

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

(21) **PI 0722411-7 A2**

(22) Data de Depósito: 21/12/2007  
(43) Data da Publicação: 05/06/2012  
(RPI 2161)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 239/70  
A61K 31/519  
A61P 31/12  
A61P 31/14  
C07D 261/20  
C07D 263/52  
C07D 275/04  
C07D 277/60

(54) **Título:** PIRIMIDINONAS BICÍCLICAS E SEUS USOS

(30) **Prioridade Unionista:** 22/12/2006 AU 2006907283, 09/05/2007 AU 2007902479, 25/06/2007 AU 2007903401, 31/07/2007 AU 2007904114, 22/12/2006 AU 2006907283, 09/05/2007 AU 2007902479, 31/07/2007 AU 2007904114, 22/12/2006 AU 2006907283, 22/12/2006 AU 2006907283, 25/06/2007 AU 2007903401, 31/07/2007 AU 2007904114

(73) **Titular(es):** Avexa Limited

(72) **Inventor(es):** David Ian Rhodes, Eric Dale Jones, John Joseph Deadman, Jonathan Alan Victor Coates, Katherine Macfarlane, Lisa Jane Winfield, Neeranat Thienthong, Neil Choi, Nicholas Andrew Vandegraff, William Issa

(86) **Pedido Internacional:** PCT AU2007001980 de 21/12/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/077188de 03/07/2008

(57) **Resumo:** PIRIMIDINONAS BICÍCLICAS E SEUS USOS. (Dividido do pedido de patente PI 0720564-3 de 22/06/2009). A presente invenção fornece um composto de Fórmula 1) ou um derivado, sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável deste. É ainda fornecido um método de tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um derivado, sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável deste. Uma composição farmacêutica ou medicamento compreendendo um composto de Fórmula I também é fornecido.



**PI0722411-7**

Relatório Descritivo da Patente de Invenção Para:  
**"PIRIMIDINONAS BICÍCLICAS E SEUS USOS".**

(Dividido do pedido de patente PI 0720564-3 de 22/06/2009)

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção se refere a novos compostos de pirimidinona bicíclicos e análogos seus para o tratamento de infecções virais, particularmente infecções por HIV.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O retrovírus designado "vírus da imunodeficiência humana" ou "HIV" é o agente etiológico de uma doença  
10 complexa que destrói progressivamente o sistema imune. Essa doença é conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida ou AIDS. Em dezembro de 2005 estimava-se que 40 milhões de pessoas estariam vivendo com HIV pelo mundo e  
15 que mais de 3 milhões de mortes ocorrem por ano.

Uma característica da replicação retroviral inclui a transcrição reversa do genoma viral no DNA proviral e sua  
20 integração no genoma da célula hospedeira. Esses passos são necessários para a replicação do HIV e são mediados pelas enzimas codificadas pelo vírus, transcriptase reversa e integrase, respectivamente.

Infecção por HIV segue uma via em que a partícula viral se liga aos receptores da superfície celular e os co-receptores resultando na fusão da partícula viral na

célula. Os conteúdos dos vírus são liberados no citoplasma, onde a transcrição reversa do genoma do HIV ocorre. Através de uma série de passos uma cópia de DNA pré-viral de fita dupla é produzida. O DNA proviral é transportado para o

5 núcleo em um complexo conhecido como o complexo pré-integração (PIC), o qual contém integrase e outras proteínas virais e possivelmente celulares. Uma vez dentro, o núcleo do DNA proviral é integrado no genoma da célula hospedeira através da ação da integrase. Uma vez integrado,

10 a transcrição e tradução do genoma viral pode ocorrer, resultando na produção de proteínas virais e em um novo genoma de RNA viral. Essas proteínas e genoma se montam na superfície celular e, dependendo do tipo celular, possivelmente em outros compartimentos membranosos

15 intracelulares. Partículas montadas então se desenvolvem da célula e durante, ou logo após, esse processo amadurecem em partículas de HIV infecciosas pela ação da protease viral.

A integração do genoma proviral no genoma da célula hospedeira requer a ação de uma integrase a qual efetua

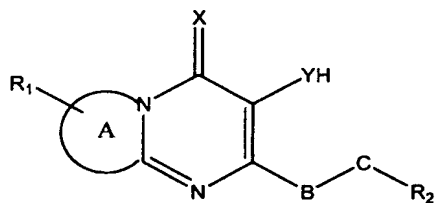
20 esse processo em pelo menos três passos, possivelmente quatro. O primeiro passo envolve a montagem do genoma viral em um complexo de nucleoproteína estável, em segundo lugar, o processamento dos dois nucleotídeos do terminal 3' do genoma para produzir extremidades marcadas com três

resíduos de OH 3' e em terceiro a transferência dessas extremidades no genoma da célula hospedeira. O passo final envolve o preenchimento do intervalo do sítio de inserção no genoma hospedeiro. Ainda há uma maior conjectura sobre se a integrase efetua esse passo final ou se ela é efetuada por enzimas de reparo celular.

Atualmente a infecção por HIV pode ser tratada com uma variedade de inibidores no mercado, os quais almejam a transcriptase reversa, a protease ou a entrada na célula. O tratamento com infecção por HIV com esses, ou com uma combinação desses medicamentos é conhecido como sendo um tratamento eficaz para AIDS e doenças similares. Falhas com os atuais inibidores incluem a rápida emergência e aumento de incidência de resistência e vários efeitos colaterais e, deste modo, existe uma necessidade por novas classes de proteínas almejando inibidores, tais como a integrase.

#### RESUMO DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou de um derivado, sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável seu, em que:



I

A é uma porção aromática ou heteroaromática monocíclica ou bicíclica fundida ao anel contendo nitrogênio;

5 X é selecionado do grupo consistindo de O e S;

Y é selecionado do grupo consistindo de O e S;

R<sub>1</sub> é de 0 - 3 substituintes, cada um dos quais sendo independentemente selecionado do grupo consistindo de CN, alquil C<sub>1-10</sub>, alquênil C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-10</sub>,  
 10 alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halogênio, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilaril, alquileteroaril, aril, heteroaril, -O-alquilaril, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, CO<sub>2</sub>alquil C<sub>1-4</sub>, C(O)alquil C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>, C<sub>1-10</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NH(CO)(CO)NHCalquil C<sub>1-4</sub>; ou R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> tomados juntos com o nitrogênio ligado formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros o qual contém de zero a dois heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S, onde S pode estar no estado de oxidação S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub> e em que  
 15  
 20 o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituído

nos átomos de carbono ou nitrogênio com um ou mais substituintes selecionados de halo, aril, C(O)alquil C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>H, alquil C<sub>1-4</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquil C<sub>1-4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; alquil C<sub>1-4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

5 R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de H, e alquil C<sub>1-4</sub> ou R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub>, juntamente com o nitrogênio ligado formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros o qual contém de zero a dois heteroátomos  
10 adicionais selecionados de N, O ou S, onde S pode estar no estado de oxidação S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub> e em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituído nos átomos de carbono ou nitrogênio com um ou mais substituintes selecionados de halogênio e alquil C<sub>1-4</sub>;

quando R<sub>1</sub> é alquilaril ou -O-alquilaril, o grupo aril  
15 do referido substituinte alquilaril é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de alquil C<sub>1-10</sub>, -O-alquil C<sub>1-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halogênio, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilaril, -O-alquilaril, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

B é ausente ou é -C(O)-;

20 C é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de -O-, -NH- e -NH-NH-C(O)-;

R<sub>2</sub> é selecionado do grupo consistindo de heteroaril, heterociclil e R<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub> é selecionado de H, alquilaril e alquil C<sub>1-10</sub>;

com a condição de que se  $R_2$  é  $R_7$ , então B e C devem estar presentes.

Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um derivado, sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável deste.

Em um terceiro aspecto, é fornecido o uso de um composto de Fórmula I ou de um derivado, sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável deste no preparo de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo.

Em um quarto aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com o primeiro aspecto e um veículo, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.

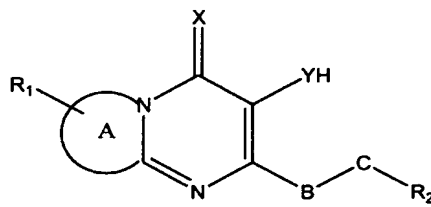
#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

Figura 1 mostra uma tabela da atividade dos compostos, incluindo os compostos de acordo com a presente invenção, em ensaios de transferência de fita usando a enzima HIV integrase do tipo selvagem e mutante. A enzima mutante inclui a mutação Q148K e é resistente aos inibidores da

integrase publicados tais como S-1360, Raltegravir (Merck MK-0518) e GS9137 (Gilead GS-9137).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um  
5 composto de Fórmula I ou um derivado, sal pró-medicação  
farmaceuticamente aceitável deste, em que:



I

A é uma porção aromática ou heteroaromática  
monocíclica ou bicíclica fundida ao anel contendo  
10 nitrogênio;

X é selecionado do grupo consistindo de O e S;

Y é selecionado do grupo consistindo de O e S;

R<sub>1</sub> é de 0 - 3 substituintes, cada um dos quais sendo  
independentemente selecionado do grupo consistindo de CN,  
15 alquil C<sub>1-10</sub>, alquênil C<sub>2-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-10</sub>,  
alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halogênio, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,  
alquilaril, alquileteroaril, aril, heteroaril, -O-  
alquilaril, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são cada um independentemente selecionados do  
20 grupo consistindo de hidrogênio, CO<sub>2</sub>alquil C<sub>1-4</sub>, C(O)alquil



$C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-10}$ ,  $C_{1-10}NR_5R_6$ ,  $-NH(CO)(CO)NH$  alquil  $C_{1-4}$ ; ou  $R_3$   
 e  $R_4$  tomados juntos com o nitrogênio ligado formam um anel  
 heterocíclico de 5 a 7 membros o qual contém de zero a dois  
 heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S, onde S  
 5 pode estar no estado de oxidação S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub> e em que  
 o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituído  
 nos átomos de carbono ou nitrogênio com um ou mais  
 substituintes selecionados de halo, aril, C(O)alquil  $C_{1-4}$ ,  
 SO<sub>2</sub>-alquil  $C_{1-4}$ , SO<sub>2</sub>H, alquil  $C_{1-4}$ , CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquil  $C_{1-4}$ , NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;  
 10 alquil  $C_{1-4}NR_5R_6$ ;

$R_5$  e  $R_6$  são cada um independentemente selecionados do  
 grupo consistindo de H, e alquil  $C_{1-4}$  ou  $R_5$  e  $R_6$ , juntamente  
 com o nitrogênio ligado formam um anel heterocíclico de 5 a  
 7 membros o qual contém de zero a dois heteroátomos  
 15 adicionais selecionados de N, O ou S, onde S pode estar no  
 estado de oxidação S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub> e em que o referido  
 anel heterocíclico é opcionalmente substituído nos átomos  
 de carbono ou nitrogênio com um ou mais substituintes  
 selecionados de halogênio e alquil  $C_{1-4}$ ;

20 quando  $R_1$  é alquilaril ou -O-alquilaril, o grupo aril  
 do referido substituinte alquilaril é opcionalmente  
 substituído com um substituinte selecionado de alquil  $C_{1-10}$ ,  
 -O-alquil  $C_{1-10}$ , alquil  $C_{1-10}NR_3R_4$ , -O-alquil  $C_{1-10}NR_3R_4$ ,  
 halogênio, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilaril, -O-alquilaril, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

B é ausente ou é  $-C(O)-$ ;

C é ausente ou é selecionado do grupo consistindo de  $-O-$ ,  $-NH-$  e  $-NH-NH-C(O)-$ ;

$R_2$  é selecionado do grupo consistindo de heteroaril,  
5 heterociclil e  $R_7$ ;

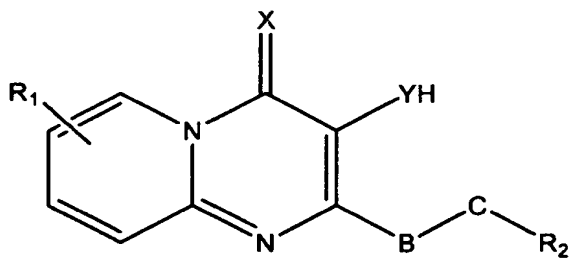
$R_7$  é selecionado de H, alquilaril e alquil  $C_{1-10}$ ;

com a condição de que se  $R_2$  é  $R_7$ , então B e C devem estar presentes.

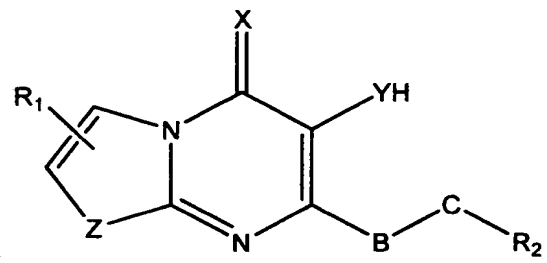
Em uma forma preferida,  $R_2$  é heteroaril ou  
10 heterociclil. Mais preferivelmente,  $R_2$  é substituído com aril ou arilalquil.

Em uma forma preferida, alquenil  $C_{2-10}$  é alil.

