para todos os propósitos.

As formas de dosagem sólidas orais tais como tabletes tipicamente compreenderão um ou mais excipientes farmacêuticos, que por exemplo podem ajudar a comunicar características de processamento e compressão satisfatórias ou fornecer características físicas desejáveis adicionais ao tablete. Tais excipientes farmacêuticos podem ser selecionados de diluentes, aglutinantes, deslizantes, lubrificantes, desintegrantes, cores, aromas, agentes adoçantes, polímeros, ceras ou outros materiais que retardem a solubilidade.

As composições para a administração intravenosa no geral compreenderão fluidos intravenosos, isto é, soluções estéreis de produtos químicos simples tais como açúcares, aminoácidos ou eletrólitos, que podem ser facilmente transportados pelo sistema circulatório e assimilados. Tais fluidos são preparados com água para injeção USP.

Os fluidos comumente usados para o uso intravenoso (IV) são divulgados em Remington, the Science and Practice of Pharmacy [citação

completa anteriormente fornecida] e incluem:

álcool (por exemplo, em dextrose e água (“D/W”) [por exemplo, 5 % de dextrose] ou dextrose e água [por exemplo, 5 % de dextrose] em solução salina normal (“NSS”); por exemplo 5 % de álcool);

5 aminoácido sintético tal como Aminosyn, FreAmina, Travasol, por exemplo, 3,5 ou 7; 8,5; 3,5, 5,5 ou 8,5 %, respectivamente;

cloreto de amônio por exemplo, 2,14 %;

dextrano 40, em NSS por exemplo, 10 % ou em D5/W por exemplo, 10 %;

10 dextrano 70, em NSS por exemplo, 6 % ou em D5/W por exemplo, 6 %;

dextrose (glicose, D5/W) por exemplo, 2,5 a 50 %;

dextrose e cloreto de sódio por exemplo, 5 a 20 % de dextrose e 0,22 a 0,9 % de NaCl;

15 Ringer’s lactado (Hartmann’s) por exemplo, NaCl 0,6 %, KCl 0,03 %, CaCl₂ 0,02 %; lactato 0,3 %;

manitol por exemplo, 5 %, opcionalmente em combinação com dextrose por exemplo, 10 % ou NaCl por exemplo, 15 ou 20 %;

20 soluções de eletrólito múltiplo com combinações variáveis de eletrólitos, dextrose, frutose, Ringer’s açúcar invertido por exemplo, NaCl 0,86 %, KCl 0,03 %, CaCl₂ 0,033 %;

bicarbonato de sódio por exemplo, 5 %;

cloreto de sódio por exemplo, 0,45, 0,9, 3 ou 5 %;

lactato de sódio por exemplo, 1/6 M; e

25 água estéril para injeção

O pH de tais fluidos podem variar e tipicamente será de 3,5 a 8 tal como conhecido na técnica.

Os seguintes exemplos servem para descrever mais completamente a maneira de usar a invenção descrita acima, assim como para

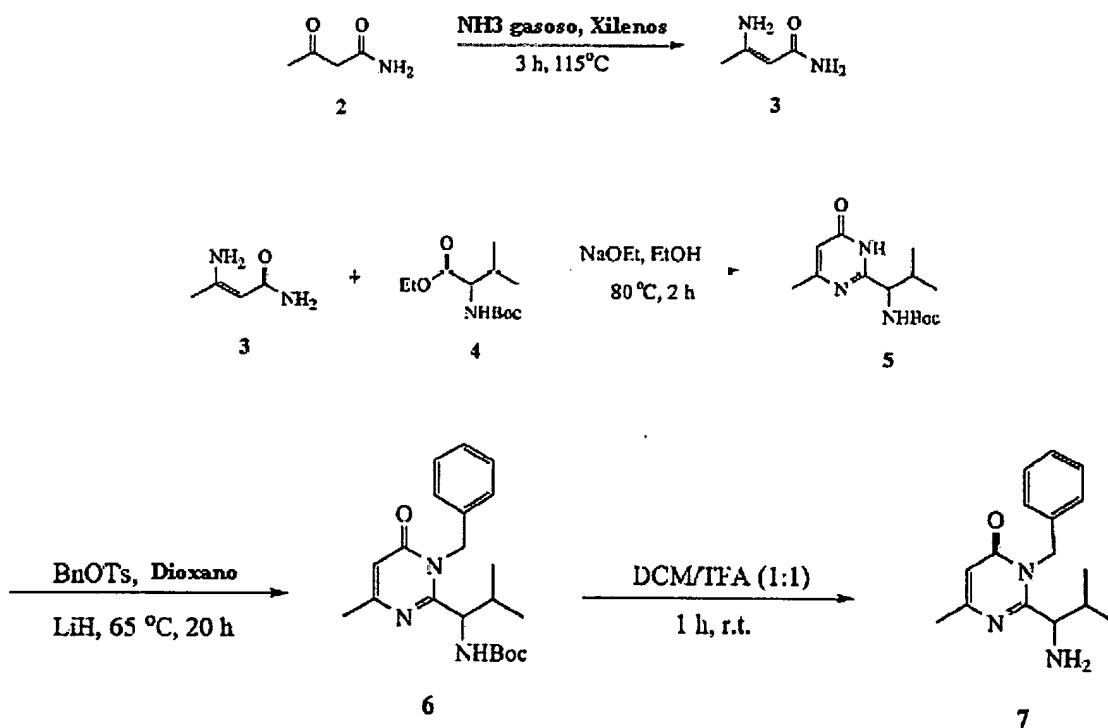
apresentar os melhores modos considerados para realizar os vários aspectos da invenção. É entendido que estes exemplos de nenhum modo servem para limitar o verdadeiro escopo desta invenção, mas ao invés são apresentados com propósitos ilustrativos. Todas as publicações, incluindo mas não limitado 5 às patentes e pedidos de patente, citados neste relatório descritivo são aqui incorporados por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência aqui como se completamente apresentado.

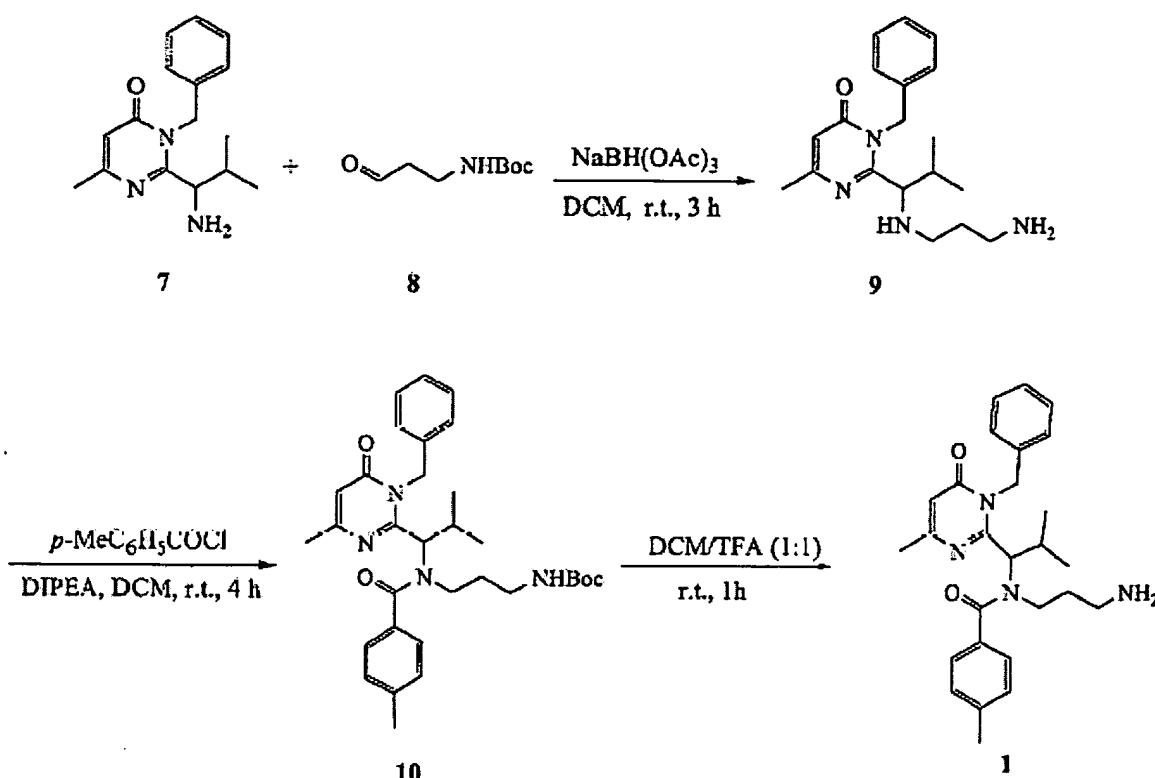
EXEMPLOS

10 Todos os solventes anidros foram adquiridos da Aldrich Chemistry Company em recipientes SureSeal®.

Exemplo 1

Método A





A acetoacetamida 2 (12,0 g, 0,119 mol) e xilenos (200 ml) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 500 ml de 3 bocas equipado com um condensador de refluxo de gelo seco. A mistura resultante foi aquecida a 115° C e purgada continuamente com amônia gasosa durante 3 horas e depois esfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido branco remanescente foi determinado a partir da análise de ^1H RMN ser o produto desejado puro 3 (1,491 g, 14,9 mmoles). Ao resíduo sólido remanescente obtido da filtração foram adicionados 200 ml de água destilada. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e clorofórmio quente (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto desejado adicional 3 (3,628 g, 36,2 mmoles). O rendimento global para a reação foi de 47,4 %.

Etóxido de sódio foi recém gerado pela adição de metal sódio (1,0 g) a etanol anidro (50 ml) cuidadosamente na temperatura ambiente. A uma mistura de β -aminocrotonamida 3 (1,389 g, 13,87 mmoles) e o éster 4

(3,744 g, 15,26 mmoles) em um frasco de 250 ml foi adicionada a solução de etóxido de sódio em etanol anidro (50 ml) na temperatura ambiente. A solução resultante foi aquecida a 80° C e agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 horas. Depois a mistura foi esfriada até a temperatura 5 ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo remanescente foi combinado com 50 ml de água destilada e neutralizado com solução aquosa 1 M de HCl. Ele foi depois extraído com acetato de etila (3 x 40 ml) e clorofórmio quente (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio 10 e concentradas sob pressão reduzida e o resíduo amarelo foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante em coluna usando uma mistura de acetato de etila e hexano como eluente. O produto desejado 5 (1,261 g, 32,3 %) foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z 282,2).

A uma solução de pirimidinona 5 (506 mg, 1,80 mmol) em dioxano (30 ml) foi adicionado hidreto de lítio (17 mg, 2,16 mmoles) na 15 temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 15 minutos na temperatura ambiente, seguido pela adição de tosilato de benzila (519 mg, 1,98 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio a 65° C durante 20 horas. O dioxano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila (50 ml) e água destilada (50 ml). A camada orgânica foi separada e a 20 fase aquosa foi extraída com acetato de etila adicional (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o sólido residual amorfo foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante em coluna 25 usando uma mistura de acetato de etila e hexano como eluente. O produto desejado puro 6 (388 mg, 58,1 %) foi isolado como um sólido branco, que foi completamente caracterizado usando a ^1H RMN e LC/ MS (LRMS(MH)m/z 372,2).

A uma solução de pirimidinona 6 (388 mg 1,04 mmol) em diclorometano (15 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (15 ml) a 0° C. A

solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante uma hora e depois concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (25 ml) e neutralizado com bicarbonato de sódio saturado aquoso (25 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas para fornecer o produto desejado 7 (245 mg, 88,0 %) como um óleo, que foi caracterizado pela análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z 272,2) e usado na etapa seguinte sem outra purificação.

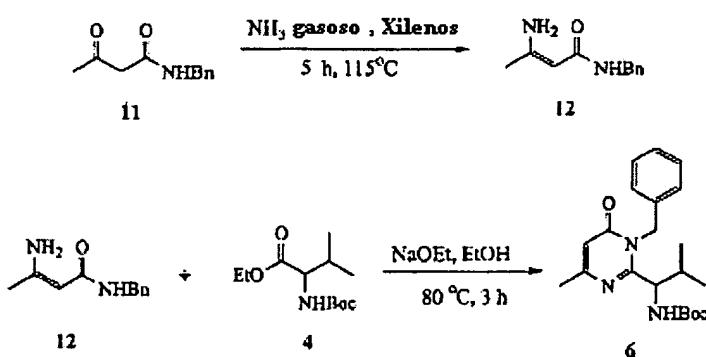
A uma solução de pirimidinona 7 (245 mg, 0,903 mmol) em diclorometano (20 ml) na temperatura ambiente foram adicionados aldeído 8 (188 mg, 1,084 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (230 mg, 1,084 mmol), sucessivamente. A mistura resultante foi agitada sob nitrogênio durante 3 horas, seguido pela adição de água (40 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o resíduo foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante em coluna usando uma mistura de acetato de etila e hexano como eluente fornecendo o produto desejado 9 (250 mg, 64,5 %) como um sólido branco, que foi completamente caracterizado usando a ¹H RMN e LC/ MS (LRMS(MH) m/z 429,6).

A uma solução de pirimidinona 9 (250 mg, 0,583 mmol) e diisopropiletilamina (90 mg, 0,700 mmol) em diclorometano (20 ml) a 0° C foi adicionado cloreto de p-toluoíla (108 mg, 0,700 mmol). A solução resultante foi agitada sob nitrogênio na temperatura ambiente durante 4 horas e extinta com bicarbonato de sódio saturado aquoso (20 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o resíduo foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante em coluna usando uma

mistura de acetato de etila e hexano como eluente, o produto puro 10 (191 mg, 60,0 %) foi isolado como um sólido amorfó, que foi caracterizado usando a ^1H RMN e LC/ MS (LRMS(MH) m/z 547,7).

A uma solução de pirimidinona 10 (67 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (10 ml) na temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante uma hora e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi secado sob alto vácuo e dissolvido em acetato de etila (25 ml). ela foi neutralizada com solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (25 ml) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o resíduo foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante em coluna ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{DCM}$ 0,1: 1: 10 como eluente). O produto desejado 1 (52 mg, 90,0 %) foi isolado como um sólido vítreo, que foi completamente caracterizado com as análises de ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z 447,3).

Método B



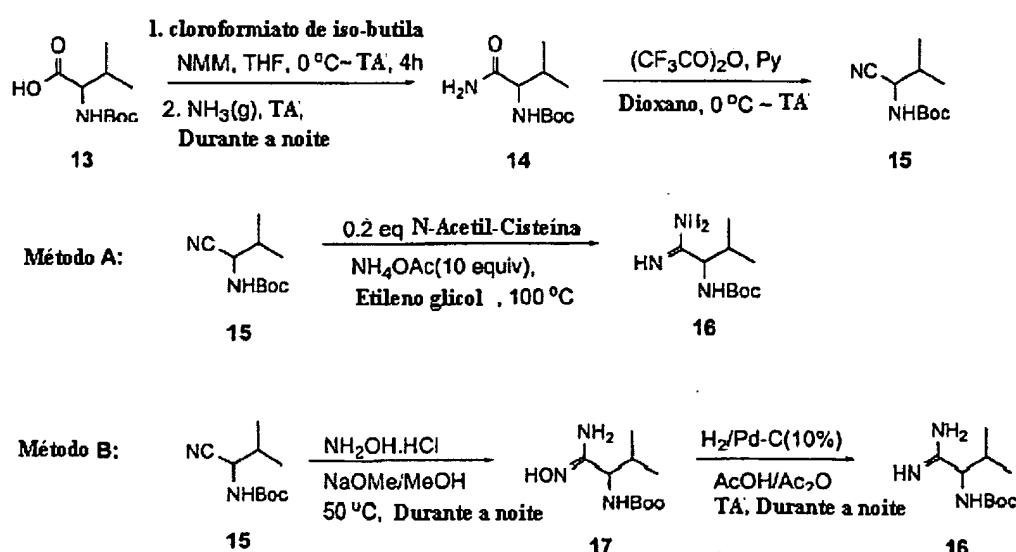
A um frasco de fundo redondo de 500 ml de 3 bocas equipado com um condensador de refluxo de gelo seco foram adicionados β -cetoamida 20 11 (13,0 g, 68,0 mmoles) e xilenos (200 ml). A mistura foi aquecida a 115 ° C, purgada continuamente com amônia gasosa durante 5 horas e depois ela foi esfriada até a temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrado e o resíduo branco amarelado remanescente foi secado sob alto vácuo durante 12

horas. A ^1H RMN indicou que o resíduo conteve 88 % do produto desejado 12 (11,4 g). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etóxido de sódio foi recém gerado pela adição de metal sódio (1,0 g) a etanol anidro (50 ml) cuidadosamente na temperatura ambiente. A esta mistura de β -aminoamida 12 (813 mg, 4,27 mmoles) e éster 4 (1,258 g, 5,12 mmoles) em um frasco de 250 ml foi adicionada a solução de etóxido de sódio em etanol anidro (50 ml) na temperatura ambiente. A solução resultante foi aquecida a 80° C e agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Depois a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O resíduo foi combinado com água destilada (50 ml) e neutralizado com solução aquosa 1 M de HCl e ele foi depois extraído com acetato de etila (3 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida e o resíduo amarelo foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante em coluna usando uma mistura de acetato de etila e hexano como eluente. O produto desejado 6 (10 mg, 1,0 %) foi isolado, que foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z 372,2) e descobriu-se ser idêntico ao produto obtido a partir do Método A.