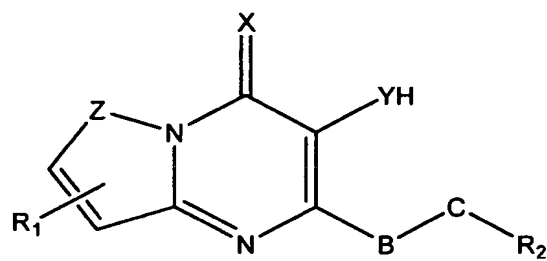
Em uma forma preferida, o composto de fórmula I é selecionado do grupo consistindo dos compostos de Fórmula  
15 II, III, IV, V e VI:



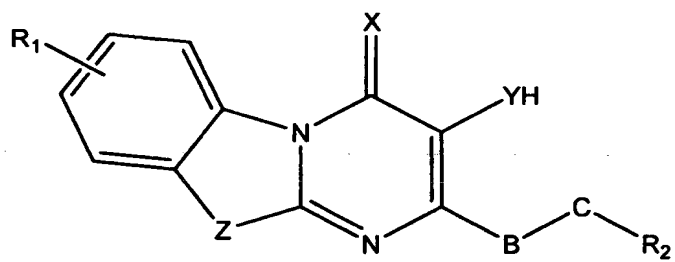
II



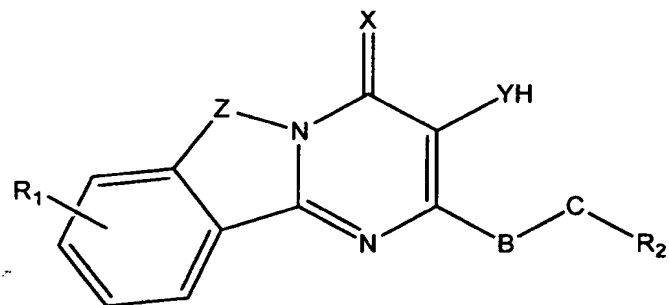
III



IV



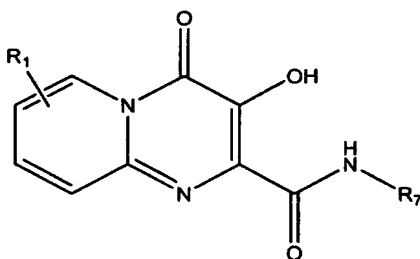
V



VI

Nos compostos de fórmula III, IV e V, Z é O, S ou NR<sub>8</sub>, em que R<sub>8</sub> é H, alquil C<sub>1-10</sub>, alquil C<sub>1-10</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilaril, alquileteroaril, aril e heteroaril.

Em uma outra forma preferida, o composto de fórmula I  
5 é um composto de fórmula VII:



VII

Em uma forma preferida, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> é morfolina.

Em uma forma preferida, R<sub>7</sub> é fluorbenzil, mais preferivelmente 4-fluorbenzil.

10 Em outra forma preferida, R<sub>7</sub> é diclorobenzil, mais preferivelmente 3,4-diclorobenzil.

Preferivelmente, heteroaril é selecionado do grupo consistindo de tetrazol, triazol, pirazol, imidazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol.

15 Preferivelmente, o composto é selecionado de:

4-fluorbenzilamida do ácido 7-bromo-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico

3,4-diclorobenzilamida do ácido 7-cloro-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico

5 4-fluorbenzilamida do ácido 7-cloro-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 7-(1,1-dióxido-isotiazolidino-2-il)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

10 4-fluorbenzilamida do ácido 7-(1,1-Dióxido-[1,2]tiazinano-2-il)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-piperidin-1-il-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

15 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

20 Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(4-fluorbenzilcarbamoil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-7-il]-piperazino-1-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 7-(2-dimetilaminoetilamino)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

5 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-(2-pirrolidin-1-iletetilamino)-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

N-[2-(4-fluorbenzilcarbamoil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-7-il]N',N'-dimetiloxalamida

10 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-(2-morfolin-4-iletetilamino)-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 9-dimetilamino-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

15 4-fluorbenzilamida do ácido 9-etil-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

3-cloro-2-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

20 (5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 7-(4-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

(1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

5 7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-2-(2H-tetrazol-5-il)-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona

7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona

7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-2-(1H-tetrazol-5-carbonil)-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona

10 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-8-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

Ácido 7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

15 Ácido 7-(4-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-6-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-9-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

20 4-fluorbenzilamida do ácido 7-bromo-3-hidróxi-4-tioxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 3-mercapto-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

N'-[2-(4-fluorfenil)-acetil]-hidrazida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

5 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-(morfolino-4-sulfonil)-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-sulfamoil-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

10 4-fluorbenzilamida do ácido 7-dimetilsulfamoil-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

3-hidróxi-4-oxo-7-pirrolidin-1-ilmetil-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

4-fluorbenzilamida do ácido 7-dimetilaminometil-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

15 Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um derivado, sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável deste.

20

Em um terceiro aspecto, é fornecido o uso de um composto de Fórmula I ou um derivado, sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável deste no preparo de



um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo.

Preferivelmente, a infecção viral do segundo e do terceiro aspectos é uma infecção por HIV ou SIV.

5 Mais preferivelmente, a infecção por HIV ou SIV compreende uma cepa viral resistente a outros inibidores da integrase. Ainda mais preferivelmente, o tipo viral compreende a enzima HIV integrase com a mutação Q148K. Certos compostos da presente invenção mostraram atividade  
10 surpreendentemente mais alta contra a enzima HIV integrase (Q148K) que é resistente aos inibidores da integrase publicados, tais como S-1360, Raltegravir (Merck MK-0518) e GS9137 (Gilead GS-9137). Um composto mostrando particularmente alta atividade contra Q148K é o composto do  
15 Exemplo 6.13 (ver Figura 1).

Um exemplo de referências de literatura aos perfis de resistência de Q148K pode ser encontrado no 14° CROI (Conference on Retroviral and Opportunistic Infections), Los Angeles, 27 de fevereiro de 2007 de John Wai, Merck  
20 Research Labs, 'Next generation inhibitors of HIV-I Integrase Strand Transfer: Structural diversity and resistance profiles.

Conforme aqui utilizado, o termo "halo" ou "halogênio" se refere a flúor (flúor), cloro (cloro), bromo (bromo) ou iodo (iodo).

Conforme aqui utilizado, o termo "alquil" ou usado sozinho ou em termos compostos tais como NH(alquil) ou N(alquil)<sub>2</sub> se refere a uma cadeia linear monovalente ou a grupos de hidrocarboneto ramificados, tais como de 1 a 3, de 1 a 6 ou de 1 a 10 átomos de carbono, conforme apropriado. Por exemplo, grupos alquil adequados incluem, porém não estão limitados a, metil, etil, propil, isopropil, n-butil, sec-butil, terc-butil, pentil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, n-hexil, 2-, 3- ou 4-metilpentil, 2-etilbutil, n-hexil ou 2-, 3-, 4- ou 5-metilpentil.

Conforme aqui utilizado, o termo "alquenil" se refere a uma cadeia linear ou a grupos hidrocarboneto ramificados com uma ou mais duplas ligações entre os átomos de carbono. Grupos alquenil adequados incluem, porém não estão limitados a, etenil, alil, propenil, isopropenil, butenil, pentenil e hexenil.

O termo "cicloalquil", conforme aqui utilizado, se refere aos grupos de hidrocarboneto cíclicos. Grupos cicloalquil adequados incluem, porém não estão limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e cicloexil.

O termo "aril", conforme aqui utilizado se refere a um grupo hidrocarboneto aromático C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, por exemplo, fenil ou naftil.

O termo "alquilaril" inclui, por exemplo, benzil.

5 O termo "heterociclo", quando usado sozinho ou em palavras compostas, inclui resíduos de hidrocarbonetos fundidos ou conjugados, monocíclicos ou policíclicos, preferivelmente C<sub>3-6</sub>, em que um ou mais átomos de carbono (e, onde apropriado, átomos de hidrogênio ligado a eles)  
10 são substituídos por um heteroátomo de modo a fornecer um resíduo não-aromático. As ligações entre os átomos podem ser saturadas ou insaturadas. Heteroátomos adequados incluem O, N e S. Onde dois ou mais átomos de carbono são substituídos, estes podem ser por dois ou mais dos mesmos  
15 heteroátomos ou por diferentes heteroátomos. Exemplos adequados de grupos heterocíclicos podem incluir pirrolidinil, piperidil, piperazinil, morfolino, quinolinil, isoquinolinil, tiomorfolino, dioxanil, 2,2'-dimetil-[1,3]-dioxolanil, tetraidrofurânil,  
20 tetraidropirânil, tetraidropirrolil, etc.

O termo "heteroaril" inclui um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S. Exemplos adequados de grupos heteroaril incluem furânil, tiofenil, tetrazolil, 1,2,3-

triazolil, 1,2,4-triazolil, imidazolil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, oxazolil, oxadiazolil, tioazolil, tiodiazolil, etc. O anel heteroaromático pode ser fundido a um anel heteroaromático ou aromático de 5 ou 6 membros para formar um sistema de anel aromático bicíclico, por exemplo, benzofurano.

A não ser que seja estabelecido de outra forma, cada grupo alquil, cicloalquil, alquilaril, aril, heterociclil, ou heteroaril pode ser opcionalmente substituído com um ou mais de alquil  $C_1-C_3$ , cicloalquil  $C_3-C_6$ , aril  $C_6$ , heterociclil, heteroaril, alquil  $C_1-C_3-OH$ , alquilaril, OH, O-alquil  $C_1C_3$ , halogênio, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquil  $C_1C_3$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH(alquil C_1-C_3)$ ,  $COM(alquil C_1C_3)_2$ , trifluormetil,  $NH_2$ ,  $NH(alquil C_1-C_3)$  ou  $N(alquil C_1-C_3)_2$ . Por exemplo, um grupo aril opcionalmente substituído pode ser um grupo 4-metilfenil ou 4-hidroxifenil, e um grupo alquil opcionalmente substituído pode ser 2-hidroxietil, trifluormetil ou difluormetil. Cada substituinte alquil, cicloalquil, alquilaril, aril, heterociclil ou heteroaril opcional pode também ser opcionalmente substituído.

Exemplos de substituintes opcionais também incluem grupos protetores de nitrogênio adequados (ver "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene and Peter Wuts, terceira edição, Wiley Interscience, 1999).

Os sais do composto de fórmula I são preferivelmente farmacologicamente aceitáveis, porém será percebido que sais não-farmacologicamente aceitáveis caem dentro do escopo da presente invenção, uma vez que estes são úteis como intermediários no preparo de sais farmacologicamente aceitáveis.

O termo "derivado farmacologicamente aceitável" pode incluir qualquer sal, hidrato ou pró-medicação farmacologicamente aceitável, ou qualquer outro composto que quando administrado a um indivíduo seja capaz de fornecer (diretamente ou indiretamente) um composto de fórmula I ou qualquer metabólito antibacterialmente ativo ou resíduo seu.

Sais farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, porém não estão limitados aos, sais de ácidos inorgânicos farmacologicamente aceitáveis tais como ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbônico, bórico, sulfâmico e bromídrico, ou sais de ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis, tais como os ácidos acético, propiônico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, cítrico, láctico, mícico, glucônico, benzóico, succínico, oxálico, fenilacético, metanossulfônico, toluenossulfônico, benzenossulfônico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutâmico, edético, esteárico,

palmítico, oleico, láurico, pantotênico, tânico, ascórbico e valérico.

Sais de base incluem, porém não estão limitados, àqueles formados com cátions farmacologicamente aceitáveis, tais como de sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio, zinco, amônio, alquilamônio tais como os formados com trietilamina, alcoxiamônio tais como aqueles formados com etanolamina e sais formados de etilenodiamina, colina ou aminoácidos tais como arginina, lisina ou histidina.

10 Informações gerais sobre os tipos de sais farmacologicamente aceitáveis e suas formações são conhecidas pelas pessoas versadas na técnica e é conforme descrito nos textos gerais, tal como "Handbook of Pharmaceutical salts" P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1ª edição, 2002, Wiley-VCH.

15 Grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferiores, tais como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila; dialquilsulfatos como sulfato de dimetila e dietila; e outros.

20 Grupos hidroxila podem ser esterificados com grupos incluindo ácidos alquilcarboxílicos inferiores, tais como ácido acético e ácido 2,2-dimetilpropiónico, ou sulfonados com grupo incluindo ácidos alquilsulfônicos, tal como ácido

metilsulfônico (ver, por exemplo, o composto do Exemplo 15. 10).

Essa invenção também engloba composições farmacêuticas contendo pró-medicamentos dos compostos de Fórmula I. Essa  
5 invenção também engloba métodos de tratamento ou prevenção de uma infecção viral em um indivíduo pela administração de pró-medicamentos dos compostos de fórmula I. Compostos de fórmula I com grupos amino, amido, hidróxi ou carboxílicos livres podem ser convertidos em pró-medicamentos.

10 Pró-medicamentos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia polipeptídica de dois ou mais resíduos de aminoácidos (por exemplo, dois, três ou quatro) os quais sejam covalentemente unidos aos grupos amino, hidróxi e carboxílico livres dos compostos de fórmula I. Os  
15 resíduos de aminoácidos incluem os 20 aminoácidos de ocorrência natural comumente designados pelos três símbolos de letras e também incluem 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilistidina, norvlina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, homocisteína,  
20 homoserina, ornitina e metioninossulfona. Pró-medicamentos também incluem compostos em que os carbonatos, carbamatos, amidas e ésteres alquílicos, estão covalentemente ligados aos substituintes acima de fórmula I pela cadeia lateral do pró-medicamento do carbono da carbolina. Pró-medicamentos

também incluem derivados de fosfato dos compostos de fórmula I (tais como ácidos, sais de ácidos ou ésteres) unidos por uma ligação fósforo-oxigênio a uma hidroxila livre dos compostos de fórmula I.

5 Também será reconhecido que os compostos de fórmula I podem possuir centros assimétricos e são, deste modo, capazes de existir em mais de uma forma estereoisomérica. A invenção, deste modo, também se refere aos compostos na forma isomérica substancialmente pura em um ou mais centros  
10 assimétricos, por exemplo, com mais de 90% de ee, tais como de 95% a 97% de ee ou mais do que 99% de ee, assim como misturas, incluindo suas misturas racêmicas. Tais isômeros podem ser preparados por síntese assimétrica, por exemplo, usando intermediários quirais, ou por resolução quiral.

15 Em um quarto aspecto, a presente invenção fornece composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com o primeiro aspecto e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

20 As composições da presente invenção podem conter outros agentes terapêuticos conforme descrito abaixo, e podem ser formuladas, por exemplo, pelo uso de veículos ou diluentes sólidos ou líquidos convencionais, assim como aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado do modo da administração desejada (por exemplo, excipientes, ligantes,



conservantes, estabilizantes, flavorizantes, etc.) de acordo com as técnicas tais como aquelas bem conhecidas na técnica da formulação farmacêutica.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por vias adequadas, por exemplo, parenteralmente, tais como pelas técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intracisternal (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não-aquosas injetáveis estéreis).

Formulações farmacêuticas incluem aquelas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo intramuscular, subcutânea e intravenosa) ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. Os compostos da invenção, juntamente com um adjuvante, veículo ou diluente convencional, pode ser então colocado na forma de composições farmacêuticas e nas suas unidades de dosagem, e em tal forma podem ser empregados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas preenchidas, ou líquidos como soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas preenchidas com os mesmos, todos para uso oral, na forma de supositório para administração retal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral (incluindo subcutâneo).

Além dos primatas, tais como humanos, uma variedade de outros mamíferos pode ser tratada de acordo com o método da presente invenção. Por exemplo, mamíferos incluindo, porém sem se limitar a, vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cachorros, gatos, porquinhos-da-índia, ratos ou outras espécies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores ou murinos podem ser tratadas. Entretanto, o método também pode ser praticado em outras espécies, tais como em espécies de aves (por exemplo, galinhas).

Os indivíduos tratados com o método acima são mamíferos, incluindo sem se limitar a vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cachorros, gatos, porquinhos-da-índia, ratos ou outras espécies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores ou murinos, e preferivelmente um ser humano, macho ou fêmea.

O termo "quantidade eficaz" significa a quantidade da composição individual que irá eliciar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que esteja sendo procurada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

Conforme será entendido pelas pessoas versadas na técnica de tratamento de infecções virais, e particularmente infecções por HIV, o termo "tratamento" não significa necessariamente que a infecção viral é

completamente curada. O termo "tratamento" engloba qualquer redução na carga viral e/ou inibição de replicação no indivíduo sendo tratado.

O termo "composição", conforme aqui utilizado, é  
5 tencionado a englobar um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto o qual resulte, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Por "farmaceuticamente  
10 aceitável" se entende que o carreador, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletérios ao seu receptor.

Os termos "administração de" e ou "administrando um" composto deve ser entendido como significando fornecer um  
15 composto da invenção ao indivíduo necessitado desse tratamento.

As composições farmacêuticas para a administração dos compostos dessa invenção podem ser convenientemente apresentadas na forma de unidade de dosagem e podem ser  
20 preparadas por qualquer um dos métodos em conhecidos na técnica farmacêutica. Todos os métodos incluem o passo de colocar o ingrediente ativo em associação com o veículo, o qual constitui um ou mais ingrediente acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas colocando-se

uniformemente e intimamente o ingrediente ativo em associação com um veículo líquido ou um veículo sólido finamente dividido ou ambos, e então, quando necessário, modelar o produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto objeto ativo é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado no processo ou condição das doenças. Conforme aqui utilizado, o termo "composição" é tencionado a englobar um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto o qual resulte, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida, usando aqueles agentes dispersantes ou umidificantes adequados os quais foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo, como uma solução de 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão: água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos estéreis fixos são convencionalmente empregados como

um solvente ou meio suspensor. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico, encontram uso na preparação de injetáveis.

A composição farmacêutica e o método da presente invenção podem ainda compreender outros compostos terapeuticamente ativos, os quais são usualmente aplicados no tratamento das condições patológicas mencionadas acima.

10 A seleção dos agentes apropriados para uso na terapia de combinação pode ser feita por uma pessoa normalmente versada na técnica, de acordo com os princípios farmacêuticos convencionais. A combinação dos agentes terapêuticos pode agir sinergisticamente para efetuar o

15 tratamento ou prevenção dos vários distúrbios descritos acima. Ao usar essa abordagem, uma pessoa pode ser capaz de alcançar eficácia terapêutica com dosagens mais baixas de cada agente, reduzindo deste modo o potencial para efeitos colaterais adversos.

20 Quando outros agentes terapêuticos são empregados juntamente com os compostos da presente invenção, eles podem ser usados, por exemplo, em quantidades conforme anotadas no Physician Desk Reference (PDR) ou conforme de

outro modo determinado por uma pessoa normalmente versada na técnica.

No tratamento ou prevenção das condições as quais requerem a inibição do HIV ou inibição da enzima HIV integrase, um nível de dosagem apropriado será geralmente de cerca de 0,01 até 500 mg por Kg de peso corporal do paciente por dia, o qual pode ser administrado em doses múltiplas ou individuais. Preferivelmente, o nível de dosagem será de cerca de 0,1 até cerca de 250 mg/Kg por dia; mais preferivelmente, cerca de 0,5 até cerca de 100 mg/Kg por dia. Um nível de dosagem adequado Pode ser de cerca de 0,01 até 250 mg/Kg por dia, de cerca de 0,05 até 100 mg/Kg por dia, ou de cerca de 0,1 até 50 mg/Kg por dia. Dentro dessa faixa, a dosagem pode ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 ou de 5 a 50 mg/Kg por dia. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidas na forma de comprimidos contendo de 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 e 1000,0 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferivelmente de uma a duas vezes por dia.

Entretanto, será entendido que o nível de dose específica e a frequência da dosagem para qualquer paciente particular pode variar e irá depender de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregada, a estabilidade metabólica e a duração da ação daquele composto, a idade, o peso corporal, a saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, a severidade da condição particular e a terapia em curso.

Para que a natureza da invenção seja mais claramente entendida, suas formas preferidas serão agora descritas por referência aos seguintes Exemplos não-limitativos.

#### EXEMPLOS

##### **Métodos**

Condições de HPLC

Todas as medições por HPLC foram efetuadas em um Sistema 2690 Alliance da Waters.

##### **Método 1**

###### *Coluna:*

Coluna Waters Exterra C18 (Parte # 186000410) a 30°C, taxa de fluxo de 0,4 mL/min, espectro medido a 254 nM.

###### *Tampões:*

Tampão A: água 100%, tampão B: acetonitrila 100%, tampão C: TFA aquoso 2%

*Gradiente: (gradiente linear, curva 6)*

85%A:10%B:5%C  $\xrightarrow{5 \text{ min}}$  0%A:95%B:5%C  $\xrightarrow{2 \text{ min}}$  0%A:95%B:5%C  $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$  85%A:10%B:5%C  $\xrightarrow{2.75 \text{ min}}$  85%A:10%B:5%C

**Método 2:**

*Coluna:*

5 Coluna Merck C18 Chromolith (Parte # 1.02129.0001) a 30°C, taxa de fluxo e 4 mL/min, espectro medido a 254 nm.

*Tampões:*

Tampão A: água 100%, tampão B: acetonitrila 100%,  
tampão C: TFA aquoso 2%

10 *Gradiente: (gradiente linear, curva 6)*

92%A:3%B:5%C  $\xrightarrow{2 \text{ min}}$  80%A:15%B:5%C  $\xrightarrow{1 \text{ min}}$  80%A:15%B:5%C  $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$  92%A:3%B:5%C  $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$  92%A:3%B:5%C

**Método 3:**

*Coluna:*

15 Coluna Merck C18 Chromolith (Parte # 1.02129.0001) a 30°C, taxa de fluxo a 4 mL/min, espectro medido a 254 nm.

*Tampões:*

Tampão A: água 100%, tampão B: acetonitrila 100%,  
tampão C: TFA aquoso 2%

*Gradiente: (gradiente linear, curva 6)*

20 85%A:10%B:5%C  $\xrightarrow{2.3 \text{ min}}$  45%A:50%B:5%C  $\xrightarrow{0.7 \text{ min}}$  45%A:50%B:5%C  $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$  85%A:10%B:5%C  $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$  85%A:10%B:5%

**Método 4**

*Coluna:*



Coluna Merck C18 Chromolith (Parte # 1.02129.0001) a 30°C, taxa de fluxo a 4 mL/min, espectro medido a 254 nm.

*Tampões:*

Tampão A: água 100%, tampão B: acetonitrila 100%,  
5 tampão C: TFA aquoso 2%

*Gradiente: (gradiente linear, curva 6)*

70%A:25%B:5%C  $\xrightarrow{2.3 \text{ min}}$  20%A:75%B:5%C  $\xrightarrow{0.7 \text{ min}}$  20%A:75%B:5%C  $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$  70%A:25%B:5%C  $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$  70%A:25%B:5%C

### **Método 5**

*Coluna:*

10 Coluna Phenomenex Gemini C18 (Parte # 344382-2) a 30°C, taxa de fluxo de 0,4 mL/min, espectro medido a 254 nM.

*Tampões:*

*Tampões:*

15 Tampão A: água 100%, tampão B: acetonitrila 100%,  
tampão C: TFA aquoso 2%

*Gradiente: (gradiente linear, curva 6)*

49%A:50%B:1%C  $\xrightarrow{5 \text{ min}}$  4%A:95%B:1%C  $\xrightarrow{1 \text{ min}}$  4%A:95%B:1%C  $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$  49%A:50%B:1%C  $\xrightarrow{3.75 \text{ min}}$  49%A:50%B:1%C

### **Método 6**

20 *Coluna:*

Coluna Phenomenex Gemini C18 (Parte # 344382-2) a 30°C, taxa de fluxo de 0,4 mL/min, espectro medido a 254 nM.

*Tampões:*

*Tampões:*

Tampão A: água 100%, tampão B: acetonitrila 100%,  
tampão C: TFA aquoso 2%

5 *Gradiente: (gradiente linear, curva 6)*

69%A:30%B:1%C  $\xrightarrow{4 \text{ min}}$  39%A:60%B:1%C  $\xrightarrow{1 \text{ min}}$  39%A:60%B:1%C  $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$  69%A:30%B:1%C  $\xrightarrow{4.75 \text{ min}}$  69%A:30%B:1%C

### **Método 7**

*Coluna:*

Coluna Waters Symmetry® C18 (Part No. WAT045905) a  
10 25°C, taxa de fluxo de 1 mL/min, espectro medido a 254 nM.

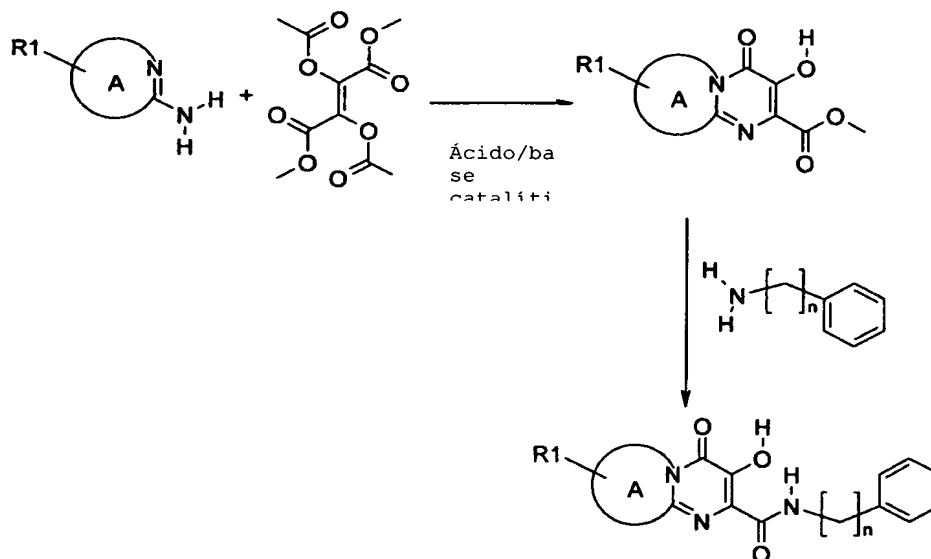
*Tampões:*

Tampão A: acetonitrila 100%; Tampão B: TFA aquoso.