Exemplo 2

20 Preparação de N-Boc-Val-Amidina



A uma solução a 0° C de N-Boc-DL-Val-OH (Composto 13, 11,0 g, 50,0 mmoles) e N-metil morfolina (7,5 ml, 70,0 mmoles) em tetraidrofurano anidro (300 ml) foi adicionado cloroformiato de iso-butila anidro (8,5 ml, 66,0 mmoles). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 4 horas. O frasco foi depois equipado com um condensador de refluxo de gelo seco e purgado continuamente com amônia gasosa durante 2 horas. A mistura de reação resultante foi depois agitada na temperatura ambiente durante a noite. Depois a maior parte do solvente foi evaporada, o resíduo foi diluído com bicarbonato de sódio saturado aquoso e extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo (10,8 g) foi confirmado ser a amida desejada 14 como julgado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z 216,28). A amida 14 não foi purificada para a transformação subsequente.

A uma solução na temperatura ambiente da amida 14 (1,2 g, 5,0 mmoles) em dioxano (20 ml) foram adicionados piridina (1,0 ml, 12,5 mmoles) e anidrido trifluoroacético (1,41 ml, 10,0 mmoles), sucessivamente. A solução resultante foi agitada durante 4 horas até que nenhum material de partida fosse presente. A reação foi extinta com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (gel de sílica, Hexano/acetato de etila) fornecendo o composto 15 (1,0 g), que foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z 198,26).

A uma solução na temperatura ambiente da nitrila 15 (14,0 g, 71,0 mmoles) e N-acetilcisteína (230 mg, 1,4 mmol) em etileno glicol (200 ml) foi adicionado acetato de amônio sólido (17,8 g, 231,0 mmoles). A solução resultante foi aquecida a 100° C durante 48 horas. A maior parte do etileno glicol foi destilada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em bicarbonato de sódio saturado aquoso (100 ml) e extraído com uma mistura de

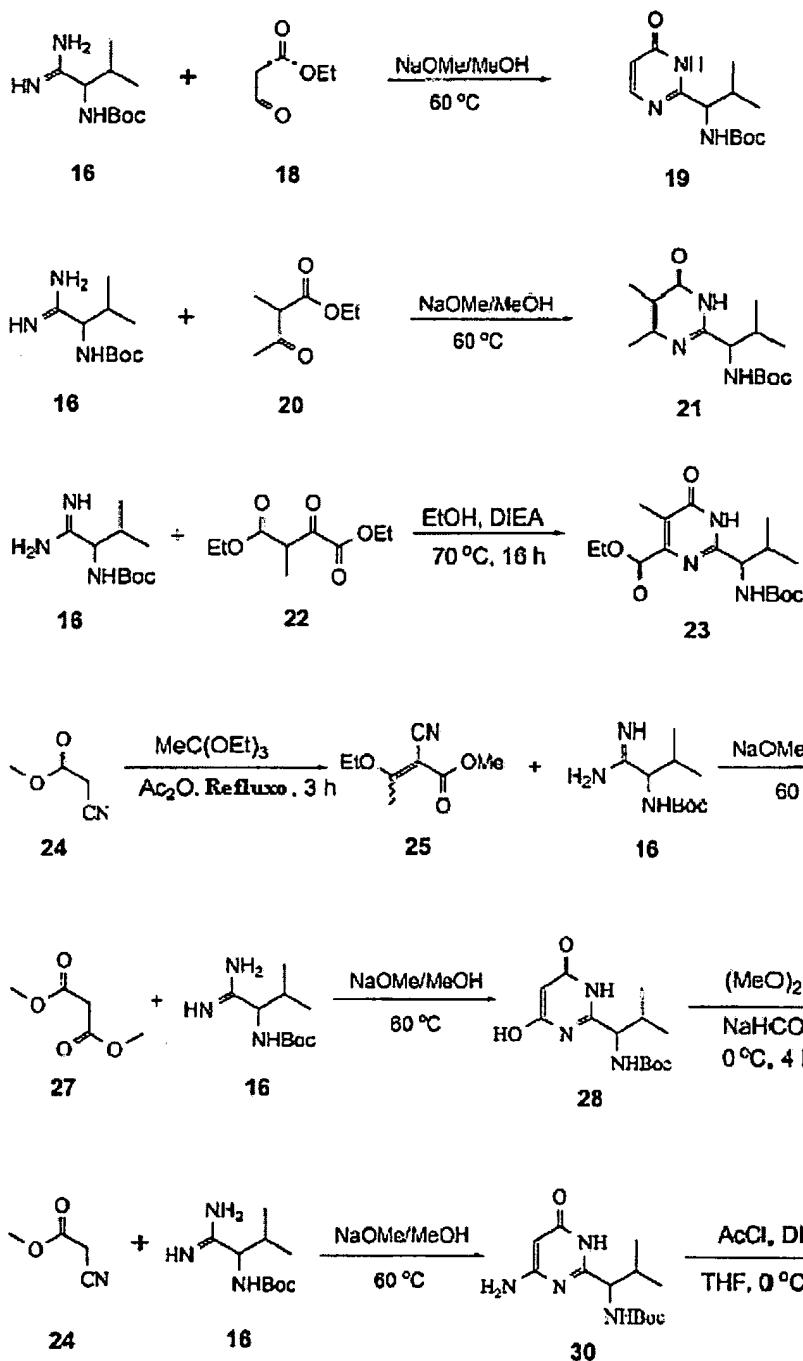
éter dietílico e hexano (3 x 50 ml). A fase aquosa foi depois saturada com cloreto de sódio e extraída com tetraidrofuran (4 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo, produzindo o resíduo 16 (4,5 g) que foi determinado ser puro o bastante para o uso em transformações subsequentes (^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z 217,20)).

A nitrila 15 (1,0 g, 5,0 mmoles) foi carregada em um frasco de 100 ml. Uma solução de metóxido de sódio em metanol (20,0 ml, 10,0 mmoles, 0,5 M) foi depois adicionada ao frasco. À mistura de reação resultante foi adicionada cloridreto de hidroxilamina (690 mg, 10,0 mmoles). A mistura de reação foi depois aquecida a 50° C durante a noite. O solvente foi depois evaporado a vácuo e o resíduo foi dissolvido em solução saturada de cloreto de sódio e extraído com tetraidrofuran (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. O composto 17 (960 mg) foi determinado ser puro o bastante para as transformações subsequentes sem outra purificação (LC/ MS (LRMS (MH) m/z 232,29)).

A uma solução na temperatura ambiente do intermediário 17 (462 mg, 2,0 mmoles) em ácido acético (5,0 ml) foram adicionados anidrido acético (300 μl , 3,0 mmoles) e Pd/C (10 % em peso, 65 mg). A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 24 horas e depois filtrada através de Celite. O tampão de Celite foi lavado com metanol adicional. Depois da evaporação dos solventes, o resíduo foi dissolvido em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 ml) e extraído com uma mistura de éter dietílico/hexano (3 x 10 ml). A fase aquosa foi depois saturada com cloreto de sódio e extraída com tetraidrofuran (4 x 50 ml). As camadas de tetraidrofuran combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A amidina 16 (315 mg) foi determinada ser pura o bastante para a transformação seguinte (^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH)

m/z 217,20)).

Exemplo 3 Preparação de Núcleos de Pirimidinona a partir de N-Boc-Val-Amidina (4)



Acetato de etila (1,11 ml, 11,34 mmoles) foi combinado com 5 metóxido de sódio (416 mg, 7,70 mmoles) e a suspensão resultante foi agitada durante 5 minutos e esfriada a 10° C. Formiato de metila (250 µl, 4,05 mmoles) foi depois adicionado às gotas. A pasta amarela resultante foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 16 horas sob uma atmosfera

de nitrogênio. O aldeído resultante 18 foi usado diretamente sem outra purificação na etapa seguinte.

A uma solução de aldeído 18 (523 mg, 4,05 mmoles) e amidina não purificada 16 (872 mg, 4,05 mmoles) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (20 ml, 10,00 mmoles, 0,5 M). A solução resultante foi aquecida a 60° C durante 30 minutos. A maior parte do metanol foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila (20 ml) e água destilada (20 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo para fornecer um sólido amorfão marrom. A purificação pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila e hexano) produziu a pirimidinona desejada 19 como um sólido branco espumoso (477 mg), que foi caracterizado pela ¹H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 267,32).

A uma solução do β-cetoéster 20 (238 mg, 1,65 mmol) e amidina bruta 16 (355 mg, 1,65 mmol) em metanol foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (10 ml, 5,00 mmoles, 0,5 M). A solução resultante foi aquecida a 60° C durante 30 minutos. A maior parte do metanol foi removida a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila (20 ml) e água destilada (20 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram depois lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio e concentradas para fornecer um sólido amorfão marrom. A purificação pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila e hexano) produziu a pirimidinona desejada 21 como um sólido branco espumoso (98 mg), que foi caracterizada pela ¹H- RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 295,38).

A uma solução na temperatura ambiente de amidina 16 (3,17 g, 14,7 mmoles) e diisopropiletilamina (2,56 ml, 14,7 mmoles) em etanol anidro (75 ml) foi adicionado o éster 22 (2,98 g, 14,7 mmoles). A mistura

resultante foi aquecida a 70° C durante 16 horas. A maior parte do etanol foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes a vácuo, o sólido amarelo amorfo residual foi purificado pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila e hexano) para produzir a pirimidinona desejada 23 (936 mg) como um sólido branco, que foi caracterizado pela ¹H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 353,41).

Uma solução de cianoacetato de metila 24 (1,673 g, 16,88 mmoles) e ortoacetato de trietila (3,424 ml, 18,57 mmoles) em anidrido acético (30 ml) foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. A solução resultante foi esfriada até a temperatura ambiente e a maior parte do anidrido acético foi removida a vácuo. O resíduo foi deixado repousar durante três dias em consequência do que cristais se formaram. O cristalino 25 foi isolado por filtração e usado diretamente na transformação seguinte.

A uma solução do éster 25 (51 mg, 0,28 mmol) e a amidina 16 (20 mg, 0,90 mmol) em metanol foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (3 ml, 1,5 mmol, 0,5 M). A solução resultante foi agitada a 60° C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 30 minutos. A maior parte do metanol foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila e hexano) para fornecer a pirimidinona desejada 26 (27 mg), que foi caracterizada usando ¹H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 306,36).

A uma solução na temperatura ambiente de malonato de dietila

(27, 1,6 ml, 10,0 mmoles) e amidina não purificada 16 (2,5 g, 15 mmoles) em metanol foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (35,0 ml, 17,5 mmoles, 0,5 M em metanol). A solução resultante foi aquecida a 60° C durante 4 horas. A mistura de reação foi depois deixada esfriar até a temperatura ambiente e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em água destilada (15 ml) e saturado com cloreto de sódio. A solução aquosa foi extraída com tetraidrofurano (3 x 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio. Depois da concentração a vácuo, o resíduo 28 foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. O composto 28 foi caracterizado pela LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 10 283,32).

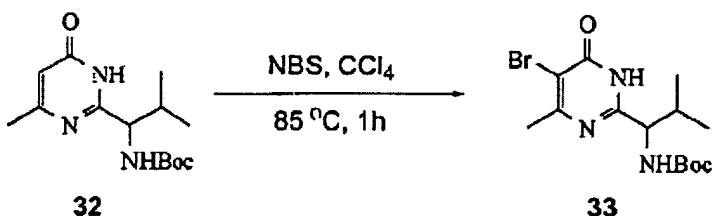
A uma solução de 28 não purificado (2,0 g) em dimetilformamida (100 ml) a 0° C foram adicionados bicarbonato de sódio (4,0 g) e sulfato de dimetila (0,8 ml). A solução resultante foi agitada a 0° C 15 durante 4 horas até que a análise de LC/ MS indicou que 29 monometilado foi o produto principal. A reação foi depois extinta com água (100 ml) e extraída com diclorometano (3 x 60 ml) e acetato de etila (3 x 60 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio. Depois da concentração a vácuo, o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante 20 (gel de sílica, diclorometano/metanol) fornecendo a pirimidinona desejada 29 (855 mg), que foi caracterizada pela ¹H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 297,35).

A uma solução na temperatura ambiente de cianoacetato de metila (24, 0,8 ml, 8,0 mmoles) e amidina não purificada 16 (2,0 g, 12 25 mmoles) em metanol foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (30,0 ml, 15,0 mmoles, 0,5 M em metanol). A solução resultante foi aquecida a 60° C durante 4 horas. Depois a reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, o solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi dissolvido em água destilada (15 ml) e saturado com cloreto de sódio. A

solução aquosa foi extraída com tetraidrofurano (3×100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o composto 30 (1,4 g) foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. O composto 30 foi caracterizado usando a LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 282,34).

A uma solução a 0°C de amina não purificada 30 (400 mg, 1,42 mmol) em tetraidrofurano (60 ml) foram sucessivamente adicionados diisopropiletilamina (1,0 ml) e cloreto de acetila (0,24 ml, 2,82 mmoles). A solução resultante foi agitada a 0°C durante 6 horas. A reação foi depois extinta com solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano (3×60 ml) e acetato de etila (3×60 ml). As camadas orgânicas combinadas foram depois secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (gel de sílica, diclorometano/metanol) para fornecer a pirimidinona desejada 31 (265 mg), que foi caracterizada pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 324,38).