*Gradiente: (gradiente linear, curva 6)*

10%A:90%B  $\xrightarrow{5 \text{ min}}$  10%A:90%B  $\xrightarrow{10 \text{ min}}$  100%A:0%B  $\xrightarrow{10 \text{ min}}$  100%A:0%B

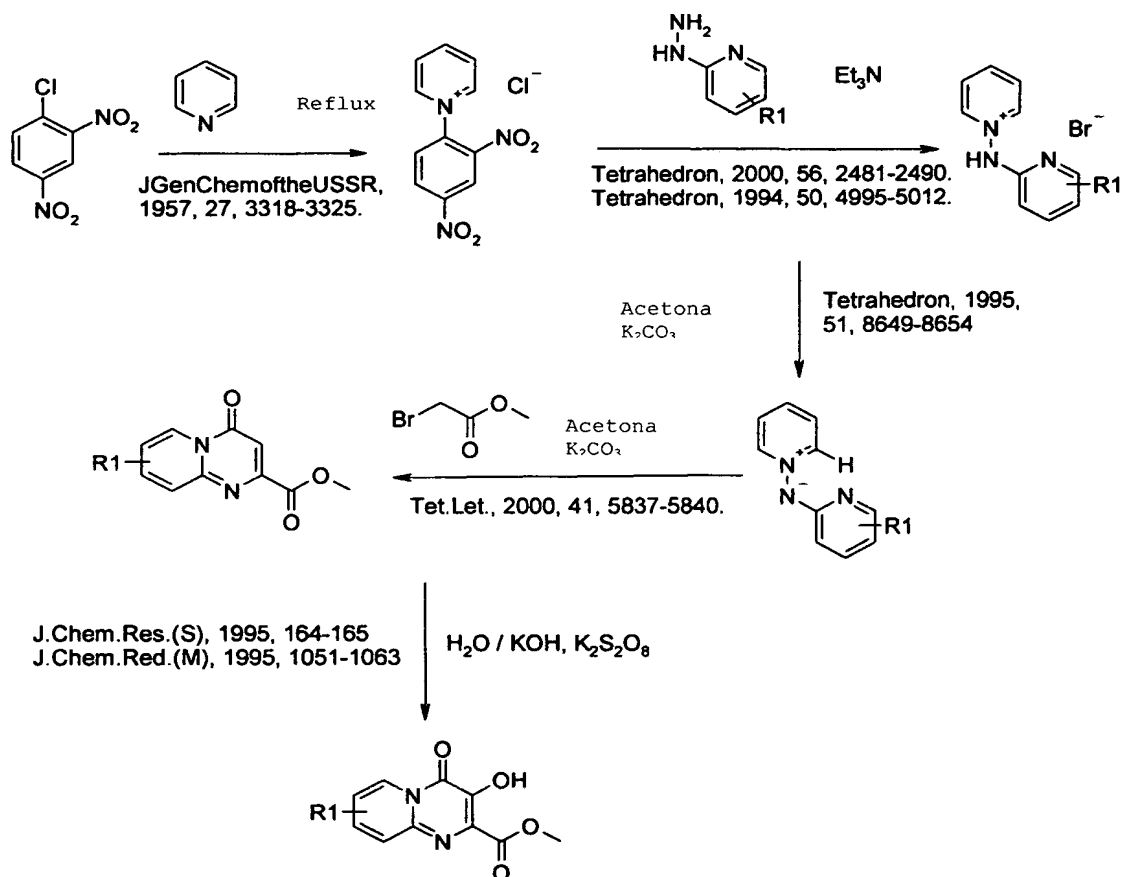
15 **Esquema Geral 1: Síntese**



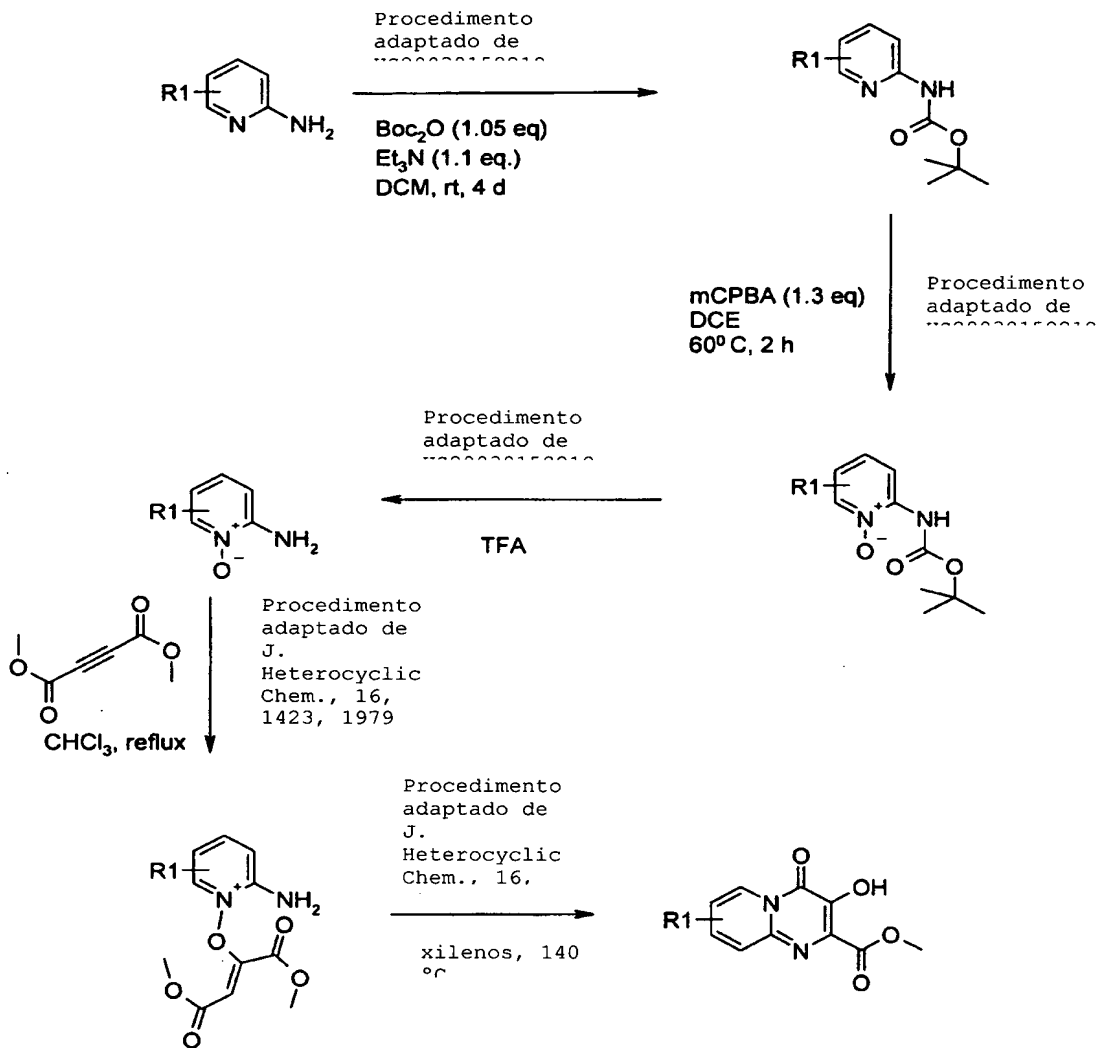
**Procedimento Geral 1: Adaptação de Organic Preparations and Procedures International, 22(4), 1990, 532-534**

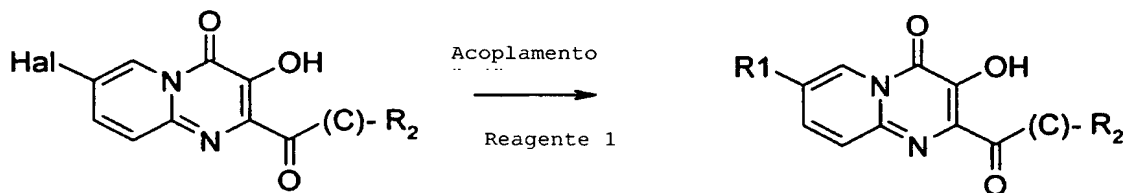
- 5 O composto amino pode reagir como no esquema 1 com o derivado de fumarato ou análogos adequados de fumarato, onde, por exemplo, os grupos acetil podem ser substituídos por outros grupos de saída adequados tais como tosil ou metil. A reação pode ser efetuada em um solvente adequado,
- 10 tal como metanol, DME, DMA, DMSO, clorofórmio, THF ou dioxano. A reação pode ser aquecida ou submetida à irradiação por microondas (ver, por exemplo, B. R. Roberts & C. R. Strauss, *Ace. Chem. Res.* 2005, 38, 653-661, "Toward Rapid, 'Green' Predictable Microwave-assisted Synthesis").
- 15 A reação pode ser efetuada na ausência ou presença de quantidades catalíticas de ácido ou base.

## Esquema Geral 2: Síntese Alternativa 1

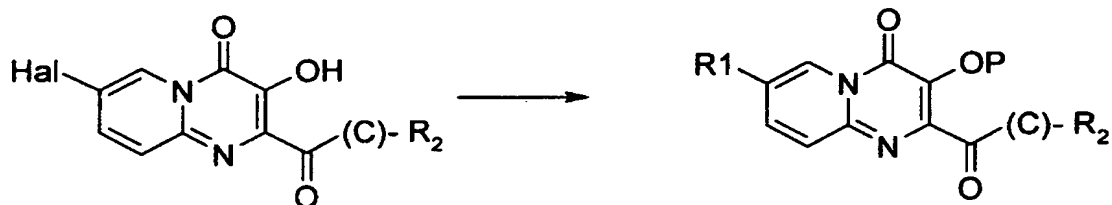


## Esquema Geral 3: Síntese Alternativa 2



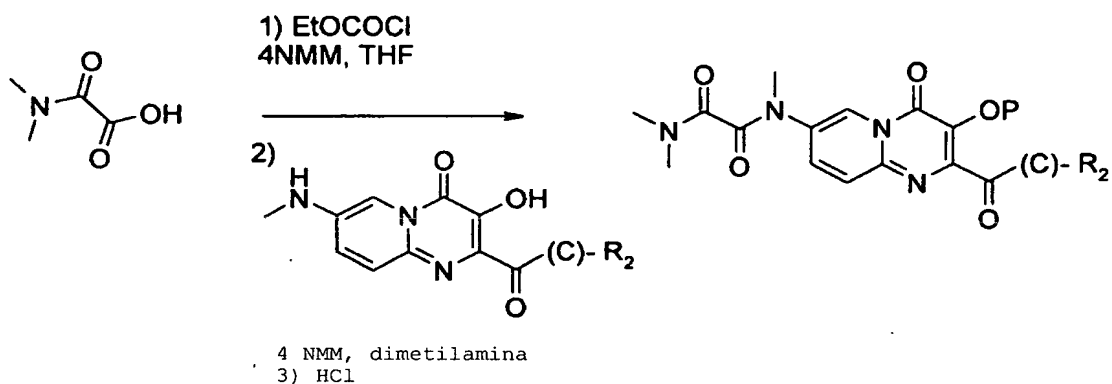
**Outras Reações: Esquema 4**

Compostos onde o substituinte é halogênio podem ainda  
 5 reagir pelos métodos conhecidos pelas pessoas versadas na  
 técnica, conforme mostrado acima, onde o "acoplamento Pd"  
 inclui reações tais como as de Suzuki, Buchwald, Heck ou  
 Sonogashira e a substituição aromática nucleofílica (ver,  
 por exemplo, as reações descritas em L. S. Hegedus,  
 10 "Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic  
 Molecules", University Science books, 1994, primeira edição  
 ou M. Smith "Organic synthesis", 2001, McGraw-Hill Science,  
 2<sup>a</sup> edição), os quais opcionalmente usam um catalisador  
 metálico, tal como uma forma adequada de paládio e o  
 15 reagente 1 é um derivado de R<sub>1</sub> (por exemplo, derivados de  
 R<sub>1</sub> incluindo halogênio ou boronato).

**Esquema 5**

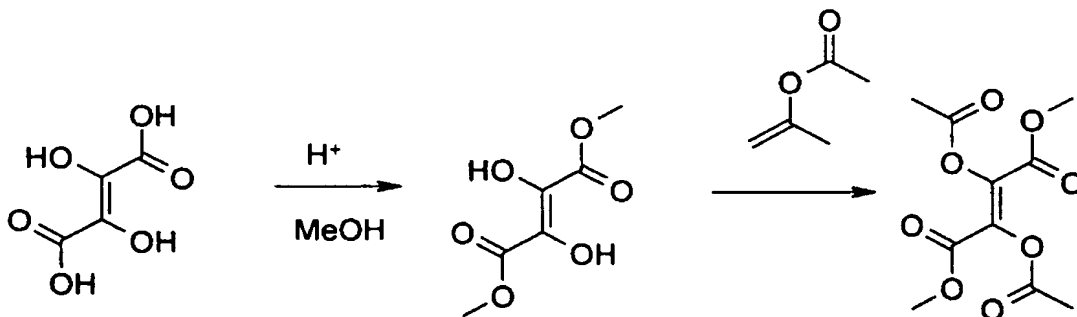
O OH pode ser preparado pelos métodos conhecidos pelas pessoas versadas na técnica, conforme mostrado no Esquema (5), por exemplo, onde "P" pode ser benzil (ver I. Stansfield et al, 'Active site inhibitors of HCV NS5B polymerase' Bio-Org. Med-Chem. Lett, 2004, 14, 5085-5088) ou um grupo protetor adequado, tal como descrito em "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene e Peter Wuts, terceira edição, Wiley Interscience, 1999).

**Esquema 6.**



10

**Exemplo 1: Preparação de diacetoxifumarato de dimetila**

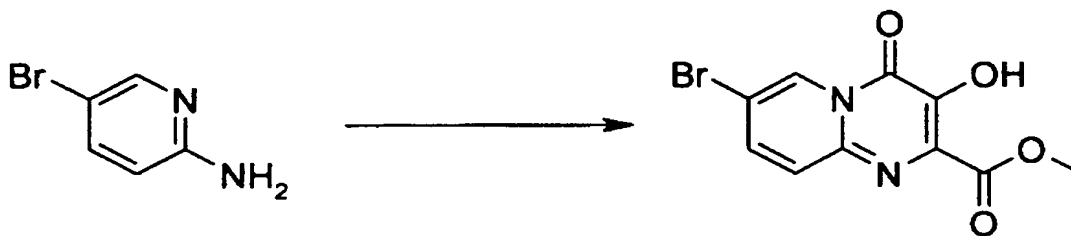


O procedimento descrito em OPPI, 22(4), 1990, 532-534 foi seguido.

Uma solução turbida levemente agitada de ácido diidroxifumárico (10,7 g, 72,5 mmol) em metanol anidro (50 mL) sob nitrogênio foi esfriada (banho de gelo/água). Cloreto de tionila (10,5 mL, 144 mmol) foi adicionado por 20 min sob a superfície da solução metanólica com uma seringa. Depois da adição, o banho de esfriamento foi coletado por filtração e lavado com metanol gelado (10 mL) e água (80 mL). Diidroxifumarato de dimetila foi obtido como um sólido branco (11,8 g). Esse material (10,8 g) e acetato de isopropenila (36 mL) foram combinado e aquecido até o refluxo com agitação sob nitrogênio por 8 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e armazenada a 0°C de um dia para o outro. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com metanol gelado (5 mL) para produzir diacetoxifumarato de dimetila como um sólido branco (6,4 g).

**Exemplo 2: Preparação de éster metílico do ácido 7-bromo-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



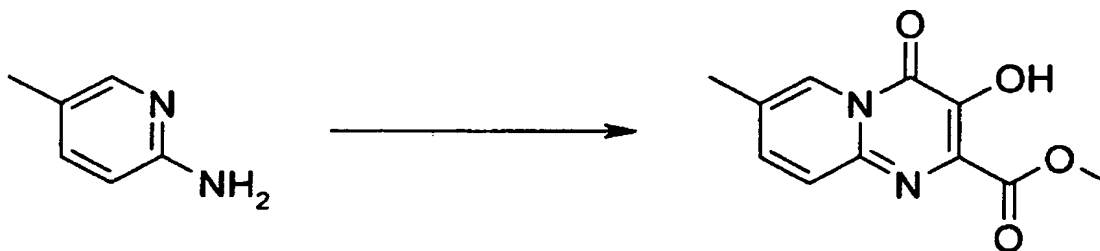


2-amino-5-bromopiridina (664 mg, 3,85 mmol),  
 diacetoxifumarato de dimetila (1,00 g, 3,84 mmol) e ácido  
 acético glacial (10 gotas) em metanol seco (10 mL) foram  
 5 combinados e aquecidos até o refluxo. Depois de 48 h a  
 reação foi esfriada até a temperatura ambiente e  
 concentrada *in vacuo*. Acetato de etila (2 mL) foi  
 adicionado ao resíduo, o qual foi submetido ao ultra-som  
 por 2 min e o precipitado resultante foi coletado por  
 10 filtração e lavado com acetato de etila gelado (1 mL) e  
 seco com bomba para produzir o éster metílico do ácido 7-  
 bromo-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-  
 carboxílico como um sólido amarelo (24 mg, 2%) RMN  $^1\text{H}$  (300  
 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,19 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,53 (2H, d,  $J = 1,4$  Hz,  
 15 H8 e H9), 9,00 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz, H6), 10,53 (1H, br s,  
 OH).

MS (ESI $^+$ ) m/z 299 (M[Br $^{79}$ ]+I), 301 (M[Br $^{81}$ ]+1),

HPLC método 1 96,0%/4,30 min.

**Exemplo 2.1: Preparação do éster metílico do ácido 3-hidróxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**

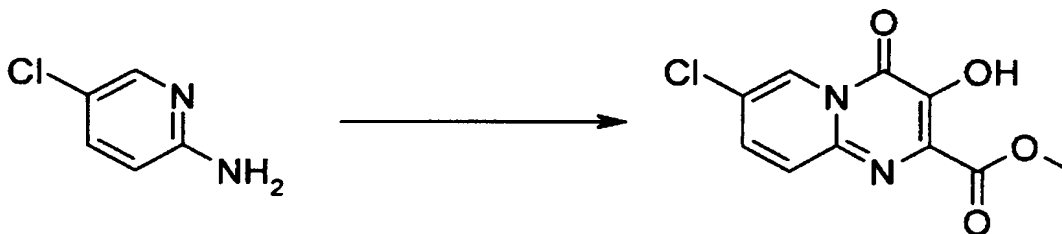


5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (3H, s,  $\text{C}_3$ ), 4,11 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,39 (1H, dd,  $J = 9,1$  Hz, 1,8 Hz, H8), 7,60 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz, H9), 8,68 (1H, m, H6).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  235 (M+1), ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  233 (M-1)

HPLC<sub>método 1</sub> 100%/3,74 min.

10 **Exemplo 2.2 Preparação de éster metílico do ácido 7-cloro-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

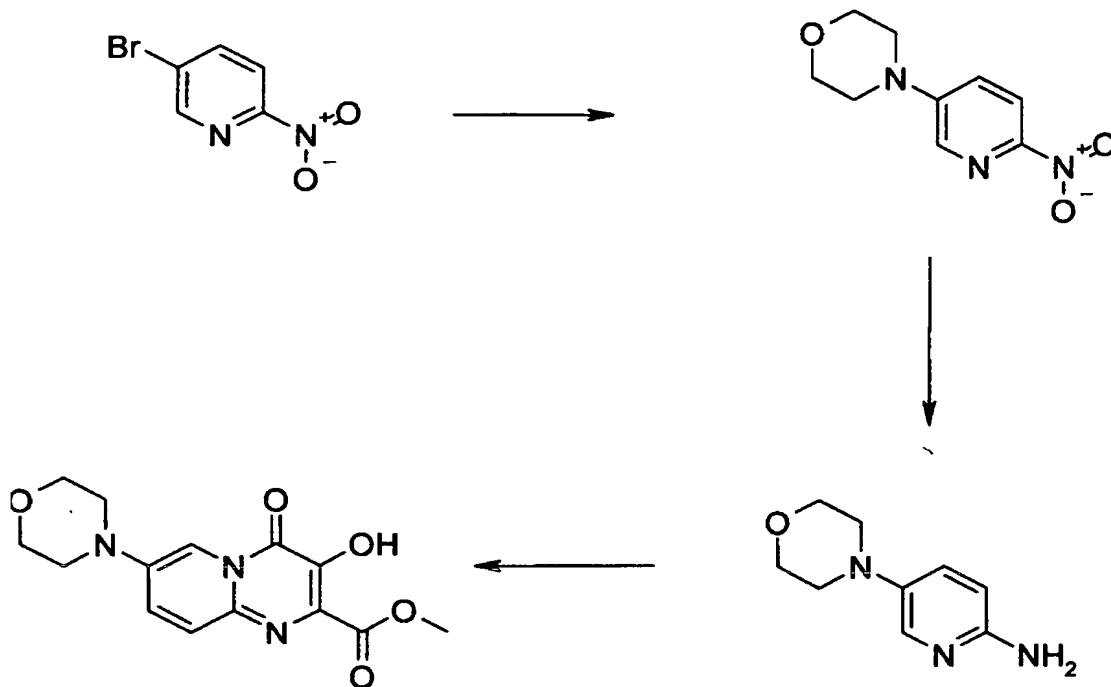


15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (1H, dd,  $J = 2,4$  Hz, 09 Hz, H7), 7,52 (1H, d,  $J = 9,4$  Hz, H9), 7,41 (1H, dd,  $J = 9,4$  Hz, 2,4 Hz, H8), 3,98 (3H, s,  $\text{C}_3$ ).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  255 (M+1), ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  253 (M-1)

HPLC método 1 96%/4,14 min.

**Exemplo 2.3: Preparação do éster metílico do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



5

5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina foi preparada pela adaptação do procedimento descrito em J. Med. Chem., 2005, 48(7), 2388-2406. Resumidamente, 5-bromo-2-nitropiridina foi reagida com morfolina e carbonato de potássio em DMSO a 60-70°C para produzir 4-(6-nitropiridin-3-il)-morfolina com 84% de rendimento. A redução com paládio em carbono sob uma atmosfera de hidrogênio forneceu 5-morfolin-4-ilpiridin-2-ilamina com 70% de rendimento. Esta foi convertida em éster metílico do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-

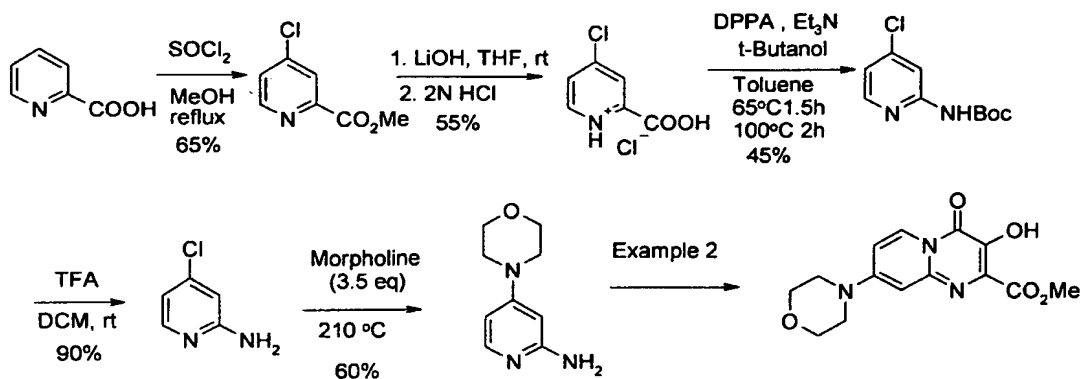
pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico com 25% de rendimento pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 2, onde ácido acético glacial foi usado ao invés de ácido p-toluenossulfônico.

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  3,22 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 3,89 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz, - $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 4,10 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,45 (1H, dd,  $J = 9,9, 2,7$  Hz, H8), 7,63 (1H, d,  $J = 9,9$  Hz, H9), 8,17 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz, H6), 10,32 (1H, s, OH)

10 MS (ESI $^+$ ) m/z 305 (M + 1)

HPLC método 7 97,4%/11,7 min.

**Exemplo 2.4: Preparação do éster metílico do ácido 3-hidróxi-8-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



15

Trad. para "reflux" = refluxo

Trad. para "toluene" = tolueno

Trad. para "mopholine" = morfolina

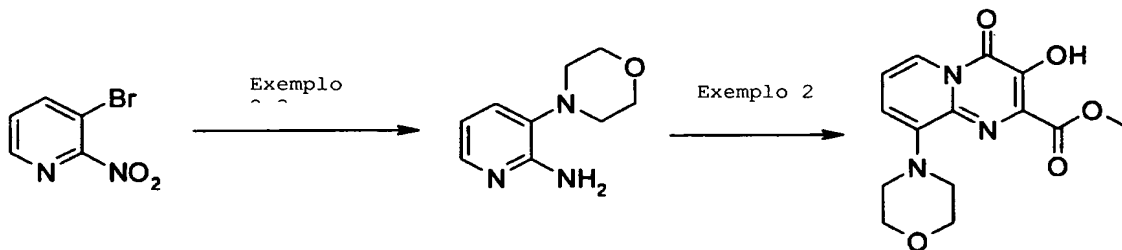
**Trad. para "example" = exemplo**

Ácido 2-picolínico reagiu com cloreto de tionila e metanol para fornecer 4-cloro-2-picolinato de metila, o qual foi hidrolisado e o sal de cloridrato foi submetido a um rearranjo de Curtius. A clivagem do grupo protetor Boc produziu 2-amino-4-cloropiridina. O procedimento descrito em WO2006040520 foi adaptado para introduzir a morfolina na posição 4. Esta foi ciclizada no éster intermediário usando uma adaptação do procedimento descrito no Exemplo 2, onde a reação foi conduzida a 60°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,73 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,29 - 9,63 (brs, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 328 (M+23)

**Exemplo 2.5: Preparação de éster metílico do ácido 3-hidróxi-9-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-α]pirimidino-2-carboxílico**

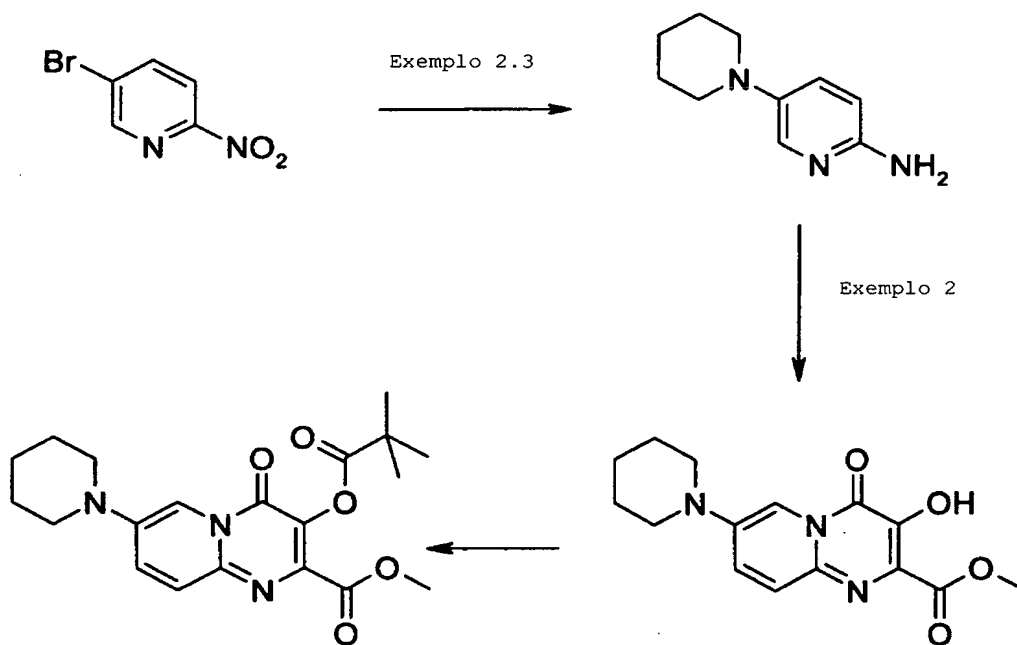


O procedimento descrito no Exemplo 2.3 foi adaptado para 3-bromo-2-nitropiridina para produzir 2-amino-3-morfolinopiridina, a qual foi convertida no éster desejado pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 2.