Exemplo 4

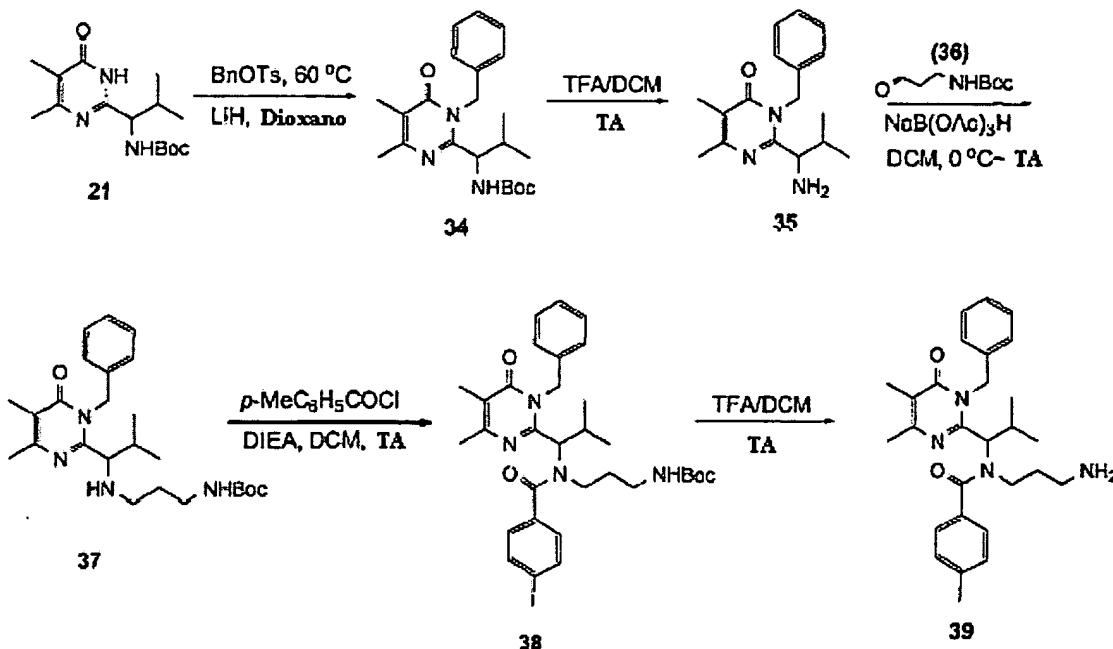


A uma solução na temperatura ambiente da pirimidinona 32 (4,66 g, 16,6 mmoles) em tetracloreto de carbono (75 ml) foi adicionada a N-bromossuccinimida (2,95 g, 16,6 mmoles). A mistura resultante foi aquecida a 85°C durante 1 hora. A mistura de reação foi depois extinta com água (50 ml) e extraída com diclorometano (3×25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o produto bruto foi purificado pela

cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila e hexano) fornecendo o brometo 33 como um sólido branco (3,24 g), que foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 360,25).

Exemplo 5

5 Procedimento Geral para Preparar a pirimidinona desejada



A uma solução na temperatura ambiente de pirimidinona 21 (670 mg, 2,27 mmoles) em dioxano (30 ml) foi adicionado hidreto de lítio (23 mg, 2,27 mmoles). A suspensão resultante foi agitada durante 15 minutos.

- 10 Tosilato de benzila (774 mg, 2,95 mmol) foi depois adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 60° C durante 16 horas sob nitrogênio. A maior parte do dioxano foi removida sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (50 ml) e água destilada (50 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio.
- 15 Depois da evaporação dos solventes, o produto bruto foi purificado pela chromatografia cintilante (gel de sílica, éter dietílico e diclorometano) para produzir o produto desejado 34 (686 mg) como um sólido branco, que foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 385,50).

A uma solução a 0° C de pirimidinona 34 (99 mg 0,26 mmol)

em diclorometano (5 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (5 ml). A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. a maior parte dos solventes foi depois removida a vácuo; o resíduo foi depois secado sob alto vácuo durante 1 hora. O material resultante foi depois diluído com acetato de etila (50 ml) e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 ml). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 25 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, a amina 35 (65 mg) foi usada na etapa seguinte sem outra purificação. O composto 35 foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 285,38).

A uma solução na temperatura ambiente da amina 35 (744 mg, 2,61 mmoles) em diclorometano (25 ml) foram sucessivamente adicionados triacetoxiboroidreto de sódio (718 mg, 3,39 mmoles) e o aldeído 36 (587 mg, 3,39 mmoles). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente sob 15 nitrogênio durante 3 horas até que quase nenhum material de partida estivesse presente. A reação foi depois extinta com bicarbonato de sódio saturado aquoso e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 60 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. O resíduo resultante foi purificado pela cromatografia 20 cintilante (gel de sílica, diclorometano/metanol) para fornecer o produto desejado 37 (1,038 g), que foi caracterizado pela LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 442,59).

A uma solução a 0° C da pirimidinona 37 (1,038 g, 2,35 mmoles) em diclorometano (25 ml) foram adicionados diisopropiletilamina 25 (1,0 ml) e cloreto de p-toluoíla (434 mg, 2,81 mmoles), sucessivamente. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. A reação foi depois extinta com bicarbonato de sódio saturado aquoso e a fase aquosa resultante foi extraída com diclorometano (4 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio. Depois da

evaporação do solvente, o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em coluna (gel de sílica, diclorometano e metanol) fornecendo o produto 38 (943 mg), que foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 560,73).

5 A uma solução a 0° C de pirimidinona 38 (72 mg, 0,13 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (10 ml). A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas e depois concentrada a vácuo. O resíduo foi depois secado sob alto vácuo durante 1 hora e dissolvido em acetato de etila (25 ml). A mistura foi lavada 10 com bicarbonato de sódio saturado aquoso e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo; o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em coluna (gel de sílica, metanol/ diclorometano) para fornecer o produto desejado 39 (57 mg), que foi completamente 15 caracterizado pela ^1H RMN e análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 460,61).

Usando os procedimentos apresentados acima, os seguintes compostos foram preparados:

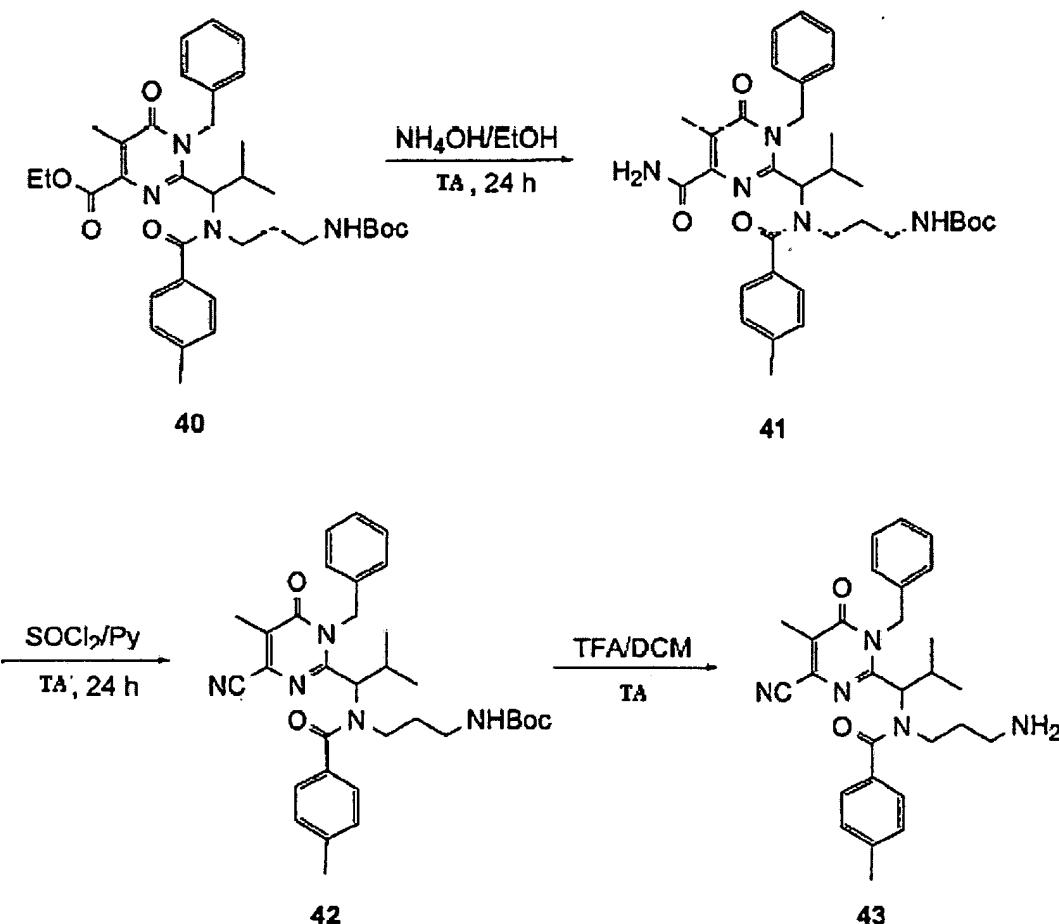
Estrutura	Massa Molecular
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	446,58462
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-6-oxo-4-fenil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	508,654
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-6-oxo-4-propil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	474,63778
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4-isopropil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	474,63778

N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4-metoximetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	476,6106
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4-hidroximetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-berizamida	462,58402
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil-4-metil-benzamida	500,5560096
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	460,6112
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(3-benzil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexaidro-quinazolin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	486,64848
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4-metóxi-6-oxo)-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	462,58402
N- [1-(4-Acetilamino-1-benzil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida	489,6094
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	446,58462
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil-4-metil-benzamida	432,55804

N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	488,66436
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-5-fluoro-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	464,5750832
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	525,48068
N-(3-amino-propil)-N- [1-(1,5-dibenzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	536,70716
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	471,59412
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-3-fluoro-4-metil-benzamida	478,6016632
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metóxi-benzamida	476,6106
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	451,56142
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido benzo[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico	504,64822

N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil-6-metil-nicotinamida	461,5993
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido 5-metil-pirazine-2-carboxílico	462,5874
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil-4-ciano-benzamida	471,59412
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-2-metóxi-acetamida	414,54122
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzeno-sulfonamida	496,6669
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico	490,59412
Éster etílico do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-4-carboxílico	518,64728
(3-amino-propil)-[1-(1-benzil-4,6-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-amida do ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico	466,63992

Exemplo 6



A uma solução na temperatura ambiente de pirimidinona 40 (238 mg, 0,385 mmol) em etanol (3 ml) foi adicionada amônia aquosa concentrada (5 ml). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. O etanol foi depois removido a vácuo e a camada aquosa remanescente foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas em sulfato de sódio. Depois da evaporação dos solventes, o sólido amorfo resultante foi purificado pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila/hexano) para fornecer 41 (135 mg) como um sólido branco, que foi caracterizado pela ^1H RMN e análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 589,73).

A uma solução na temperatura ambiente de pirimidinona 41 (76 mg, 0,128 mmol) em piridina (5 ml) foi adicionado cloreto de tionila (200 μl , 1,03 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente

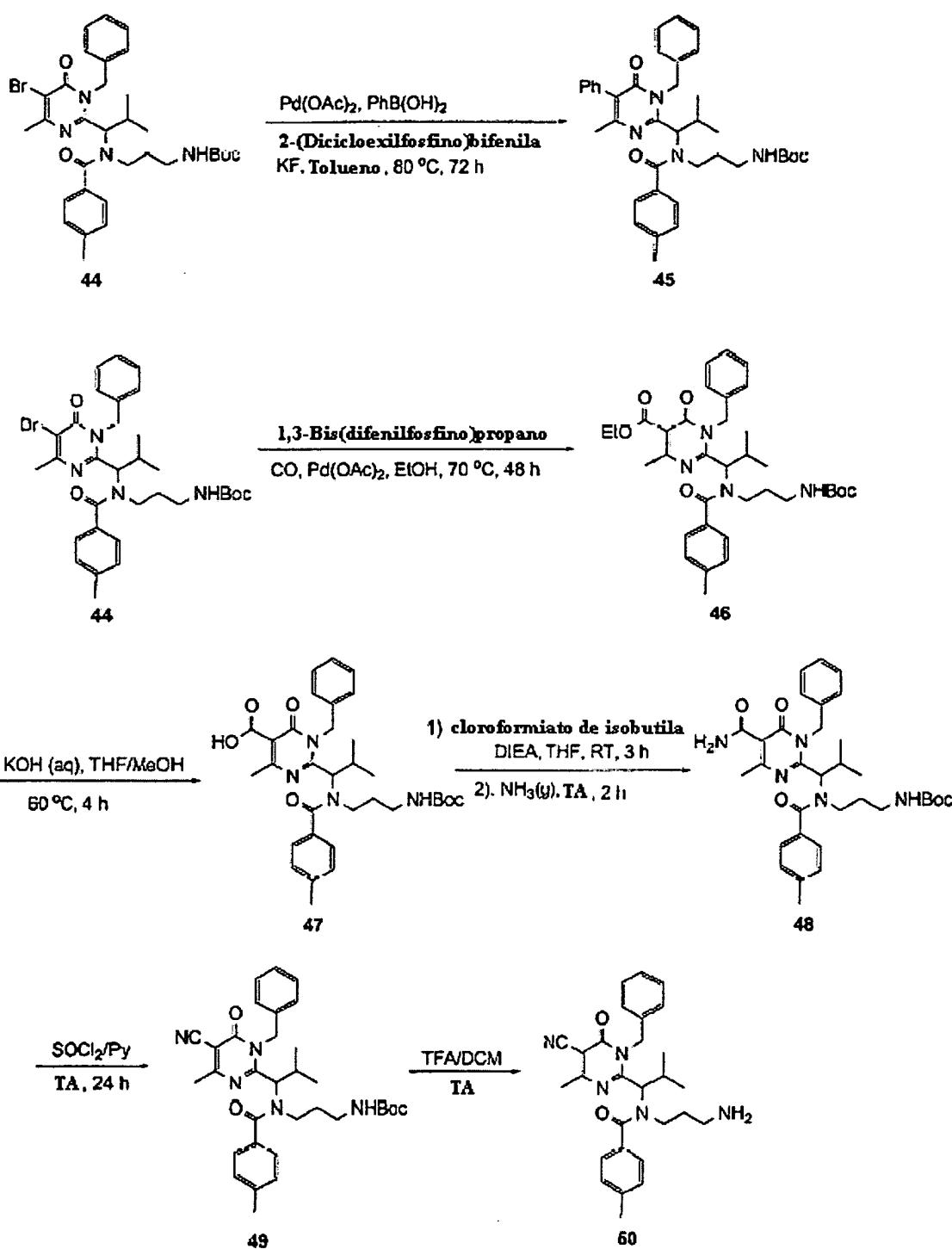
durante 16 horas. O solvente foi depois removido a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila/ hexano) para fornecer a nitrila 42 (46 mg) como um sólido branco, que foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 571,71).

5 A uma solução a 0° C de pirimidinona 42 (46 mg, 0,08 mmol) em diclorometano (5 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (5 ml). A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas e depois concentrada a vácuo. O resíduo foi secado sob alto vácuo durante 1 hora e depois dissolvido em acetato de etila (25 ml). A solução resultante foi
10 lavada com bicarbonato de sódio saturado aquoso e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante em coluna (gel de sílica, metanol/ diclorometano) forneceu o produto desejado 43 (27 mg), que foi caracterizado pela ^1H RMN e
15 análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 471,59).

Usando os procedimentos apresentados acima, os seguintes compostos foram preparados:

Estrutura	Massa Molecular
Éster etílico do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-4-carboxílico	518,64728
Amida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-4-carboxílico	489,6094
N-(3-Amino-propil)-N-[1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il-2-metil-propil]-4-metil-benzamida	471,59412

Exemplo 7



A pirimidinona 44 (375 mg, 0,599 mmol), 2-(dicloexilfosfino) bifenila (4,0 mg, 0,012 mmol), acetato de paládio (1,3 mg, 0,006 mmol), ácido fenilborônico (110 mg, 0,899 mmol) e fluoreto de potássio (104 mg, 1,798 mmol) foram colocados em um tubo de Schlenk reselável. O tubo foi evacuado e retro enchido com nitrogênio 3 vezes. Tolueno (3 ml) foi depois adicionado por seringa e a mistura resultante foi

aquecida a 80° C durante 72 h. A mistura de reação foi depois diluída com éter dietílico (15 ml) e lavada com solução aquosa de hidróxido de potássio (20 ml, 1 M). As camadas aquosas foram extraídas com éter dietílico (2 x 15 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante em coluna (gel de sílica, acetato de etila/hexano) produziu o produto desejado 45 (160 mg), que foi completamente caracterizado pela ¹H RMN e análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 622,80).

A uma solução de pirimidinona 44 (750 mg, 1,20 mmol) em etanol anidro (5 ml) em um tubo de vidro de parede espessa foi adicionado o 1,3-bis(difenilfosfino) propano (124 mg, 0,30 mmol), trietilamina (1,673 ml, 12,0 mmoles) e acetato de paládio (51 mg, 0,23 mmol). O tubo foi evacuado e retro-enchido com monóxido de carbono três vezes e depois pressurizado com monóxido de carbono (30 psi (207 kPa)). A mistura foi aquecida a 70° C durante 48 horas. O etanol foi evaporado e o resíduo foi diluído com acetato de etila (20 ml) e água (20 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila/hexano) forneceu 46 (357 mg), que foi caracterizado pela ¹H RMN e análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 618,76).

A uma solução na temperatura ambiente do éster 46 (382 mg, 0,617 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) e metanol (5 ml) foi adicionado hidróxido de potássio aquoso (2,5 ml, 1,0 M). A mistura resultante foi aquecida a 70° C durante 4 horas. A reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e os solventes foram removidos a vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila e acidificado com ácido clorídrico aquoso (1,0 M). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e

concentradas. O ácido 47 (320 mg) foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. O composto 47 foi caracterizado pela ^1H RMN e análise de LC/MS (LRMS (MH) m/z: 590,71).

A uma solução na temperatura ambiente do ácido 47 (310 mg, 5 0,53 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 ml) foram sucessivamente adicionados diisopropiletilamina (274 μl , 1,58 mmol) e cloroformiato de isobutila (83 μl , 0,63 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 3 horas na temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi depois esfriada a 0° C e purgada com amônia gasosa durante 45 minutos. A 10 mistura foi depois deixada aquecer até a temperatura ambiente por um adicional de 45 minutos. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila (15 ml) e água (15 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 15 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e 15 concentradas a vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante em coluna (gel de sílica, acetato de etila/ hexano) produziu produto 48 (156 mg), que foi caracterizado pela ^1H RMN e análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 589,73).

A uma solução na temperatura ambiente da pirimidinona 48 (105 mg, 0,178 mmol) em piridina (10 ml) foi adicionado cloreto de tionila 20 (250 μl , 1,25 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas. Os solventes foram depois removidos a vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (gel de sílica, acetato de etila/ hexano) para fornecer 49 (65 mg) como um sólido vítreo, que foi caracterizado pela ^1H RMN e LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 571,71).

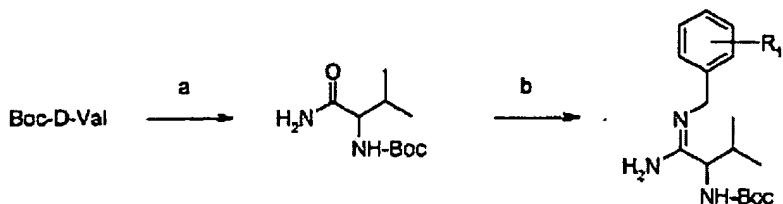
25 A uma solução a 0° C de pirimidinona 49 (65 mg, 0,08 mmol) em diclorometano (5 ml) foi adicionado o ácido trifluoroacético (5 ml). A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas e depois concentrada a vácuo. O resíduo foi secado sob alto vácuo durante 1 hora e depois dissolvido em acetato de etila (25 ml). A solução resultante foi

lavada com bicarbonato de sódio saturado aquoso e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante em coluna (gel de sílica, metanol/ diclorometano) forneceu o produto desejado 50 (37 mg), que foi completamente caracterizado pela ¹H RMN e análise de LC/ MS (LRMS (MH) m/z: 471,59).

Usando os procedimentos apresentados acima, os seguintes compostos foram preparados:

Estrutura	Massa Molecular
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-diidropirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metilbenzamida	525,48068
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-4-metil-6-oxo)-5-fenil-1,6-diidropirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metilbenzamida	522,68058
Éster etílico do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidropirimidino-5-carboxílico	518,64728
Amida do ácido 2-{1-[(3-Amino-propil)-(4-metil-benzoil)-amino]-2-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidropirimidino-5-carboxílico	489,6094
N-(3-Amino-propil)-N- [1-(1-benzil-5-ciano-4-metil-6-oxo-1,6-diidropirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metilbenzamida	471,59412

Exemplo 8



Condições: a) iBuOCOCl, Et₃N, THF; NH₄OH; b) Et₃O.PF₆, CH₂Cl₂; R₁PhCH₂NH₂, EtOH, 60° C, 24 horas.

Éster t-butílico do ácido [(R)-1-(N-Benzil-carbamimidoil)-2-

5 metil-propil]-carbâmico

a) Amida de Boc-D-Valina

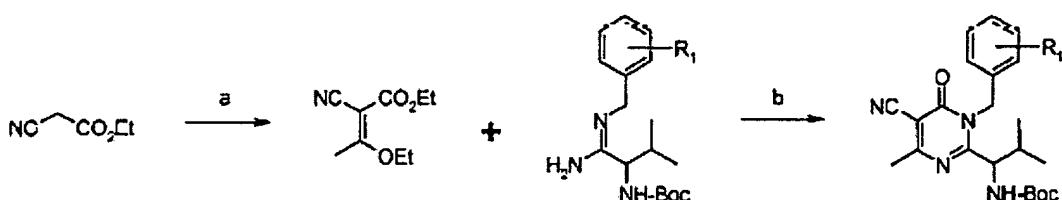
A uma solução agitada de Boc-D-Valina (25 g, 115 mMoles) em THF (300 ml) a 0° C foi adicionada N-Metilmorfolina (15 ml, 136 mMoles) seguida pela adição às gotas de cloroformiato de isobutila (18 ml, 139 mMoles) em 5 minutos. A reação foi agitada a 0° C durante 30 minutos depois que uma solução de 30 % em peso de NH₄OH (50 ml, 385 mMoles) foi rapidamente vertida na reação. (A evolução de gás vigorosa foi observado que acalmou depois de uns poucos minutos). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A reação foi concentrada sob vácuo no rotoevaporador a um volume que precipitou a maior parte do produto. A lama branca espessa foi diluída com um volume igual de água, filtrada, enxaguada com água, seca por pressão depois secada sob vácuo para dar o composto do título (22,56 g, 91 %) como um sólido branco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (br s, 1 H), 5,75 (br s, 1 H), 5,12 (d, 1 H), 4,00 (ap. t, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 0,99 (d, 3 H), 0,94 (d, 3 H).

b) Éster t-butílico do ácido [(R)-1-(N-Benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbâmico

A uma solução agitada de amida de Boc-D-Valina (10 g, 46 mMoles) em CH₂Cl₂ (200 ml) foi adicionado Hexafluorofosfato de trietiloxônio (13,0 g, 48 mMoles). (A reação começou como uma suspensão

que gradualmente tornou-se clara). A reação foi agitada durante 48 horas na temperatura ambiente, vertida em um funil de separação, lavada com Na_2CO_3 1 N, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. Ao óleo remanescente foi adicionada benzilamina (5,0 ml, 23 mMoles) e EtOH (20 ml). A reação foi agitada a 60° C durante 24 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente a reação foi evaporada sob vácuo. O composto do título (14,16 g, > 95 % puro pela LCMS) foi obtido sem purificação como um óleo amarelo claro que eventualmente solidificou a um sólido ceroso: MS (ES) m/e 306,4 ($M + H$)⁺.

10

Exemplo 9

Condições: a) ortoacetato de trietila, HOAc, destilação; b)
EtOH, refluxo, 18 horas.

Éster t-butílico do ácido [1-(3-Benzil-5-ciano-6-metil-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-carbâmico

15 a) 2-Etoxietilideno-cianoacetato de etila

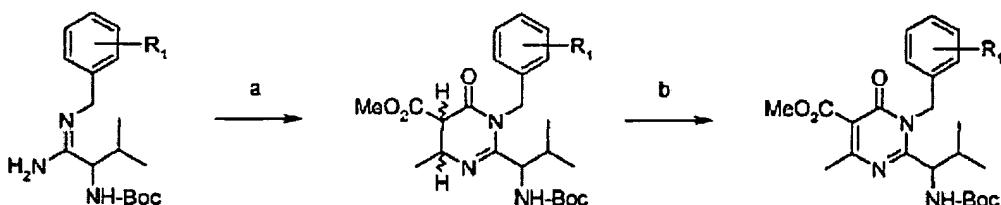
A uma solução agitada de cianoacetato de etila (46,8 g, 414 mMoles) e ortoacetato de trietila (84,4 g, 520 mMoles), em um frasco de fundo redondo de 250 ml adaptado com um capitel de destilação de caminho curto, foi adicionado HOAc (1,2 ml, 21 mMoles). A reação foi lentamente aquecida a 135° C e mantida nesta temperatura para separar por destilação o álcool etílico que foi produzido. (A Destilação começou a ~ 106° C). Em intervalos de 15 min. HOAc (1,2 ml, 21 mMoles) foi adicionado à reação por um adicional de três vezes. A reação foi depois lentamente aquecida a 150° C depois esfriada devolta abaixo de ~ 80°C. O produto do título (62,64 g, 82 %) foi obtido pela destilação de caminho curto sob alto vácuo (pe 128° C, AV) como um sólido cristalino amarelo claro. (Nota: O resfriamento do

condensador foi desligado para impedir entupimento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,27 (q, 2 H), 4,22 (q, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 1,43 (t, 3 H), 1,31 (t, 3H).

b) Éster t-butílico do ácido [1-(3-Benzil-5-ciano-6-metil-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-carbâmico

5 A uma solução agitada de éster t-butílico do ácido [(R)-1-(N-Benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbâmico (14,16 g, 46 mMoles) em EtOH (50 ml) foi adicionado 2-etoxietilideno-cianoacetato de etila (8,4 g, 46 mMoles). A reação foi submetida a refluxo durante 18 horas, esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. A purificação pela 10 cromatografia cintilante em gel de sílica (5 % EtOAc, CH_2Cl_2) seguida pela cristalização a partir de EtOAc, hexano e Et_2O , *pet.* éter deu o composto do título (8,03 g, 44 %) como um sólido branco: MS (ES) m/e 397,2 ($M + H$) $^+$.

Exemplo 10



Condições: a) etilidenomalonato de dimetila, MeOH; b) NBS,
15 *cat.* peróxido de benzoíla, K_2CO_3 , CCl_4 refluxo

Éster metílico do ácido 1-Benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

a) Éster metílico do ácido 1-Benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetraidro-pirimidino-5-carboxílico

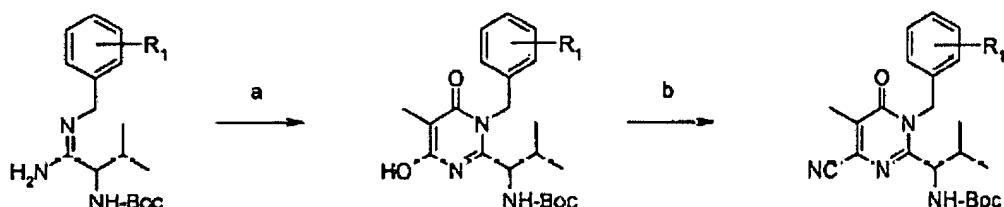
20 A uma solução de éster t-butílico do ácido [(R)-1-(N-Benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbâmico (7,08 g, 23 mMoles) m MeOH (15 ml) foi adicionado etilidenomalonato de dimetila (3,64 g, 23 mMoles). A reação foi lentamente aquecida a 110° C deixando o MeOH separar por destilação. A reação foi agitada durante 5 horas a 110° C depois deixado 25 esfriar até a temperatura ambiente. A purificação pela cromatografia cintilante (25 % EtOAc, hexano) deu o composto do título (6,37 g, 64 %) como um

óleo: mistura ~ (3: 1) de diastereômeros pela LCMS; MS (ES) m/e 432,2 e 432,4 ($M + H$)⁺.

b) Éster metílico do ácido 1-Benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

5 A uma solução agitada do éster metílico do ácido 1-Benzil-2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetraidro-pirimidino-5-carboxílico (6,37 g, 14,8 mMoles) em CCl_4 (150 ml) foi adicionado K_2CO_3 (4,0 g, 29 mMoles), N-Bromossuccinimida (2,63 g, 14,8 mMoles) e peróxido de benzoíla (0,18 g, 0,74 mMol). A reação foi submetida a refluxo durante 0,5 hora, esfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de uma almofada de Celite® e enxaguada com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado sob vácuo e purificado pela cromatografia cintilante (gradiente escalonado de 0 a 5 % de EtOAc em CH_2Cl_2). O produto semi-purificado obtido foi absorvido em uma solução de 20 % de EtOAc em hexano (10 ml) ponto no qual o produto começou a cristalizar. A mistura foi diluída com uma solução de 10 % de Et₂O em pet. Et₂O (50 ml), triturado, filtrado e secado sob vácuo para dar o composto do título (2,56 g, 40 %) como um sólido branco: MS (ES) m/e 432,2 e 430,2 ($M + H$)⁺.

Exemplo 11



20 Condições: a) éster etílico do ácido 2-clorocarbonil-propriônico, Et_3N , CH_2Cl_2 ; DMF 100° C 18 horas; b) NaH , DMF; $PhN(Tf)_2$; $Zn(CN)_2$, $(PPh_3)_4Pd$, DMF, 90° C, 4 horas.

Éster t-butílico do ácido [1-(3-Benzil-5-metil-6-ciano-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-carbâmico

25 a) Éster t-butílico do ácido [1-(3-Benzil-5-metil-6-hidróxi-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-carbâmico

A uma solução agitada de éster t-butílico do ácido [(R)-1-(N-Benzil-carbamimidoil)-2-metil-propil]-carbâmico (16,37 g, 53,6 mMoles) em CH₂Cl₂ (150 ml) com esfriamento a 0° C foi adicionado Et₃N (9 ml, 64,3 mMoles) seguido pelo éster etílico do ácido 2-clorocarbonil-propriônico (10 g, 60,8 mMoles) às gotas em 15 minutos. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas, vertida em um funil de separação, lavada com água, salmoura, secada (Na₂SO₄) e evaporada até a secura sob vácuo. A acilamidina não purificada (~90 % pura pela LCMS, MS (ES) m/e (M+H)⁺ 434,4) foi absorvida em DMF (150 ml) e aquecida a 100° C com agitação durante 18 horas. A reação foi concentrada sob vácuo e purificada pela cromatografia cintilante (90: 10: 1, CH₂Cl₂: EtOAc: HOAc) depois (30: 70: 1, EtOAc: hexano: HOAc) para dar o composto do título (8,42 g, 41 %) como um sólido branco amarelado: MS (ES) m/e 388,2 (M + H)⁺.

b) Éster t-butílico do ácido [1-(3-Benzil-5-metil-6-ciano-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-carbâmico

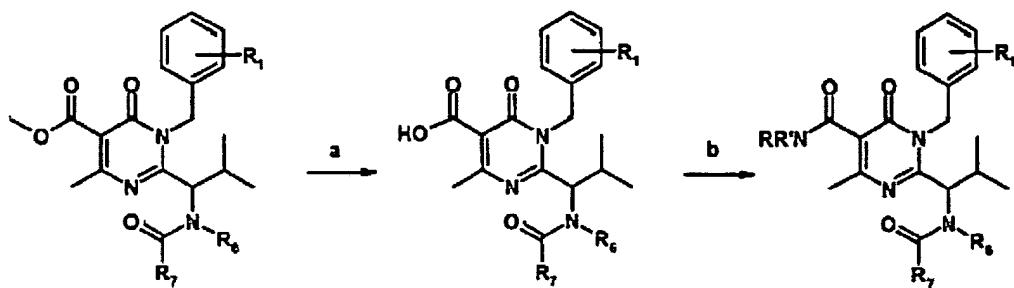
A uma solução agitada de éster t-butílico do ácido [1-(3-Benzil-5-metil-6-hidróxi-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-carbâmico (8,42 g, 21,7 mMoles) em DMF (150 ml) foi adicionada às porções uma dispersão a 60 % de NaH em óleo mineral (0,95 g, 24 mMoles). Depois com agitação durante 15 minutos na temperatura ambiente, a N-feniltrifluorometanossulfonimida (8,6 g, 24 mMoles) foi adicionada. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 18 horas, concentrada sob vácuo, absorvida em EtOAc, lavada com NH₄Cl sat., secada (MgSO₄), filtrada e evaporada sob vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante (gradiente escalonado de 0 a 5 % EtOAc em CH₂Cl₂) depois (10 % EtOAc/hexano) deu o triflato semi-purificado (11,70 g), (MS (ES) m/e 520,2 (M + H)⁺, que conteve 23 % de PhNHSO₂CF₃ pela LCMS) como um sólido branco.