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,45-3,56 (m, 4H), 4,00-4,11 (m, 7H), 6,97 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 8,63 (dd,  $J = 7,2, 1,1$  Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

MS ( $\text{ESI}^+$ ) M/Z (m + 23)

10 **Exemplo 2.6: Preparação do éster metílico do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-piperidin-1-il-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

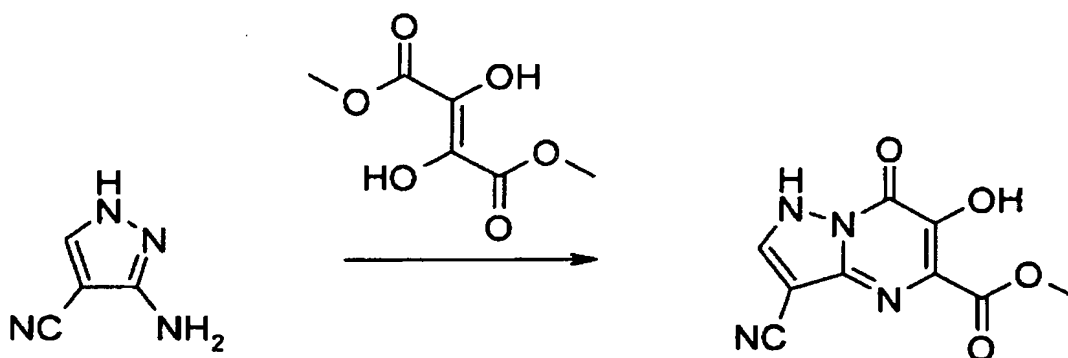


O procedimento descrito no Exemplo 2.3 foi adaptado, exceto pelo uso de piperidina. A 2-amino-5-

piperidinopiridina resultante foi convertida no éster desejado pela adaptação do procedimento no Exemplo 17.1 (Passo 1), exceto pelo uso de cloreto de pivaloíla para produzir o produto desejado.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 1,58-1,82 (m, 6H), 3,24 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,96 (s, 3H), 7,64 - 7,78 (m, 2H), 8,30 (d, J= 1,8 Hz, 1H).

**Exemplo 3: Preparação do éster metílico do ácido 3-ciano-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5-α]pirimidino-**  
 10 **5-carboxílico**



3-amino-4-pirazol carbonitrila (400 mg, 3,7 mmol) e diidroxifumarato (978 mg, 5,5 mmol) foram dissolvidos em ácido acético glacial (5 mL) e a mistura foi aquecida até  
 15 100°C. Depois de 2 d, a reação foi completada por análise de HPLC e foi esfriada até a temperatura ambiente. Acetato de etila (10 mL) foi adicionado até iniciar a precipitação do produto e o precipitado resultante foi coletado por

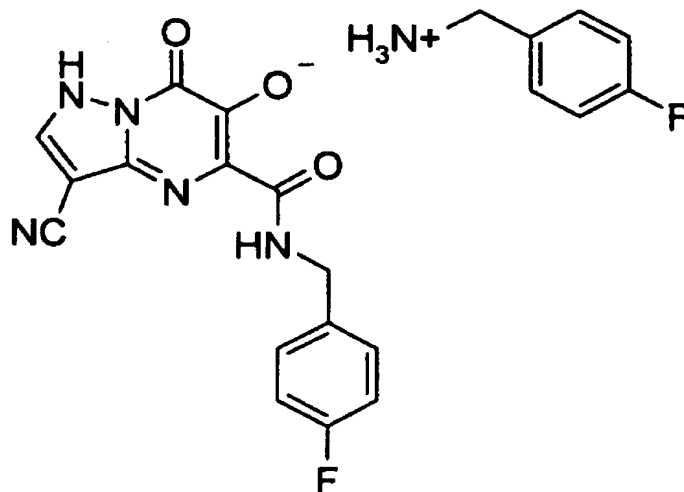
filtração. O produto foi isolado com 62% de rendimento (534 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3,90 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) e 8,39 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{CN}]$ ).

5 MS (ESI $^+$ ) m/z 235 (M + 1)

HPLC<sub>método 2</sub> 89,3%/1,07 min.

**Exemplo 3.1: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-ciano-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ] pirimidino-5-carboxílico com 4-fluorbenzilamida.**



10

Éster metílico do ácido 3-ciano-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico (100 mg, 0,427 mmol) foi suspenso em MeOH (10 mL) e a isto foi adicionado 4-fluorbenzilamina (122  $\mu\text{L}$ , 1,07 mmol) e a  
 15 reação foi aquecida até o refluxo por 2 dias antes de ser esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado

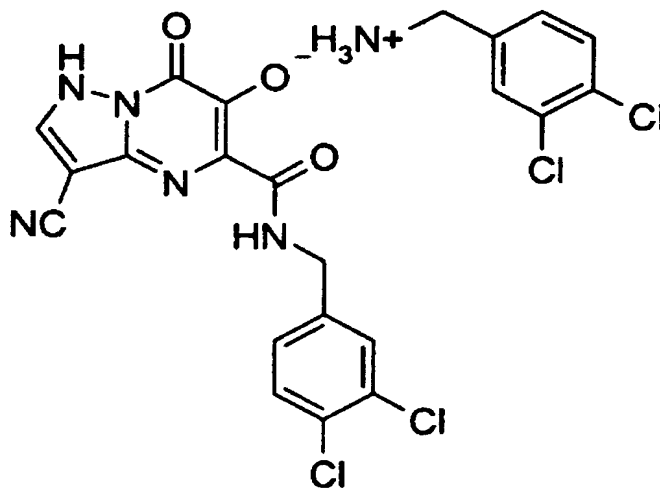


foi concentrado e recristalizado a partir de metanol quente para produzir o produto como um sólido amarelo (25 mg, 18%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  4,01 (2H, s,  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  
 5 4,48 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$ ), 7,14 -7,49 (8H, m, Ar-CH), 8,08 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{CN}]$ ), 9,13 (1H, t,  $J = 6,6$  Hz,  $[\text{C}=\text{O}]\text{NHC}_2$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Exemplo 3.2: Preparação de 3,4-diclorobenzamida do**  
 10 **ácido 3-ciano-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5-**  
 **$\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico; composto com 3,4-**  
**diclorobenzamina**

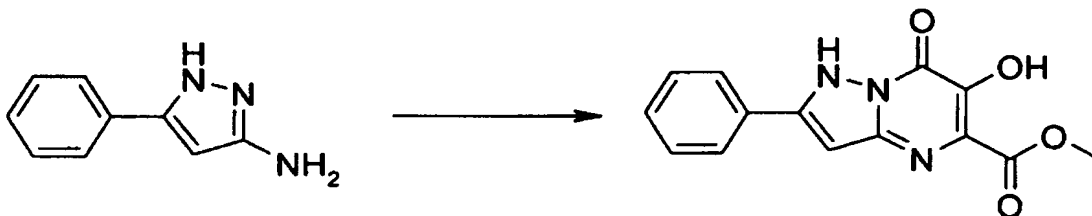


Composto preparado pela adaptação do procedimento  
 15 no Exemplo 3.1

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,45 (1H, s, Ar-CH), 7,79 - 7,57 (4H, m, Ar-CH), 7,39 - 7,32 (2H, m, Ar-CH), 4,78 (2H, s, H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>), 4,49 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 379 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Exemplo 3.3: Preparação do éster metílico do ácido 6-hidróxi-7-oxo-2-fenil-1,7-diidropirazolo[1,5-a]pirimidino-5-carboxílico**



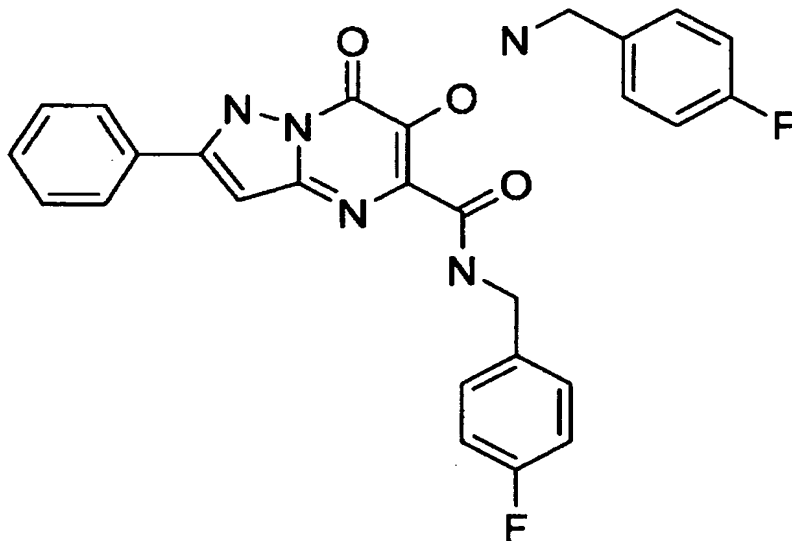
Composto preparado pela adaptação do procedimento no  
10 Exemplo 3.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  3,94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,47 (1H, s, CHC[Ph]), 7,42 - 7,51 (3H, m, Ar-CH), 7,95 (2H, d, J = 6,6 Hz, Ar-CH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 286 [M+1]<sup>+</sup>.

15 HPLC<sub>método 2</sub> 95,6%/1,24 min.

**Exemplo 3.4: Preparação de 4-fluorbenzamida do ácido 6-hidróxi-7-oxo-2-fenil-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ] pirimidino-5-carboxílico; composto com 4-fluorbenzilamina**

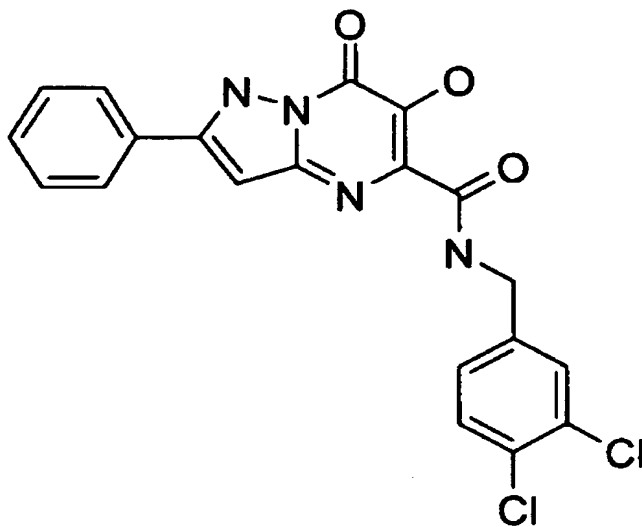


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  4,01 (2H, s,  $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  
 5 4,47 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$ ), 6,03 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{Ph}]$ ), 7,11 - 7,51 (11H, m, Ar-CH), 7,91 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, Ar-CH).

MS (ESI $^+$ ) m/z 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Exemplo 3.5: Preparação de 3,4-diclorobenzamida do**  
 10 **ácido 6-hidróxi-7-oxo-2-fenil-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]**  
**pirimidino-5-carboxílico**

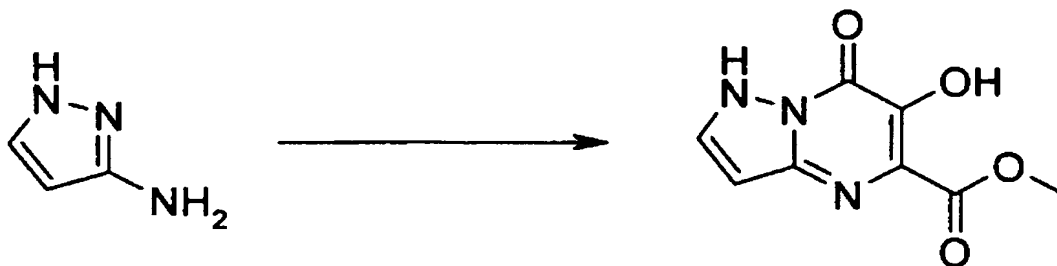


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  4,58 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 6,49 (1H, s, CHC[Ph]), 7,29 - 7,67 (6H, m, Ar-CH), 7,92 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, Ar-CH), 9,20 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, [C=O]NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  429 [M+H]<sup>+</sup>.

**Exemplo 3.6: Preparação do éster metílico do ácido 6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5-a]pirimidino-5-carboxílico**



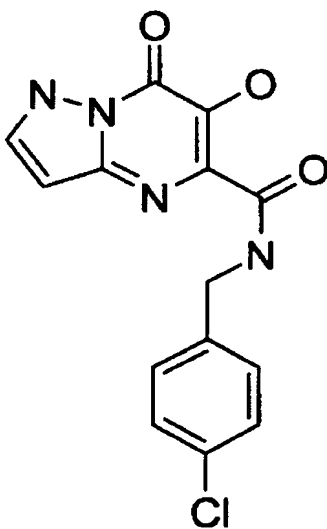
Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  7,96 (1H, s, CHCHNH),  
 5 6,05 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, CHCHNH), 3,87 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 210 (M + 1)

HPLC<sub>método 3</sub> 97%/1,18 min.