Ao triflato puro com agitação em DMF (150 ml) foi adicionado Zn(CN)₂ (2,6 g, 22,2 mMoles) e (PPh₃)₄Pd (2,6 g, 2,3 mMoles). A

reação foi aquecida sob Ar a 90° C durante 4 horas, esfriada até a temperatura ambiente e evaporada sob vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante (gradiente escalonado de 0 a 5 % de EtOAc em CH₂Cl₂) deu o composto do título (7,11 g, 82 %) como um sólido branco: MS (ES) m/e 520,2 (M + H)⁺.

5

Exemplo 12



Condições: a) KOH 1 N, THF, MeOH, 60° C; b) RR'NH, EDC, HOBr, TEA, CH₂Cl₂, temperatura ambiente; depois TFA.

Etilamida do ácido 2-{(R)-[(3-Amino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

a) Ácido 1-benzil-2-{(R)-[(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

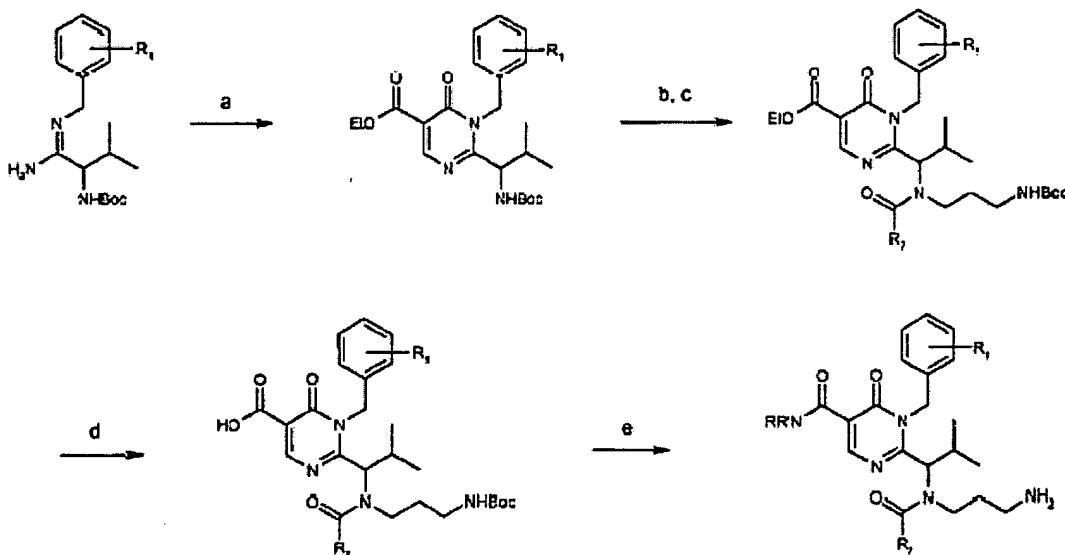
A uma solução de éster metílico do ácido 1-benzil-2-{(R)-[(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico (2,75 g, 4,55 mmoles) em THF (60 ml) foi adicionado MeOH (30 ml) seguido por KOH 1N (18,2 ml, 18,2 mmoles). A solução resultante foi aquecida a 60° C durante 3 horas, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com H₂O (75 ml), ajustado ao pH ~ 7 com HCl 1 N e extraído com EtOAc (3 x 75 ml). Os extratos foram secados em Na₂SO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar 2,69 g (100 %) de ácido 1-benzil-2-{(R)-[(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico como um óleo que foi usado

na etapa subsequente sem purificação: MS (ES) m/e 591,4 ($M + H$)⁺.

b) Etilamida do ácido 2-{(R)-[(3-Amino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

A uma solução de ácido 1-benzil-2-[(R)-[3-terc-butóxi-carbonilaminopropil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil]-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico (100 mg, 0,169 mmol) em CH₂Cl₂ (1,7 ml) foi adicionado EDC (36 mg, 0,186 mmol), HOBr (25 mg, 0,186 mmol), TEA (28 µl, 0,203 mmol) seguido por etilamina, (85 µl de uma solução 2,0 M em THF, 0,169 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas, depois TFA (1 ml) foi adicionado. Depois de 3 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela HPLC de fase reversa para dar 47 mg (53 %) de etilamida do ácido 2-[(R)-[(3-amino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil]-1-benzil-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico como um sólido amarelo claro: MS (ES) m/e 518,4 ($M + H$)⁺.

Exemplo 13



Condições: a) Etoximetenomalonato de dietila, MeOH; b) HCl 4 M/ dioxano depois NaOH 1 M aquoso; OHC(CH₂)₂NHBoc, NaB(OAc)₃H, CH₂Cl₂; c) R₇COCl, DIEA, CH₂Cl₂; d) KOH 4 M, EtOH/H₂O; e) RR'NH₂, EDC/HOBt,

20 DMF; depois HCl 4 M/dioxano.

Cloridreto de fenilamida do ácido 2-{{(3-Amino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metil-propil}-1-benzil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

a) éster etílico do ácido 1-Benzil-2-(1-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propil)-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

Seguindo o procedimento de Veale, J. Org. Chem., 58, 4490 (1993), ao éster terc-butílico do ácido [1-(N-Benzil-carbaminidoil)-2-metil-propil]-carbâmico (10,86 g, 35,6 mmoles) em metanol (160 ml) foi adicionado etoximetilenomalonato de dietila (7,7 g, 35,6 mmoles). A reação é equipada com um sifão de Dean-Stark. A reação foi aquecida a 100° C até que todo o solvente fosse removido. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com HCl 1 N e água, secado (Na_2SO_4) e concentrado. O xarope amarelo claro resultante foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

b) Éster etílico do ácido 1-Benzil-2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil-amino)-2-metil-propil]-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

Ao éster etílico do ácido 1-Benzil-2-(1-terc-butoxicarbonil-amino-2-metil-propil)-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico (14,22 g da etapa anterior) foi adicionada uma solução de HCl 4 M em 1,4-dioxano (50 ml, 200 mmoles) e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2,0 horas. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter. A camada aquosa foi basificada com NaOH 1 N e extraída em éter. A camada de éter foi lavada com água, secada (Na_2SO_4) e concentrada para dar um sólido laranja cristalino. Este sólido (7,08 g, 21,5 mmoles) foi dissolvido em CH_2Cl_2 seco (100 ml) e a este foi adicionado éster terc-butílico do ácido (3-oxo-propil)-carbâmico (3,076 g, 17,76 mmoles) em CH_2Cl_2 seco (50 ml) seguido pela adição às porções de triacetoxiboroidreto de sódio (5,65 g, 26,64 mmoles). A reação foi agitada durante 72 horas na temperatura ambiente sob N_2 tempo no qual a reação foi feita básica com

bicarbonato de sódio saturado. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com cloreto de metíleno e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4) e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (1: 1 hexanos:

5 EtOAc) para dar o composto do título como uma espuma amarelo claro (5,59 g, 32 %, 3 etapas). MS (ES+) m/e 487 [M+H]⁺

c) Éster etílico do ácido 1-Benzil-2-{[3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil}-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

10 Uma solução de éster etílico do ácido 1-Benzil-2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propilamino)-2-metil-propil]-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico (1,45 g, 2,98 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (1,93 g, 14,91 mmoles) e cloreto de p- toluoíla (1,38 g, 8,95 mmoles) em CH_2Cl_2 (30 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. A reação foi lavada com HCl 1 N e salmoura, secada (Na_2SO_4) e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (2: 1 hexanos: EtOAc) para dar o composto do título como um sólido branco (1,22 g, 68 %). MS (ES+) m/e 605 [M+H]⁺.

d) Ácido 1-Benzil-2-{[3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil}-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico

A uma solução de éster etílico do ácido 1-Benzil-2-{[3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil}-6-oxo-1,6-diidro-pirimidino-5-carboxílico (1,22 g, 2,02 mmoles) em EtOH (18 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (0,453 g, 8,068 mmoles) em água (2 ml) e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi dissolvido em água e acidificado com HCl 1 N até o pH = 2. O precipitado resultante foi dissolvido em EtOAc, lavado com água e salmoura, secado (Na_2SO_4) e concentrado para dar o composto do título como um sólido branco (1,124 g, 96 %). MS (ES+)

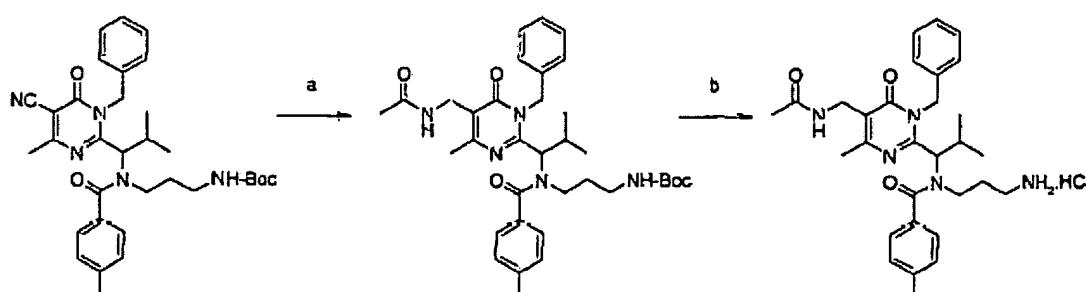
m/e 577 [M+H]⁺.

e) Cloridreto de fenilamida do ácido 2-{{(3-Amino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-metil-propil}-1-benzil-6-oxo-1,6-diido-pirimidino-5-carboxílico

A uma solução de 1-Benzil-2-{{3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-metilpropil}-6-oxo-1,6-diido-pirimidino-5-carboxílico (0,171 g, 0,297 mmol) em DMF (3 ml) foram adicionados EDCI (0,0568 g, 0,297 mmol), monoidrato de HOBr (0,04 g, 0,297 mmol) e anilina (0,0276 g, 0,297 mmol) e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas. A reação foi extinta com água, extraída em CH₂Cl₂, secada (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo resultante foi agitado com excesso de HCl 4 M em dioxano durante 2 horas na temperatura ambiente. A reação foi concentrada a vácuo, triturada com éter dietílico e filtrada para dar o composto do título como um sólido castanho (0,086 g, 50 %, 2 etapas). MS (ES+) m/e 552 [M+H]⁺.

15

Exemplo 14



Condições: a) H₂, 10 % Pd/C, HOAc; AC₂O, Et₃N, CH₂Cl₂ b)
HCl 4 N, dioxano

Sal de HCl de N-{{1-[5-(Acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-diido-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-

benzamida

a) Éster terc-butílico do ácido {{1-[{1-[5-(Acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-diido-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-propil}-carbâmico

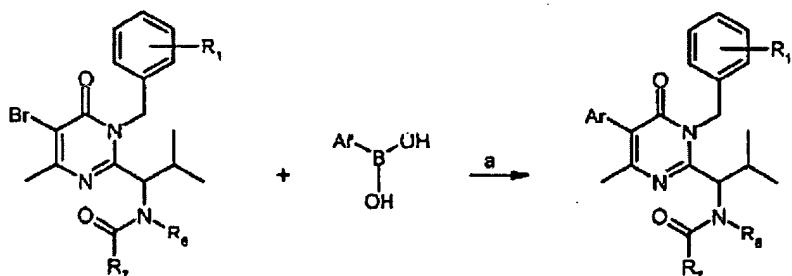
A uma solução agitada do éster terc-butílico do ácido {{1-[{1-

[5-Ciano-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-propil}-carbâmico (350 mg, 0,6 mMol) em HOAc (10 ml) foi cuidadosamente adicionado 10 % Pd/C (150 mg). A reação foi hidrogenada sob um balão de H₂ durante 18 horas na temperatura ambiente, 5 filtrada através de uma almofada de Celite®, enxaguada com HOAc e evaporada sob vácuo. À amina bruta (~34 % pura pela LCMS, MS (ES) m/e 576,4 (M + H)⁺) em CH₂Cl₂ (10 ml) foi adicionado com agitação Et₃N (280 µl, 2 mMoles) e AC₂O (114 µl, 1,2 mMoles). Depois com agitação na temperatura ambiente durante 2 horas a reação foi concentrada sob vácuo, 10 absorvida em EtOAc, lavada com Na₂CO₃ 1 N, HCl 1 N, salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e evaporada sob vácuo. A purificação pela cromatografia cintilante (80 % EtOAc/hexano) deu o composto do título (0,10 g, 27 %) como um sólido branco amarelado: MS (ES) m/e 618,4 (M + H)⁺.

b) Sal de HCl de N-{1-[5-(Acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-N-(3-amino-propil)-4-metil-benzamida

Ao éster terc-butílico do ácido {1-[1-5-(Acetilamino-metil)-3-benzil-6-metil-4-oxo-3,4-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-(1-p-tolil-metanoil)-amino]-propil}-carbâmico (0,10 g, 0,16 mMol) foi adicionada uma solução de HCl 4 N em dioxano (20 ml). A reação foi agitada durante 1 h na temperatura ambiente depois evaporada sob vácuo. A trituração com Et₂O, 20 filtração e secagem sob vácuo deu o composto do título (54 mg, 61 %) como um sólido branco amarelado: MS (ES) m/e 518,6 (M + H)⁺.

Exemplo 15



Condições: a) Na₂CO₃, PdCl₂(PPh₃)₂, MeCN.H₂O, microonda,

5 min.

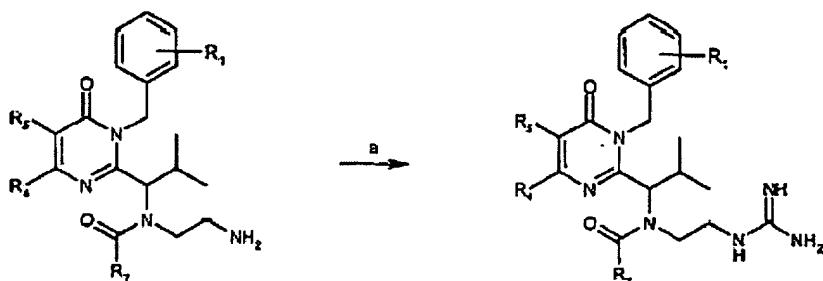
N-(3-Amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida

a) N-(3-Amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil-benzamida

Um frasco de reação de microonda de Smith de 10 ml foi carregado com N-(3-amino-propil)-N- [(R)-1-(1-benzil-5-bromo-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida (50 mg, 0,095 mmol), ácido 3-cloroborônico (14,9 mg, 0,095 mmol), Na₂CO₃ (20,1 mg, 0,190 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3,3 mg, 0,005 mmol), seguido pelo MeCN-H₂O (1: 1, 0,4 ml). A mistura foi purgada com gás de argônio, selada e submetida ao reator de microonda durante 5 min a 150° C. O resíduo foi purificado pela HPLC de fase reversa para dar 27,5 mg (51 %) de N-(3-amino-propil)-N-[(R)-1-[1-benzil-5-(3-cloro-fenil)-4-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida como um sólido amarelo:

MS (ES) m/e 557,4 (M + H)⁺.

Exemplo 16



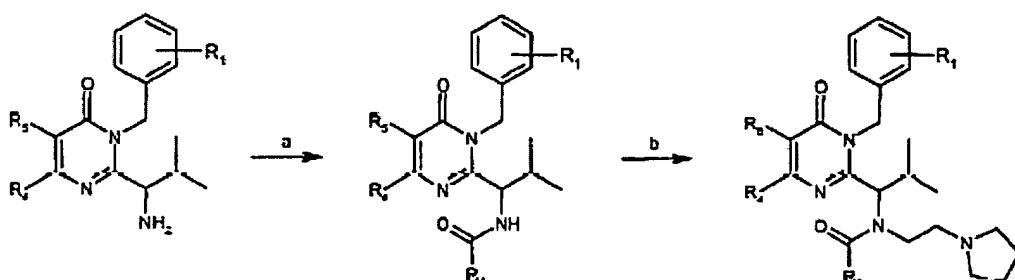
Condições: a) Cloridreto de 1H-pirazol-1-carboxamidina, DIEPA, DMF, temperatura ambiente

20 N- [1-(1-Benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N-(2-guanidino-etyl)-4-metil-benzamida

A uma solução de N- [1-(1-benzil-4-ciano-5-metil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N-(2-amino-etyl)-4-metil-benzamida (75 mg, 0,16 mMol) em DMF (1,5 ml) foi adicionado o cloridreto de 1H-pirazol-

1-carboxamidina (25 mg, 0,17 mMol) e diisopropiletila amina (57 μ l, 0,33 mMol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas, extinta com água (2 ml) e diluída com cloreto de metileno (2 ml). A camada aquosa foi ajustada ao pH 7 e extraída com cloreto de metileno (2 x 5 ml). As 5 camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. A purificação do resíduo pela HPLC de fase reversa forneceu o composto do título (38 mg, 37 %) como um pó branco. MS (ES) m/e 500,4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Exemplo 17



Condições: a) R_7COCl , trietilamina, diclorometano, 10 temperatura ambiente; b) $\text{C}_4\text{H}_8\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, hidreto de sódio, N,N-dimetilformamida, temperatura ambiente.

N- [(R)-1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida

a) N- [(R)-1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida

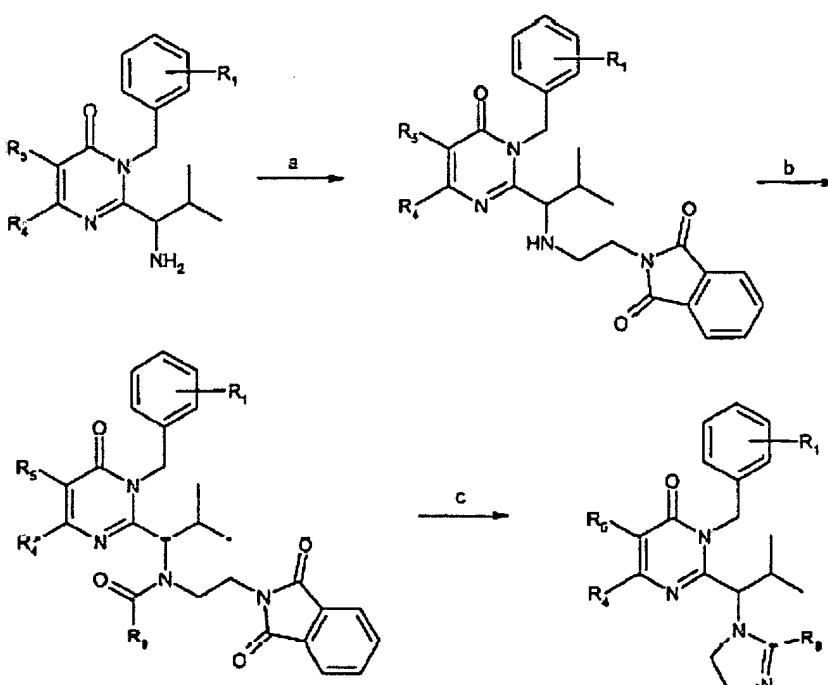
À 2-((R)-1-amino-2-metil-propil)-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona (50 mg, 0,175 mMol) e trietilamina (49 pL, 0,350 mMol) em CH_2Cl_2 foi adicionado cloreto de 4-metil-benzoila (21 pL, 0,157 mMol) foi adicionada. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 48 horas, 20 extinta com água e extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e evaporadas para dar o composto do título (50 mg, 72 %) como um óleo incolor. MS (ES) m/e 404,2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

b) N- [(R)-1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-

propil]-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida

À N- [(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida (50 mg, 0,123 Mmol) em DMF foi adicionado hidreto de sódio (5 mg, 0,147 Mmol). A reação agitada durante 15 na temperatura ambiente depois 1-(2-cloro-etyl)-pirrolidina (20 mg, 0,135 mmol) (Tilford *et al.*; J. Am. Chem. Soc.; 70; 1948; 4001). foi adicionada. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas, extinta com água e extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (1 x 20 ml), salmoura (1 x 20 ml), secadas (Na_2SO_4), filtradas e evaporadas para produzir o composto do título (30 mg, 49 %) como um óleo incolor: MS (ES) m/e 501,4 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Exemplo 18



Condições: a) $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$, AcOH , DCE, temperatura ambiente; b) R_9COCl , DIEPA, tolueno, 100°C ; c) hidrazina, EtOH , 70°C .

15 3-Benzil-5,6-dimetil-2-[(R)-2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-diido-imidazol-1-il)- propil]-3H-pirimidin-4-ona

a) 2-{2-[(R)-1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il)-2-metil-propilamino]-etyl}-isoindol-1,3-diona

2-((R)-1-Amino-2-metil-propil)-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona (0,500 g, 1,75 mMol) e 2H-isoindol-2-acetaldeído [2913-97-5] (0,661 g, 3,50 mMoles) foram dissolvidos em dicloroetano (20 ml). O ácido acético glacial foi adicionado (0,400 ml, 0,70 mMol) seguido por 5 triacetóxi boroidreto de sódio (0,942 g, 4,40 mMoles). A reação agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante 3,5 horas. A reação foi extinta com NaHCO₃ (sat. Aq.) e extraída com EtOAc (3x). A camada orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e purificada pela cromatografia cintilante. (EtOAc/hexano gradiente 50 a 95 %) para dar o composto do título 420 mg 10 (0,92 mMol) MS (ES) m/e 459 (M + H)⁺.

b) N- [(R)-1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N- [2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il-etyl]-4-metil-benzamida

Cloreto de p-Toluoíla (0,033 ml, 0,25 mMol) foi dissolvido em tolueno (2 ml) e foi tratado com DIPEA (0,093 ml, 0,53 mMol) seguido por 15 2-{2-[(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propilamino]-etyl}-isoindol-1,3-diona (0,100 g, 0,22 mMol). A reação agitada a 110° C durante 3 horas. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e foi evaporada sob pressão reduzida e purificada pela cromatografia cintilante. (EtOAc / hexano gradiente de 0 a 55 %) para dar o composto do título 0,075 g 20 (0,13 mMol) MS (ES) m/e 577 (M + H)⁺.

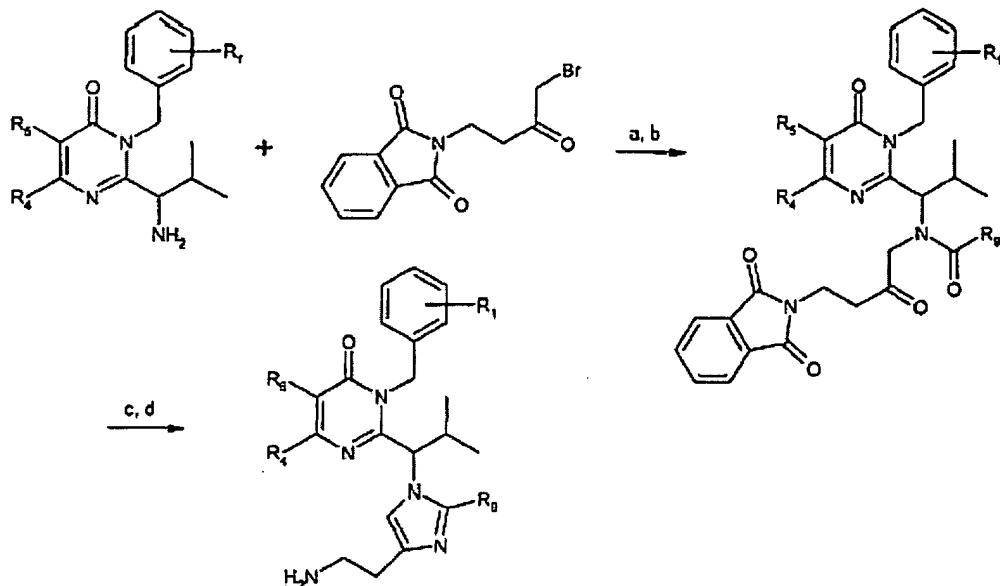
c) 3-Benzil-5,6-dimetil-2-[(R)-2-metil-1-(2-p-tolil-4,5-diidro-imidazol-1-il)-propil]-3H-pirimidin-4-ona

A amina protegida por ftalimida, N- [(R)-1-(1-benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N- 25 [2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-etyl]-4-metil-benzamida, (0,075 g, 0,13 mMol) foi tratado com monoidrato de hidrazina (0,013 ml, 0,26 mMol) em etanol (1 ml) a 70° C durante 12 horas. A reação foi filtrada, concentrada sob vácuo e dissolvida em tolueno (1 ml) e aquecida a 120° C durante 20 horas. A reação foi concentrada sob vácuo, absorvida em CH₃CN e purificada pela

HPLC de fase reversa (YMC, ODS-A, 20 min, gradiente de 5 a 90 %, CH₃CN: H₂O, 0,1 % de TFA). As frações foram coletadas e evaporadas para dar o composto do título como um óleo claro. (0,016 g): MS (ES) m/e 429,4 (M + H)⁺.

5

Exemplo 19



Condições:

- a) DIPEA, DMF, temperatura ambiente; b) R₉COCl, Et₃N, CH₂Cl₂, temperatura ambiente; c) NH₄OAc, AcOH, refluxo; d) hidrazina, EtOH, temperatura ambiente.

10

2-{1-[4-(2-Amino-etil)-2-p-tolil-imidazol-1-il]-2-metil-propil}-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona

- a) 2-{4-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propilamino]-3-oxo-butil}-isoindol-1,3-diona

15

À 2-(1-Amino-2-metil-propil)-3-benzil-5,6-dimetil-3H-

15

pirimidin-4-ona (0,66 g, 2,33 mmoles) em DMF (15 ml) foi adicionada a 2-(4-bromo-3-oxobutil)-isoindol-1,3-diona (0,69 g, 2,33 mmoles, preparados como descrito na WO 89110360) e N,N-diisopropiletilamina (0,301 g, 2,33 mmoles). A reação foi agitada durante 16 horas na temperatura ambiente, concentrada sob vácuo, dissolvida em EtOAc/H₂O, lavada com água, secada

20

(Na₂SO₄) e evaporada para dar o composto do título como uma espuma

branca (1,04 g, 89 %). MS (ES+) m/e 501 [M+H]⁺.

b) N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-2-oxo-butil]-4-metil-benzamida

À 2-{4-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propilamino]-3-oxo-butil}-isoindol-1,3-diona (1,024 g, 2,046 mmoles) em CH₂Cl₂ (14 ml) foi adicionada trietilamina (0,31 g, 3,069 mmoles) e cloreto de p-toluoíla (0,474 g, 3,069 mmoles). A reação foi agitada durante 16 horas na temperatura ambiente, lavada com água, secada (Na₂SO₄) e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (1: 1 hexanos: EtOAc) para dar o composto do título como uma espuma branca (0,885 g, 70 %). MS (ES+) m/e 619 [M + H]⁺.

c) 2-(2-{1-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-2-p-tolil-1H-imidazol-4-il}-etyl)-isoindol-1,3-diona

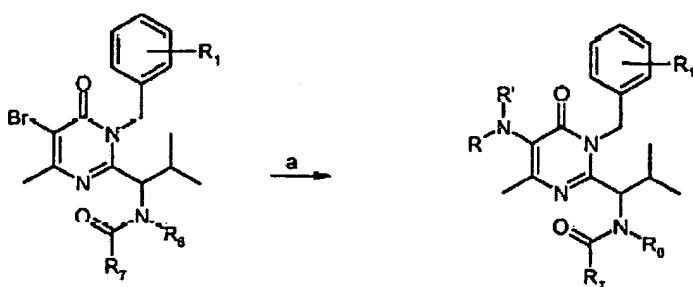
À N-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-2-oxo-butil]-4-metil-benzamida (0,884 g, 1,62 mmol) em ácido acético glacial (15 ml) foi adicionado acetato de amônio (6,22 g, 80,8 mmoles) e a reação foi aquecida ao refluxo durante 16 horas. A reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi tornado básico com NaHCO₃ saturado, extraído em EtOAc, lavado com água e salmoura, secado (Na₂SO₄) e evaporado até a secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (3: 1 EtOAc: hexanos) para dar o composto do título como um espuma amarelo claro (0,371 g, 38 %). MS (ES+) m/e 600 [M+H]⁺.

d) 2-{1-[4-(2-Amino-etyl)-2-p-tolil-imidazol-1-il]-2-metil-propil}-3-benzil-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona

À 2-(2-{1-[1-(1-Benzil-4,5-dimetil-6-oxo-1,6-diidro-pirimidin-2-il)-2-metil-propil]-2-p-tolil-1H-imidazol-4-il}-etyl)-isoindol-1,3-

diona (0,371 g, 0,619 mmol) em EtOH (14 ml) foi adicionada monoidrato de hidrazina (0,138 g, 2,48 mmoles) e a reação foi agitada na temperatura ambiente durante 72 horas. A reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica (90: 9: 1 CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH) para dar o composto do título como um sólido branco (0,209 g, 72 %). MS (ES)⁺ m/e 470 [M + H]⁺.

Exemplo 20



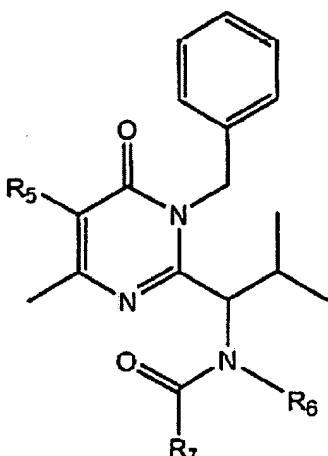
Condições: a) RR'NH, t-butóxido de sódio, Pd₂dba₃, (S)-BINAP, CH₃CN, 90° C.

10 N-(3-amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-4-metil-6-oxo-5-fenilamino-1,6-diido-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil benzamida

À N-(3-amino-propil)-N-{(R)-1-[1-benzil-5-Br-4-il-6-oxo-1,6-diido-pirimidin-2-il]-2-metil-propil}-4-metil benzamida (0,060 g, 0,1 mMol) em tolueno (0,30 ml) foi adicionada anilina, (0,011 ml, 0,12 mMol), NaO-tBu (0,013 g, 0,14 mmol), Pd₂DBA (0,003 g, 0,0003 mmol) e (S)-BINAP (0,005 g, 0,0008 mmol). A reação foi agitada a 90° C durante 72 horas, concentrada sob vácuo, absorvida em CH₃CN e purificada pela HPLC de fase reversa (YMC, ODS-A, 20 min, gradiente de 5 a 90 %, CH₃CN: H₂O, 0,1 % de TFA). As frações foram coletadas e evaporadas e tratadas com HCl 4 N/ dioxano durante 1 hora e purificadas pela HPLC de fase reversa (YMC, ODS-A, 20 min, gradiente de 5 a 90 %, CH₃CN: H₂O, 0,1 % de TFA) e evaporada para dar o composto do título como um semi-sólido claro. (0,008 g): MS (ES) m/e 538 (M + H)⁺.