**Exemplo 3.7: Preparação de 4-clorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ] pirimidino-  
 10 5-carboxílico**

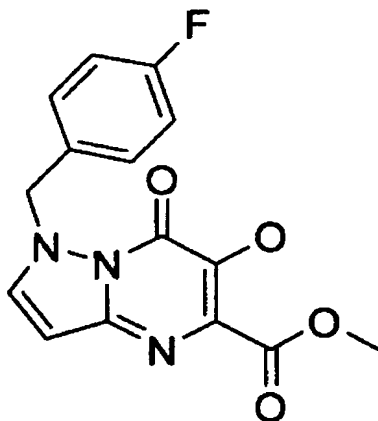


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  10,0 (1H, s, OH), 9,35 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 7,93 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,68 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,38-7,26 (4H, m, Ar-CH), 4,30 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z Sem ionização.

**Exemplo 3.8: Preparação de éster metílico do ácido 1-(4-fluorbenzil)-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ] pirimidino-5-carboxílico**

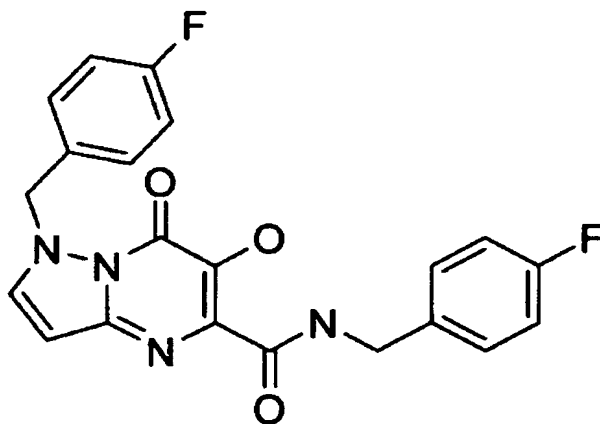


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,48 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 7,23-7,08 (4H, m, Ar-CH), 6,47 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 5,76 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3,81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Exemplo 3.9: Preparação de 4-fluorbenzamida do ácido 1-(4-fluorbenzil)-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico**

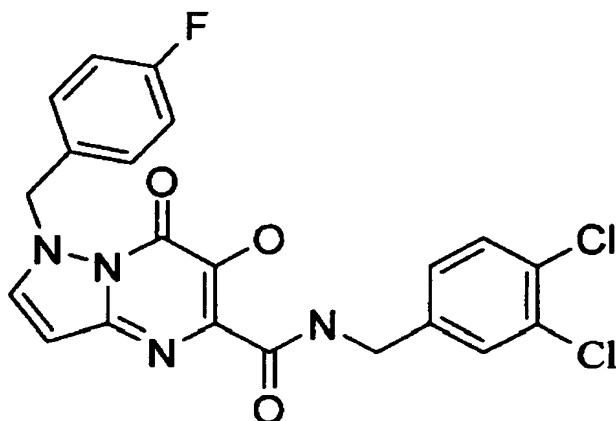


5 Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  11,96 (1H, s, OH), 9,53 (1H, s, NH), 8,48 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz, Ar-CH), 7,36 (1H, d,  $J = 5,7$  Hz, Ar-CH), 7,33 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,23 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,20 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,18 - 7,0 (4H, m, Ar-CH), 6,40 (2H, d,  $J = 3,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5,73 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Exemplo 3.10: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 1-(4-fluorbenzil)-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo [1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico**

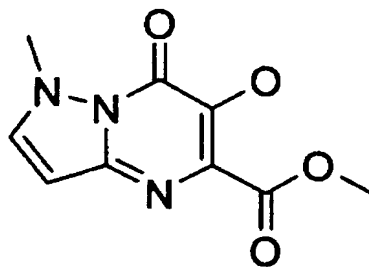


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  11,83 (1H, s, OH), 9,57 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,50 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 7,56 (1H, m, Ar-CH), 7,31-7,04 (5H, m, Ar-CH), 6,41 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 5,74 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  e Ar-CH), 4,41 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  461  $[\text{M}]^+$ .

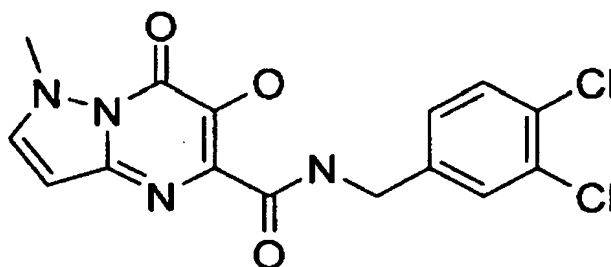
10 **Exemplo 3.11: Preparo do éster metílico do ácido 6-hidróxi-1-metil-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico**





O composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3 e foi usado no próximo passo sem purificação adicional.

**Exemplo 3.12: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
 5 **ácido 6-hidróxi-1-metil-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]**  
**pirimidino-5-carboxílico**

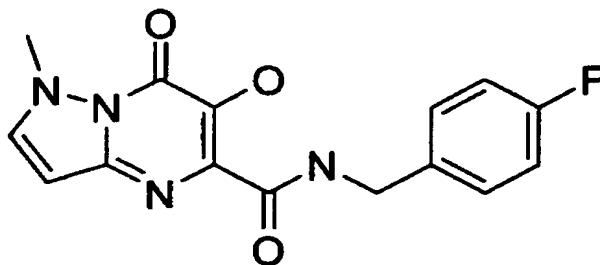


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9,77 (1H, s, NH), 8,12 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz, Ar-CH), 7,60-7,52 (2H, m, Ar-CH), 7,34-7,30 (1H, m, Ar-CH), 6,32 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 4,46 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,02 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  367 e 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Exemplo 3.13: Preparação de 4-fluorbenzilamida do**  
**ácido 6-hidróxi-1-metil-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]**  
**pirimidino-5-carboxílico**

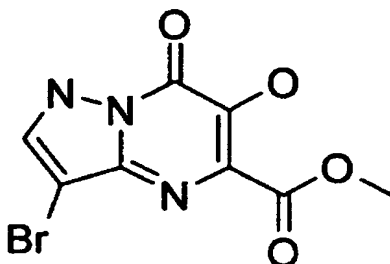


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  11,8 (1H, s, OH), 9,54 (1H, s, NH), 8,12 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz, Ar-CH), 7,38 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz, Ar-CH), 7,35 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, Ar-CH), 7,15 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz, Ar-CH), 7,12 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, Ar-CH), 6,33 (1H, d,  $J = 3,6$  Hz, Ar-CH), 4,45 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,05 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

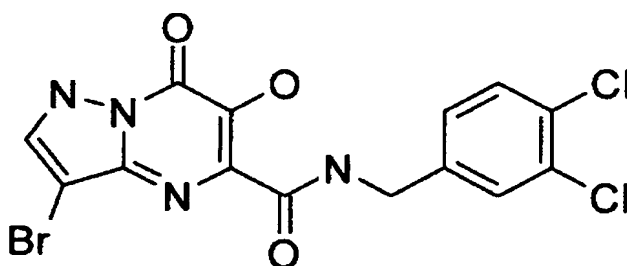
MS (ESI $^+$ ) m/z 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Exemplo 3.14: Preparação do éster metílico do ácido 3-bromo-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico**



O composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3 e foi usado no próximo passo sem purificação adicional.

**Exemplo 3.15: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
 5 **ácido 3-bromo-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5-a]**  
**pirimidino-5-carboxílico**

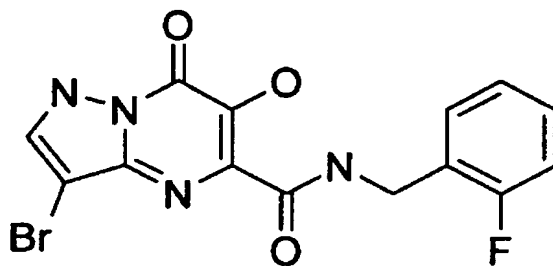


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 4,78 (2H, s, CH<sub>2</sub>NH), 7,35 (1H, d, J = 8,1 Hz, CHCHC[Cl]), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz, CHCHC[Cl]), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz, NHCHC[Br]), 7,75 (1H, s, [C]CHC[Cl]), 8,00 (1H, s, CH<sub>2</sub>NH), 8,50 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 473 [M+MeCN]<sup>+</sup>.

15 **Exemplo 3.16: Preparação de 2-fluorbenzamida do ácido**  
**3-bromo-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5-α]-**  
**pirimidino-5-carboxílico**

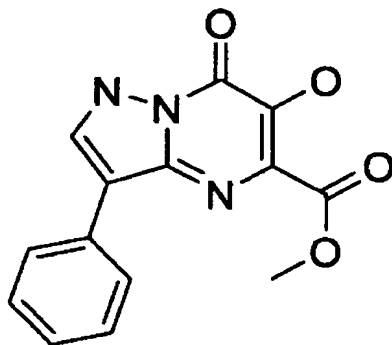


Composto preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  4,89 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,21-7,45 (5H, m, 4 x Ar-CH e 1 x NH), 8,04 (1H, dd,  $J = 8,1, 7,4$  Hz, Ar-CH), 8,74 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z Sem ionização.

**Exemplo 3.17: Preparação do éster metílico do ácido 6-hidróxi-7-oxo-3-fenil-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico**



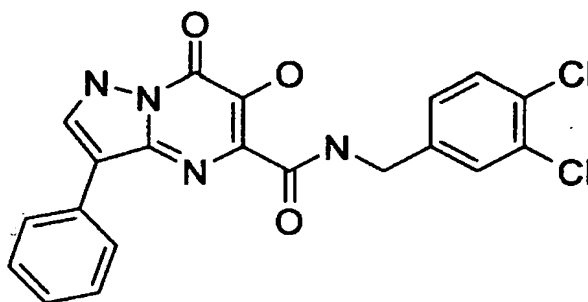
Fenilpirazolamina (100 mg, 0,63 mmol), diacetoxifumarato (180 mg, 0,69 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (5 mg) foram aquecidos a 100°C por 20

minutos antes se serem esfriados à temperatura ambiente e submetidos ao ultra-som com etanol:i-propanol por 10 min. O precipitado resultante foi coletado e lavado com etanol. O produto foi isolado com um sólido amarelo (47 mg, 26%).

5           RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,53 (1H, s, Ar-CH), 7,82 (2H, d, J = 6,9 Hz, Ar-CH), 7,47 (2H, m, Ar-CH), 7,29 (1H, m, Ar-CH), 3,89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 286 [M+H]<sup>+</sup>.

**Exemplo 3.18: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
 10 **ácido 6-hidróxi-7-oxo-3-fenil-1,7-diidropirazolo[1,5-α]-**  
**pirimidino-5-carboxílico**

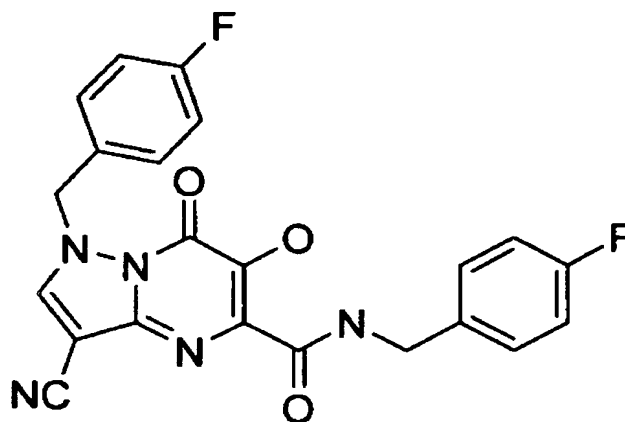


O composto foi preparado pela adaptação do procedimento no Exemplo 3.1.

15           RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,29 (1H, m, NH), 8,48 (1H, bs, CHNH), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz, Ar-CH), 7,61 (2H, m, Ar-CH), 7,59 (1H, s, Ar-CH), 7,47-7,35 (4H, m, Ar-CH), 7,24 (1H, m, Ar-CH), 4,59 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 429 [M]<sup>+</sup>.