Exemplo 21

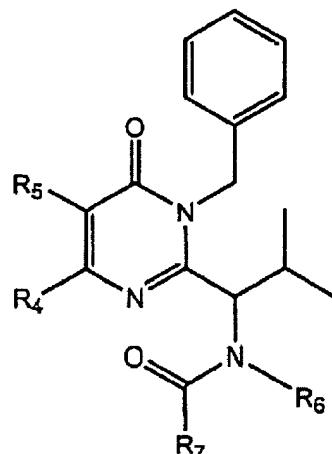
Os seguintes compostos foram preparados pelo método indicado:



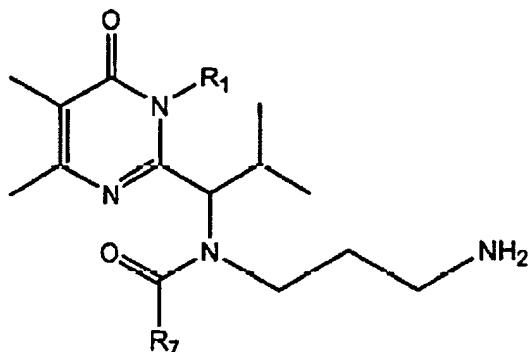
Método	R ₅	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
15	3-Cl-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	557,4
15	4-Cl-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	557,2
15	3-F-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	541,4
15	3-CF ₃ -Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	591,2
15	3-NHAc-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	580,6
15	3-MeO-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	553,4
15	3-CN Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	548,4
15	4-Me ₂ N Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	552,4
15	3,4-diF-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	559,4
15	3-EtO-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	567,4
15	4-EtO-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	567,4
15	4-F-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	541,4
15	2-furila	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	513,4
15	3-tiofenila	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	529,2
15	3-Me-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	537,4
15	4-Me-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	537,2
15	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	567,4
15	3-NH ₂ -Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	538,4
15	1-naftila	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	573,4
15	4-MeO-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	553,4
15	4-MeS-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	569,2
15	2-Me-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	537,4
15	2-MeO-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	553,6
15	2-F-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	541,2
15	2-EtO-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	567,4
15	4-HO CH ₂ -Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	553,4
15	3,4-diMe-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	551,2
15	3,4-diMeO-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	583,4
15	2-NH ₂ -4-Me-Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	552,6

Método	R ₅	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
15	3-HO CH ₂ -Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	553,4
15	3,5- diF -Ph-	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	559,4
15	4-CN -Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	548,4
15	2,4-diF -Ph	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	559,4
15	3- furila	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	513,4
15	5-indolila-	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	562,2
15	2,3-diF -Ph-	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	559,2
15	2,5-diF -Ph-	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	559,4
15	2,5-diMe -Ph-	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	551,4
15	4-F-3-Me -Ph-	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	554,2
12	-CONHEt	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	518,4
12	-CONHMe	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	504,4
12	-CO-morfolinila	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	560,4
12	-CONHBn	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	580,6
12	-CONH(CH ₂) ₂ NHAc	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	575,4
12	-CONH(CH ₂) ₂ OMe	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	548,2
20	-N-morfonila	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	532
12	-CONHPh	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	566,4
12	-CONH(CH ₂) ₂ OH	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	534,4
12	-COOH	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	491,4
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	477,2
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3- (5-metil-isoxazol)	452,4
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	5-benzo[1,2,3] tiadiazol-	505,2
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	6-metil-nicotinamida-	462,4
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	2- 5-metil-pirazina -	463,4
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-CN -Ph-	472,4
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	MeOCH ₂ -	415,6
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	5-benzo [1,3] dioxol-	491,4
05	Me	- (CH ₂) ₃ NH ₂	2- (5-metil-tiofeno) -	467,2
05	Et	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- MePh	475
05	Et	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3- F -4 MePh-	493
05	Et	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3- (6-metil -piridil)	476
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-MePh	490,4
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diMeO -Ph-	518,4
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-Me -Ph-	472,4
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-Et Ph	486,4
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ O -Ph-	542,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-F-3-Me -Ph	490,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-F-3-CF ₃ -Ph-	544,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-CF ₃ -Ph-	544,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-Cl -Ph-	492,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ -Ph-	526,4
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- F -Ph	476,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Cl -Ph-	492,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diF -Ph-	494,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3- CN Ph-	483,2

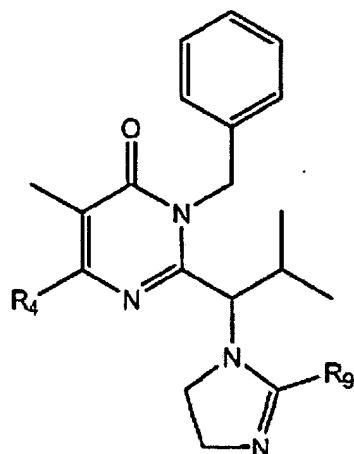
Método	R ₅	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Br -Ph-	536,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3- F -Ph-	476,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-Cl-4-F -Ph-	510,2
09, 05	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-HO CH ₂ -Ph-	488,2
05	Me	-CH ₂ (4-piperidinil)	4- Me- Ph-	501,4
05	Me	-CH ₂ (3-piperidinil)	4- Me- Ph-	501,4
05	Me	-CH ₂ (2-pirrolidinil)	4- Me- Ph-	487,4
05	Me	-CH ₂ (3-azetidinil)	4- Me- Ph-	473,4
05	Me	-CH ₂ (3-azetidinil)	4-HO CH ₂ -Ph-	489,4



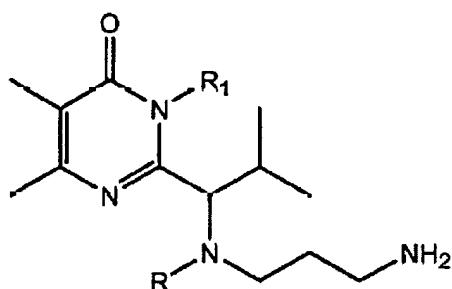
Método	R ₅	R ₄	R ₆	R ₇	[M+H] ⁺
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-F- 4-Me Ph-	490,2
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-F -Ph-	476,2
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-F -Ph-	476,2
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-Cl -Ph-	492,2
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-CF ₃ -Ph-	544,2
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ O -Ph-	542,2
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-CF ₃ -Ph-	526,2
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-Et -Ph-	486,4
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diMeO -Ph-	518,4
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-diF -Ph-	494,4
11, 05	Me	-CN	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-CN -Ph-	483,2
05	Me	-CF ₃	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-MePh-	515
05	Me	-CF ₃	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4-MePh-	533
05	Me	-CF ₃	- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-(6-metil-piridil)-	516
13	-CONHMe	H	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	490
13	-CONHBn	H	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	566
13	-CONH (CH ₂) ₂ OH	H	- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	520
13	-CONHC ₃ H ₅		- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	516
11, 05	Me		- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	458,4
11, 05	Me		- (CH ₂) ₃ NH ₂	4- Me- Ph-	500,4
05	- (CH ₂) ₃ -		- (CH ₂) ₃ NH ₂	3-F-4- Me- Ph-	491,4
15	Ph-		- (CH ₂) ₃ NH ₂	4-Me -Ph	509,4



Método	R ₁	R ₇	[M+H] ⁺
05	3-cianobenzil-	6-metil-nicotinamida-	487,4
05	3-cianobenzil-	4-Me- Ph-	486,2
05	3-metoxibenzil-	4-Me- Ph-	491,4



Método	R ₄	R ₉	[M+H] ⁺
18	- CN	4-Me- Ph-	440,4
18	Me	2-(5-metil-tiofeno)	435,5



Método	R ₁	R	[M+H] ⁺
05	Benzil-	-SO ₂ -(4-Me-Ph)	497,4
05	Naftalenilmetil	COCH ₂ OMe	465,2

Exemplo 22

Inibição da Viabilidade Celular em Linhagens de Célula de Tumor Tratadas com Inibidores de KSP.

Materiais e Soluções:

- Células: SKOV3, Câncer Ovariano (humano).
 - Meio: RPMI Isento de Vermelho de fenol + 5 % Soro Bovino Fetal + 2 mM de L-glutamina.
 - Agente Colorimétrico para Determinar a Viabilidade Celular:
- 5 Composto de tetrazólio Promega MTS.
- Composto de Controle para a morte celular máxima: Topotecano, 1 µM.

Procedimento: Dia 1 - Colocação de Célula em Placa:

As células SKOV3 aderentes são lavadas com 10 ml de PBS
10 seguido pela adição de 2 ml de 0,25 % de tripsina e incubação durante 5 minutos a 37° C. As células são enxaguadas do frasco usando 8 ml de meio (RPMI isento de vermelho de fenol + 5 % de FBS) e transferidas para frascos novos. A concentração de célula é determinada usando um contador Coulter e o volume apropriado de células para se obter 1000 células/100 µl é calculado.
15 100 µl de meio de suspensão de célula (ajustado a 1000 células/100 µl) são adicionados a todos os reservatórios das placas de 96 reservatórios, seguido pela incubação durante 18 a 24 horas a 37° C, 100 % de humidade e 5 % de CO₂, permitindo que as células adiram às placas.

Procedimento: Dia 2 - Adição de Composto:

20 A uma coluna dos reservatórios de um bloco de ensaio autoclavado são adicionados 2,5 µl iniciais do composto de teste (s) a 400 X a concentração mais alta desejada. 1,25 µl de 400 X (400 µM). Topotecano é adicionado aos outros reservatórios (as densidades óticas destes reservatórios são usadas para subtrair quanto à absorbância de fundo de células mortas e veículo). 500 µl de meio sem DMSO são adicionados aos reservatórios contendo o composto de teste e 250 µl aos reservatórios de Topotecano. 250 µl de meio + 0,5 % de DMSO são adicionados a todos os reservatórios remanescentes, nos quais o(s) composto(s) de teste são diluídos em série. Em seqüência, os meios contendo composto são colocados em placa em réplica

(em duplicata) a partir do bloco de ensaio às placas de célula correspondentes. As placas de célula são incubadas durante 72 horas a 37° C, 100 % de humidade e 5 % de CO₂.

Procedimento: Dia 4 - Adição de MTS e Leituras de OD:

- 5 As placas são removidas do incubador e 40 µl de MTS/PMS são adicionados a cada um dos reservatórios. As placas são depois incubadas durante 120 minutos a 37° C, 100 % de humidade, 5 % de CO₂, seguido pela leitura das ODs a 490 nm depois de um ciclo de agitação de 5 segundos em um espectrofotômetro de noventa e seis reservatórios.

10 **Análise de Dados**

- A % normalizada do controle (absorbância-fundo) é calculada e um XLfit é usado para gerar uma curva de dose-resposta a partir da qual a concentração de composto requerida para inibir a viabilidade em 50 % é determinada. Os compostos da presente invenção apresentam atividade 15 quando testados por este método como descrito acima.

Exemplo 23

Separação de Enanciômero

- No geral, os procedimentos descritos acima podem ser usados para preparar enanciômeros R ou S substancialmente puros ou enriquecidos 20 pela seleção de um aminoácido de partida da configuração R ou S apropriada. Os compostos mais preferidos da invenção são aqueles da configuração R no centro estereogênico ao qual R² está ligado. Uma mistura R: S pode ser separada nos seus enanciômeros puros constituíntes pelos métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Estes incluem a formação e 25 separação de derivados diastereoméricos tais como aqueles formados pela reação com um ácido oticamente puro tal como o ácido dibenzoiltartárico. Alternativamente, a separação pode ser realizada pela cromatografia quiral, por exemplo, usando as seguintes condições:

Coluna: Quiralcel OD 20 x 250 mm;

Amostra carregada ~100 mg ml⁻¹ em 1: 2 etanol: hexano contendo 0,01 % de isopropilamina;

Condições de Cromatografia: eluição isocrática com 1: 2 etanol: hexano contendo 0,01 % de isopropilamina a uma taxa de fluxo de 15

5 ml min⁻¹;

Detecção de UV a 254 nm.

Por exemplo, uma mistura 3: 1 R: S enriquecida de enantiômeros foi separada em seus enantiômeros puros pela cromatografia quiral com as seguintes condições: Quiralpak AD, 250 x 4,6 mm (Diacel

10 Inc.). Amostra - 22,5 mg/ml em 1: 1 de i-PrOH: hexanos. Condições - 40 min em i-PrOH a 50 % isocrático em Hexanos, o enantiômero (S) elui a 18,35 min, o enantiômero (R) elui a 26,87 min. O enantiômero (R) foi significantemente mais potente do que o enantiômero (S).

Exemplo 24

15 Formação de Fuso Monopolar a Seguir da Aplicação de um Inibidor de KSP

As células de tumor humano Skov-3 (ovariano) foram colocadas em placa em placas de 96 reservatórios nas densidades de 4.000 células por reservatório, deixadas aderir durante 24 horas e tratadas com 20 várias concentrações fôd derivados de piridimidinona durante 24 horas. As células foram fixadas em 4 % de formaldeído e tingidas com anticorpos anti-tubulina (subsequentemente reconhecidas usando anticorpo secundário fluorescentemente rotulado) e pigmento Hoechst (que tinge DNA).

A inspeção visual revelou que os compostos causaram a parada do ciclo celular no estágio prometáfase da mitose. O DNA foi condensado e a formação de fuso iniciou, mas as células impedidas uniformemente demonstraram fusos monopólares, indicando que houve uma inibição da separação do corpo polar do fuso. A microinjeção de anticorpos anti-KSP também causou a parada mitótica com as células impedidas

demonstrando fusos monopolares.

Exemplo 25

Inibição da Proliferação Celular em Linhagens de Célula de Tumor Tratadas com Inibidores de KSP.

As células foram colocadas em placa em placas de 96 reservatórios nas densidades de 1000 a 2500 células/reservatório de uma placa de 96 reservatórios e deixadas aderir/desenvolver durante 24 horas. Elas foram depois tratadas com várias concentrações de medicamento durante 48 horas. O tempo em que os compostos são adicionados é considerado T_0 . Um ensaio com base em tetrazólio usando o reagente 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio (MTS) (Patente Nº 5.185.450) (ver produto Promega catálogo #G3580, CellTiter 96® AQuous One Solution Cell Proliferation) foi usado para determinar o número de células viáveis em T_0 e o número de células que permanecem depois de 48 horas de exposição ao composto. O número de células remanescentes depois de 48 horas foi comparado ao número de células viáveis no tempo de adição de medicamento, permitindo o cálculo da inibição de desenvolvimento.

O desenvolvimento em 48 horas de células em reservatórios de controle que foi tratado apenas com veículo (0,25 % de DMSO) é considerado 100 % de desenvolvimento e o cultivo de células em reservatórios com compostos é comparado a este.

Uma Gi_{50} foi calculada pela plotagem da concentração de composto em μM vs a porcentagem de desenvolvimento celular em reservatórios tratados. A Gi_{50} calculada para os compostos é a concentração estimada na qual o desenvolvimento é inibido em 50 % comparado com o controle, isto é, a concentração na qual:

$$100 \times [(Tratado_{48} - T_0) / (Controle_{48} - T_0)] = 50$$

em que $Tratado_{48}$ é o valor em 48 horas para as células tratadas e $Controle_{48}$ é o valor em 48 horas para a população de controle.

Todas as concentrações de compostos são testadas em duplicata e os controles são calculados em média em 12 reservatórios. Um plano de placa de 96 reservatórios e esquema de cálculo Gi_{50} muito similares é usado pelo National Cancer Institute (ver Monks, *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 83: 757 a 766 (1991)). Entretanto, o método pelo qual o National Cancer Institute quantifica o número de célula não usa MTS, mas ao invés utiliza métodos alternativos.

Os compostos dos Exemplos de 1 a 13 acima inibiram a proliferação celular em linhas de célula de tumor ovariano humano (SKOV-3).

Exemplo 26

Cálculo de IC_{50}

A medição da IC_{50} dos compostos quanto a atividade de KSP usa um ensaio de ATPase. As seguintes soluções são usadas: a Solução 1 consiste de sal potássico de fosfoenolpiruvato 3 mM (Sigma P-7127), ATP 2 mM (Sigma A-3377), IDTT 1 mM (Sigma D-9779), paclitaxel 5 pM (Sigma T-7402), antiespumante 289 10 ppm (Sigma A-8436), Pipes/KOH 25 mM pH 6,8 (Sigma P6757), $MgCl_2$ 2 mM (VWR JT400301) e EGTA 1 mM (Sigma E3889). A Solução 2 consiste de NADH 1 mM (Sigma N8129), 0,2 mg/ml de BSA (Sigma A7906), piruvato cinase 7 U/ml, L-lactato desidrogenase 10 U/ml (Sigma P0294), 100 nM de domínio motor de KSP, 50 μ g/ml de microtúbulos, DTT 1 mM (Sigma D9779), 5 μ M de paclitaxel (Sigma T-7402), 10 ppm de anti-espumante 289 (Sigma A-8436), Pipes/KOH 25 mM pH 6,8 (Sigma P6757), $MgCl_2$ 2 mM (VWR JT4003-01), e EGTA 1 mM (Sigma E3889). Diluições em série (8 a 12 diluições de duas vezes) do composto são feitas em uma placa microtituladora de 96 reservatórios (Corning Costar 3695) usando a Solução 1. A seguir da diluição em série cada reservatório tem 50 μ l da Solução 1. A reação é iniciada pela adição de 50 μ l da solução 2 a cada reservatório. Isto pode ser feito com um pipetador de

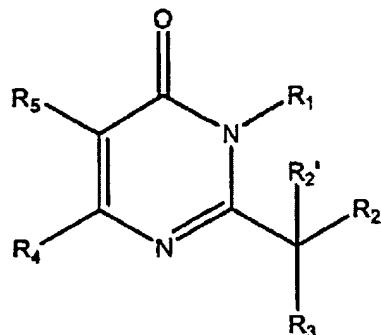
canal múltiplo manualmente ou com dispositivos de manuseio de líquidos automatizados. A placa microtituladora é depois transferida a uma leitora de absorbância de microplaca e leituras múltiplas de absorbância a 340 nm são tomadas para cada reservatório em um modo cinético. A taxa observada de mudança, que é proporcional à taxa de ATPase é depois plotada como uma função da concentração do composto. Para uma determinação de IC₅₀ padrão os dados adquiridos são ajustados pela seguinte equação de quatro parâmetros usando um programa de ajuste não linear (por exemplo, Grafit 4):

$$y = \frac{\text{Faixa}}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^s} + \text{Fundo}$$

onde y é a taxa observada e x é a concentração do composto.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura:



em que:

R₁ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, e heteroaralquila opcionalmente substituído;

R₂ e R_{2'} são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído; ou R₂ e R_{2'} considerados juntos formam um anel de 3 a 7 membros opcionalmente substituído;

R₄ e R₅ são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, halogênio, hidroxila, nitro, ciano, dialquilamino, alquilsulfonila, alquil-sulfonamido, alquilsulfanila, carboxialquila, carboxamido, aminocarbonila, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituído; ou R₄ e R₅ considerados juntos com os carbonos aos quais eles estão ligados formam um anel carbocíclico alifático de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído;

R₃ é selecionado do grupo que consiste de imidazolila opcionalmente substituído, imidazolinila opcionalmente substituído, -NHR₆; -N(R₆) (COR₇); -N(R₆) (SO₂R_{7a}); e N(R₆) (CH₂R_{7b});

R₇ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarylquia opcionalmente substituído, R₈O e R₁₄-NH;

5 R_{7a} é escolhido de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarylquia opcionalmente substituído, e R₁₄NH;

10 R_{7b} é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroarylquia opcionalmente substituído;

15 R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heterociclila opcionalmente substituído e heteroarylquia opcionalmente substituído;

R₈ é escolhido de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroarylquia opcionalmente substituído, e

20 R₁₄ é hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído ou heteroarylquia opcionalmente substituído, incluindo estereoisômeros únicos e misturas de estereoisômeros;

um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da
25 Fórmula I;

um solvato farmaceuticamente aceitável de um composto da
Fórmula I;

ou um solvato farmaceuticamente aceitável de um sal
farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁ é selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, aril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, e heteroaril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R₁ é selecionado de hidrogênio, alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, fenil alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, naftalenil metila opcionalmente substituído, fenila e naftila opcionalmente substituídos.

10 4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R₁ é fenil alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroaril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, ou naftalenil metila.

15 5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R₁ é naftila, fenila, bromofenila, clorofenila, metoxifenila, etoxifenila, tolila, dimetilfenila, clorofluorofenila, metilclorofenila, etilfenila, fenetila, benzila, clorobenzila, metilbenzila, metoxibenzila, cianobenzila, hidroxibenzila, diclorobenzila, dimetoxibenzila ou naftalenilmetila.

20 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₂ e R_{2'} são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, alcóxi opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído e heteroaralquila opcionalmente substituído; ou R₂ e R_{2'} considerados juntos formam um anel de 3 a 7 membros opcionalmente substituído.

25 7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R₂ é alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, e R_{2'} é hidrogênio ou alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R_{2'} é hidrogênio, e R₂ é alquila C₁-C₄ opcionalmente

substituído.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R_2 é escolhido de metila, etila, propila, butila, metiltioetila, metiltiometila, aminobutila, (CBZ) aminobutila, cicloexilmetila, benzilóxi-
5 metila, metilsulfaniletila, metilsulfanilmelila e hidroximetila, e R_2 é hidrogênio.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R_2 é hidrogênio, e R_2 é etila ou propila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado
10 pelo fato de que R_2 é i-propila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que se R_2 ou R_2' é hidrogênio, então o outro não é hidrogênio.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tanto R_2 quanto R_2' são hidrogênio.

15 14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_4 é hidrogênio; acila; alcóxi; ciano; carbóxi, carboxamido; aminocarbonila; alquila inferior; alquila inferior substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, alcóxi inferior ou hidróxi; fenila ou fenila substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, alcóxi inferior
20 ou hidróxi.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R_4 é hidrogênio, ciano ou metila substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: halo, alcóxi inferior ou hidróxi.

25 16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_5 é hidrogênio; acila, carbóxi; carboxamido, ciano; alquila inferior; halo; benzila; piperonila; naftila; furila; tienila; indolila; morfolinila; fenila; benzodioxolila ou fenila substituído com um ou mais dos seguintes substituintes: amino opcionalmente substituído, dialquilamino, acilamino, ciano, halo, alquila inferior opcionalmente substituído, alcóxi inferior

opcionalmente substituído, alquila inferior opcionalmente substituído sulfanila, hidróxi ou tio.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado

pelo fato de que R₅ é metila; etila; bromo; carbóxi; ciano; fenila; halofenila;

- 5 alquilfenil inferior; trifluorometilfenila; alcoxifenil inferior; di(alcóxi inferior) fenila; polialofenila; halo alquilfenil inferior; furila; tienila; alquila inferior sulfanilfenila; tiofenila; aminofenila; aminocarbonilfenila; ciano-fenila; di(alquila inferior) aminofenila; di(alquila inferior) fenila; acetil-aminofenila; alquilfenil inferior substituído por amino; alquilfenil inferior substituído por hidroxi; piperonila; naftila; carbamoíla; alquila inferior carbamoíla; benzil carbamoíla; fenil carbamoíla; metoximetil carbamoíla; metoxietil carbamoíla; hidroximetil carbamoíla; hidroxietil carbamoíla; indolila; oxalila; morfolinila; ciano; carbóxi e morfolinocarbonila.

10 18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado

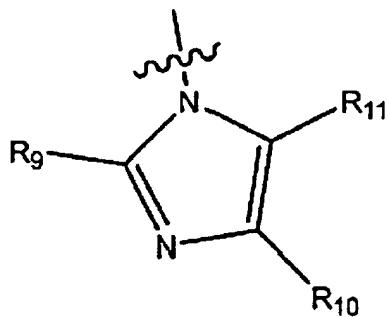
15 pelo fato de que R₅ é hidrogênio, metila ou ciano.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que R₄ e R₅ considerados juntos com os carbonos aos quais eles estão ligados formam um anel carbocíclico alifático de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído.

20 20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que quando R₃ é um imidazolila opcionalmente substituído, R₃ tem a Fórmula:



em que

R₉ é escolhido de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente

substituído, arila opcionalmente substituído, aril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroaril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído, aril alcóxi C₁-C₄ opcionalmente substituído, heteroaril alcóxi C₁-C₄ opcionalmente substituído, e heteroarila opcionalmente substituído; e

5 R₁₀ e R₁₁ são independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, ou aril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído.

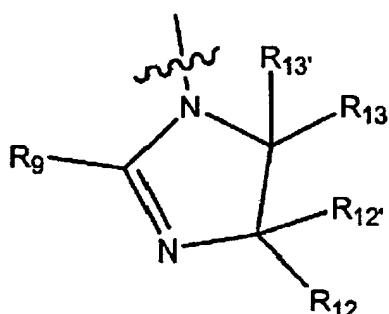
10 21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R₉ é fenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, e/ou halo; fenila; benzila; tiofenila; ou tiofenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, e/ou halo.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R₉ é fenila substituído com um ou mais halo e/ou metila.

15 23. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R₁₁ é hidrogênio, e R₁₀ é alquila C₁-C₄ substituído.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R₁₁ é hidrogênio, e R₁₀ é aminometila, aminoetila, aminopropila, acetilamino metila, acetilamino etila, benziloxicarbonilamino-metila ou benziloxicarbonilamino-etila.

20 25. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₃ é uma imidazolina e tem a Fórmula



em que:

R₉ é escolhido de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aril alquila C₁-C₄ opcionalmente

substituído, heteroarila opcionalmente substituído, e heteroaril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído; e

R₁₂, R_{12'}, R₁₃ e R_{13'} são independentemente escolhidos de hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, e aril alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído.

5 26. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R₉ é metilenodioxifenila; fenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, e/ou halo; fenila; benzila; tiofenila ou tiofenila substituído com alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄ e/ou halo.

10 27. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que R₉ é metilenodioxifenila; fenila; tolila; metoxifenila ou halometilfenila.

15 28. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R₁₂, R_{12'}, R₁₃ e R_{13'} são independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído.

29. Composto de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que R₁₃ e R_{13'} são hidrogênio.

30. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₃ é -NHR₆, -NR₆(COR₇) ou NR₆(CH₂R_{7b}), e R₆ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, e heterociclila opcionalmente substituído.

20 31. Composto de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que R₆ é R₁₆-alquíleno, e R₁₆ é escolhido de alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, hidroxila e N-heterociclila.

25 32. Composto de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que R₆ é selecionado de alquila inferior opcionalmente substituído, cicloexila opcionalmente substituído; fenila substituído com hidróxi, alcóxi inferior ou alquila inferior; benzila; heteroarilmetila;

heteroariletila; heteroarylpropila.

33. Composto de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que R₆ é escolhido de metila, etila, propila, butila, cicloexila, carboxietila, carboximetila, metoxietila, hidroxietila, hidroxipropila, dimetilaminoetila, dimetilaminopropila, dietilaminoetila, dietilaminopropila, aminopropila, metilaminopropila, 2,2-dimetil-3-(dimetilamino)propila, 1-cicloexil-4-(dietilamino)butila, aminoetila, aminobutila, aminopentila, aminoexila, aminoetoxietila, isopropilaminopropila, diisopropilaminoetila, 1-metil-4-(dietilamino)butila, (t-Boc)aminopropila, hidroxifenila, benzila, metoxifenila, metilmetonifenila, dimetilfenila, tolila, etilfenila, (oxo-pirrolidinil)propila, (metoxicarbonil)etila, benzilpiperidinila, piridiniletila, piridinilmetila, morfoliniletila, morfolinilpropila, piperidinila, azetidinilmetila, azetidiniletila, azetidinilpropila, pirrolidinilmetila, pirrolidiniletila, pirrolidinilpropila, piperidinilmetila, piperidiniletila, imidazolilpropila, imidazoliletila, (etilpirrolidinil)metila, (metilpirrolidinil)etila, (metil-piperidinil)propila, (metilpiperazinil) propila, guanidino etila, guanidino-propila, furanilmetila e indoliletila.

34. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₃ é -NR₆(COR₇), e R₇ é selecionado de hidrogênio, alquila 20 opcionalmente substituído, aralquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, R₈O- e R₁₄-NH-, em que R₈ é escolhido de alquila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído, e R₁₄ é escolhido de hidrogênio, alquila opcionalmente 25 substituído e arila opcionalmente substituído.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R₇ é escolhido de alquila opcionalmente substituído; arila; arila substituído; benzila; e heteroarila opcionalmente substituído.

36. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que R₇ é escolhido de etila, propila, cloropropila, butóxi, heptila, butila, octila, tridecanila, (etoxicarbonil) etila, dimetilaminoetila, dimetilaminometila, fenila, naftila, halofenila, polialofenila, cianofenila, hidróximetilfenila, halo (trifluorometil) fenila, clorofenoximetila, metoxifenila, carboxifenila, etilfenila, tolila, hidroximetilfenila; etilfenila; bifenilila, metilenodioxifenila, metilsulfonilfenila, metoxiclorofenila, cloronaftila, acetilfenila, metilalofenila, trifluorometilfenila, trifluorometoxifenila, butilfenila, pentilfenila, metilnitrofenila, fenoximetila, dimetoxifenila, fenilvinila, nitroclorofenila, nitrofenila, dinitrofenila, bis (trifluorometil) fenila, benziloximetila, benzila, furanila, benzofuranila, piridinila, piridila, indolila, metilpiridinila, metilpiridila, (3-carbamoil)piridinila[nicotinamida], 3-carbamoil-6-metilpiridinila, quinolinila, picolinila, pirazolila, pirazinila, metilpirazinila, morfolinometila, metiltiometila, metoximetila, imidazolila; isoxazolila, metilisoxazolila; benzotiadiazolila; metilenodioxifenila, tienila, metiltienila, metilnicotinamidila; metil-pirazinila; benzodioxolila e metiltiofenila.

37. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que R₇ é tolila, halofenila, halometilfenila, hidroximetilfenila, metilenodioxifenila, formilfenila ou cianofenila.

38. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₃ é -NR₆(CH₂R_{7b}), e R_{7b} é escolhido de alquila C₁-C₁₃; alquila inferior substituído; fenila; naftila; fenila substituído com ciano, halo, alquila inferior, alcóxi inferior, nitro, metilenodióxi ou trifluorometila; bifenilila, benzila e heterociclila.

39. Composto de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R_{7b} é escolhido de fenila substituído com um ou mais grupos halo, metila, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, carbóxi ou metóxi-carbonila; piperidinila; e naftila.

40. Composto de acordo com a reivindicação 39, caracterizado

pelo fato de que R_{7b} é halofenila, metilalofenila, polialofenila, tolila, dimetilfenila, metoxifenila, dimetoxifenila, cianofenila, trifluorometilfenila, trifluoro-metoxifenila, bis(trifluorometil)fenila, carboxifenila, t-butilfenila, metóxi-carbonilfenila, pipendinila, e naftila.

5 41. Composto de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que R₃ é -NR₆(SO₂R_{7a}), e R_{7a} é escolhido de alquila C₁-C₁₃; fenila; naftila; fenila substituído com ciano, halo, alquila inferior, alcóxi inferior, nitro, metilenodióxi ou trifluorometila; bifenilila e heteroarila.

10 42. Composto de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que R_{7a} é escolhido de fenila substituído com halo, alquila inferior, alcóxi inferior, ciano, nitro, metilenodióxi ou trifluorometila; e naftila.

15 43. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, caracterizado pelo fato de que R₂ e R_{2'} são, cada um, ligados a um centro estereogênico tendo uma configuração R, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

20 44. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que é um sal do ácido clorídrico, fosfórico ou oxálico.

25 45. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêutico e um composto, sal ou solvato deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44.

25 46. Composição de acordo com a reivindicação 45, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um agente quimioterapêutico outro que não um composto da Fórmula I ou um sal ou solvato farmacêutico deste.

25 47. Composição de acordo com a reivindicação 46, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um taxano.

25 48. Composição de acordo com a reivindicação 46,

caracterizada pelo fato de que a dita composição ainda compreende um alcalóide vinca.

49. Composição de acordo com a reivindicação 46, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um inibidor da 5 topoisomerase I.

50. Método para modular a atividade da cinesina de KSP, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a dita cinesina com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou de um sal ou solvato deste farmaceuticamente 10 aceitável.

51. Método para inibir a KSP, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a dita cinesina com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou de um sal ou solvato deste farmaceuticamente aceitável.

52. Método para o tratamento de uma doença proliferativa celular, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade deste um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou de um sal ou solvato deste farmaceuticamente aceitável.

53. Método para o tratamento de uma doença proliferativa celular, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 49.

54. Método de acordo com a reivindicação 52 ou 53, 25 caracterizado pelo fato de que a dita doença é selecionada do grupo que consiste de câncer, hiperplasias, restenose, hipertrofia cardíaca, distúrbios imunes e inflamação.

55. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44 ou de um sal ou solvato deste farmaceuticamente

aceitável, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar a doença proliferativa celular.

56. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 55,

caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para

tratar um distúrbio associado com a atividade da cinesina de KSP.

PI0809892-3
PI0809892

1

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODOS PARA MODULAR A ATIVIDADE DA CINESINA DE KSP, PARA INIBIR A KSP, E PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA PROLIFERATIVA CELULAR, E,
5 USO DE UM COMPOSTO”

Compostos úteis para tratar doenças e distúrbios proliferativos celulares pela modulação da atividade de KSP são divulgados.