**Exemplo 3.19: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-ciano-1-(4-fluorbenzil)-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]-pirimidino-5-carboxílico**



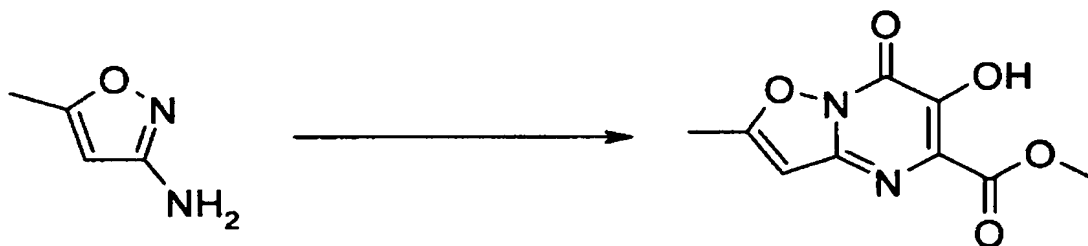
5 Hidreto de sódio (11,0 mg, 0,367 mmol) foi adicionado em uma porção a uma suspensão agitada do composto 4-fluorbenzilamida do ácido 3-ciano-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico com 4-fluorbenzilamina (Exemplo 3.1) (100 mg, 0,306 mmol) em DMF  
 10 (2 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 30 min antes de cloreto de p-fluorbenzila (40  $\mu$ L, 0,366 mmol) ser adicionado e a mistura foi aquecida a 90°C por 2 dias. Depois desse tempo, a reação foi esfriada até a temperatura ambiente e dividida entre acetato de  
 15 etila (10 mL) e ácido clorídrico aquoso (1 M, 10 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 10 mL), salmoura (10 mL) e a

seguir concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (95:5:1 diclorometano:metanol:amônia aquosa) para produzir o produto desejado (50 mg, 36%).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  8,11 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{CN}]$ ), 7,45 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz, Ar-H), 7,42 (1H, d,  $J = 6,0$  Hz, Ar-H), 7,36 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-H), 7,34 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-H), 7,15 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz, Ar-H), 7,09 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, Ar-H), 7,05 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz, Ar-H), 7,03 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, Ar-H), 4,96 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,38 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Exemplo 4: Preparação de éster metílico do ácido 6-hidróxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazol[2,3- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico**



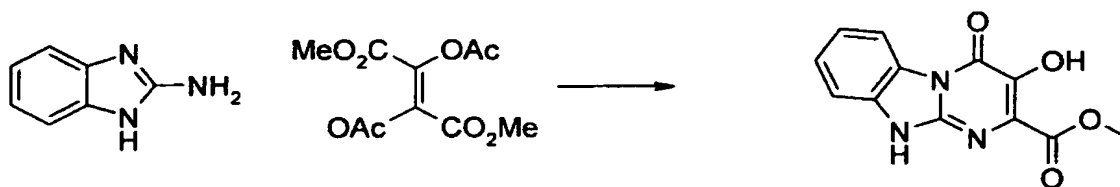
5-metilisoxazol-3-ilamina (392 mg, 3,99 mmol), diacetoxifumarato de dimetila (1,04 g, 3,99 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (10 mg) foram combinados em um frasco tampado e aquecidos a  $100^\circ\text{C}$ . Depois de 5 h a reação foi

esfriada até a temperatura ambiente e etanol (2,5 mL) e éter isopropílico (2,5 mL) foram adicionados ao resíduo, o qual foi submetido ao ultra-som por 15 min. O precipitado resultante coletado por filtração foi lavado com etanol gelado (5 mL) e seco na bomba para produzir éster metílico do ácido 6-hidróxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazol[2,3- $\alpha$ ]pirimidino-5-carboxílico (331 mg, 37%) RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{D}_6\text{DMSO}$ )  $\delta$  2,50 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3,84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6,67 (1H, s, H3), 10,31 (1H, br s, OH).

10 MS (ESI $^+$ ) m/z 225 (M+1)

HPLC<sub>método 4</sub> 99,3%/0,52 min.

**Exemplo 5: Preparação de éster metílico do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2 $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



15

2-aminobenzazol (200 mg, 1,50 mmol), dimetoxidiacetoxifumarato (430 mg, 1,65 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (5 mg) foram aquecidos em um tubo fechado a 100°C por 2 h. O resíduo foi triturado com etanol/éter propílico (5 mL) e submetido ao ultra-som por 10 min. O precipitado resultante foi coletado e recristalizado a

20

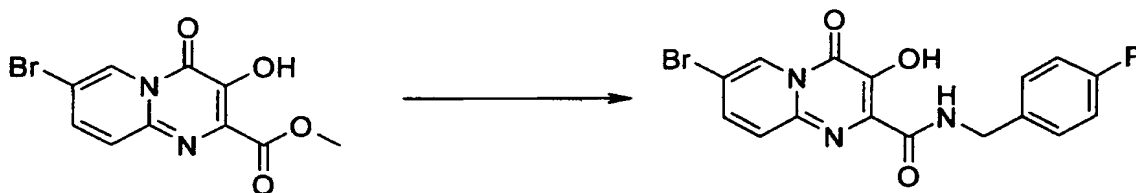


partir de acetonitrila quente para produzir o éster metílico do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,10-dihidrobenzo [4,5]imidazo[1,2 $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico (153 mg, 39%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3,90 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,10 (1H, m, Ar-CH), 7,25- 7,51 (3H, m, 2 x Ar-CH e NH) e 8,43 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, Ar-CH).

MS (ESI $^+$ ) m/z 260 (M+1).

**Exemplo 6: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 7-bromo-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



Éster metílico do ácido 7-bromo-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico (20 mg, 0,07 mmol) e p-fluorbenzilamina (19  $\mu\text{L}$ , 0,17 mmol) em metanol seco (4 mL) foram aquecidos até o refluxo com agitação. O progresso da reação foi monitorado por HPLC. Depois de 6 h, a reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi triturado com éter dietílico (2 mL) e o precipitado foi coletado por filtração e lavado com éter dietílico (10 mL) e seco com bomba para produzir 4-fluorbenzilamida do ácido 7-bromo-3-hidróxi-4-oxo-4H-

pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico (24 mg, 92%) como um sólido marrom amarelado.

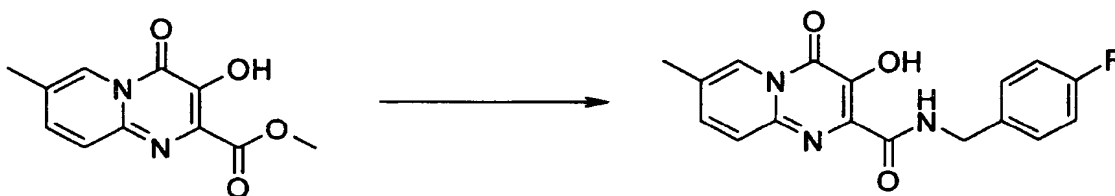
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{DMSO}$ )  $\delta$  4,51 (2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 7,33 (6H), 8,57 (1H, m, H6), 11,21 (1H, br s, NH).

5 MS (ESI $^+$ ) m/z 392 ( $\text{M}[\text{Br}^{79}]+1$ ), 394 ( $\text{M}[\text{Br}^{81}]+1$ ),

HPLC<sub>método 1</sub> 99,6%/6,5 min.

Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6, os seguintes compostos foram obtidos (6.1 - 6.13):

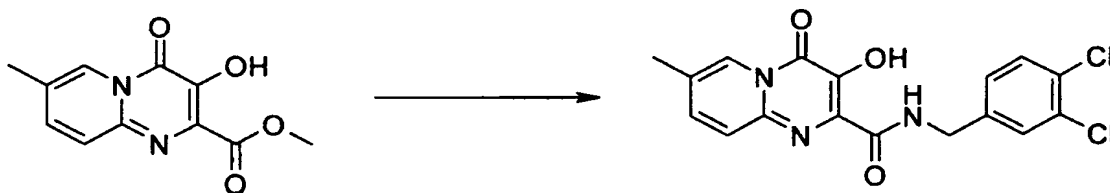
10 **Exemplo 6.1: Preparação de 4-fluorbenzamida do ácido 3-hidróxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



MS (ESI $^+$ ) m/z 328 (M+1),

HPLC<sub>método 1</sub> 94,8%/6,20 min.

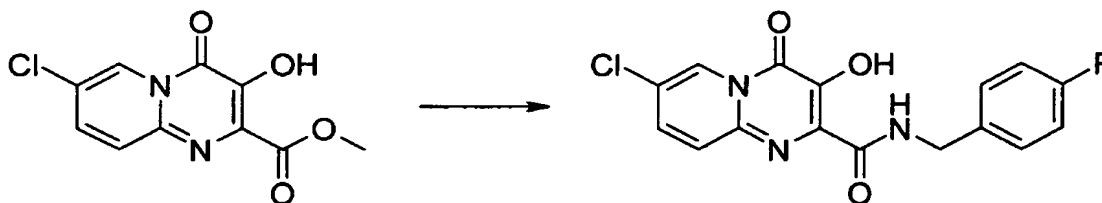
15 **Exemplo 6.2: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



MS (ESI) m/z 378 (M[Cl<sup>35</sup>] + 1).

HPLC<sub>método 1</sub> 100%/6,74 min.

**Exemplo 6.3: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido  
7-cloro-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-  
5 carboxílico**

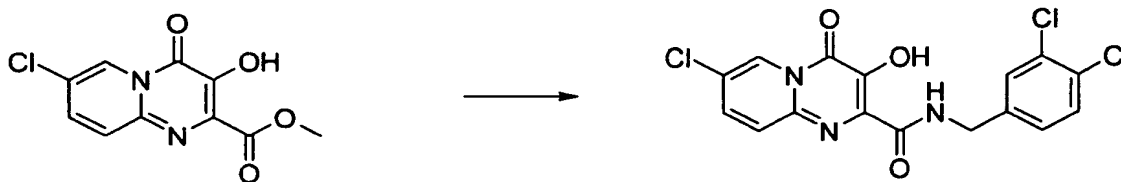


RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,95 (1H, bs, NH<sub>a</sub>), 8,93 1H, app, t, NH<sub>b</sub>), 8,62 (1H, s, H6<sub>a</sub>), 7,58 (1H, d, J = 4 Hz, H8), 7,45 - 7,27 (2H, m, ArH), 7,26-7,21 (2H, m, ArH),  
10 7,07-6,99 (2H, m, ArH), 6,99-6,90 (2H, m, ArH), 4,52 (0,32H, d, =, 4 Hz, CH<sub>2a</sub>), 4,31 (0,68H, d, J 6,6 Hz, CH<sub>2b</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 348 (M+1), (ESI<sup>-</sup>) m/z 346 (M-1).

HPLC<sub>método 1</sub> 93%/6,35 min.

**Exemplo 6.4: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do  
15 ácido 7-cloro-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-  
carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,95 (1H, bs,  $\text{NH}_a$ ), 9,13 (1H, app, t,  $\text{NH}_b$ ), 8,65 (1H, s,  $\text{H6}_a$ ), 7,57 (1H, d, J 8,4 Hz, H8), 7,40-7,33 (2H, m, ArH), 7,26-7,24 (1H, m, ArH), 7,153 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, ArH), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz, ArH), 4,51 (0,41 H, d, J = 6,3 Hz,  $\text{CH}_{2a}$ ), 4,30 (0,59 H, d, J = 6,3 Hz,  $\text{CH}_{2b}$ ).

MS ( $\text{ESI}^+$ ) m/z 400 (M+1), ( $\text{ESI}^-$ ) m/z 396 (M-1)

HPLC<sub>método 1</sub> 91%/6,89 min.

**Exemplo 6.5: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido**  
 10 **3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]**  
**pirimidino-2-carboxílico**

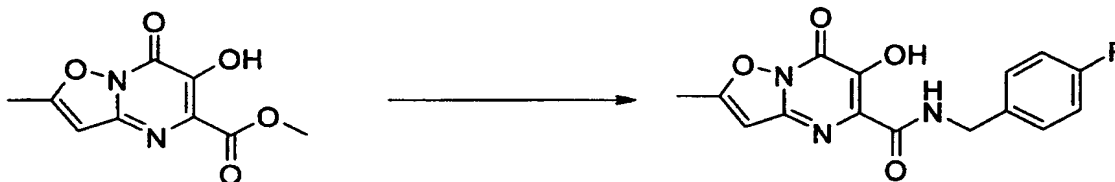


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  4,51 (2H, d, J = 6,3 Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 7,14-7,50 (7H, m, Ar-CH), 8,44 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH) e 9,27 (1H, t, J = 6,3 Hz,  $\text{NHCH}_2$ ).

MS ( $\text{ESI}^+$ ) m/z 353 (M + 1)

HPLC<sub>método 5</sub> 92%/3,10 min.

**Exemplo 6.6: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido**  
 20 **6-hidróxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazolo[2,3- $\alpha$ ]pirimidino-5-**  
**carboxílico**

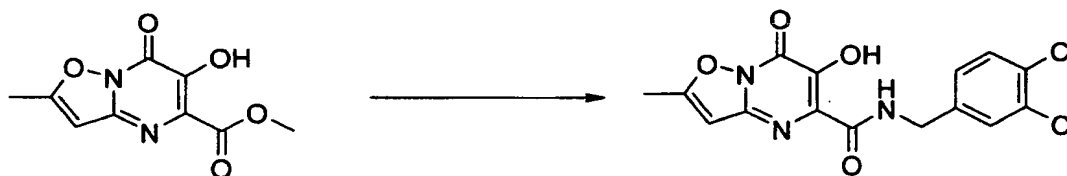


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{DMSO}$ )  $\delta$  2,49 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4,48 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 6,50 (s, 1H, H3), 6,95 (2H, m, ArH), 7,30 (2H, m, ArH), 9,14 (1H, br s, NH).

5 MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  318 ( $\text{M}+1$ ), ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  316 ( $\text{M}-1$ )

HPLC<sub>método 1</sub> 90%/5,50 min.

**Exemplo 6.7: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-metil-7-oxo-7H-isoxazolo[2,3- $\alpha$ ] pirimidino-5-carboxílico**



10

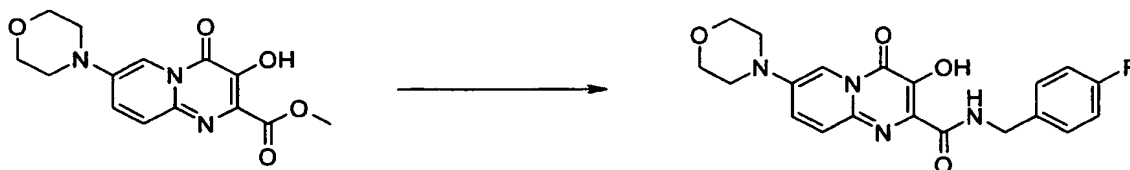
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{DMSO}$ )  $\delta$  2,49 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4,48 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 7,30 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,3$  Hz, ArH), 7,52 (2H, m, ArH), 10,45 (1H, br s, NH).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  368 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{35}]+1$ ), ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  366

15 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{35}]-1$ )

HPLC<sub>método 4</sub> 92%/1,83 min.

**Exemplo 6.8: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



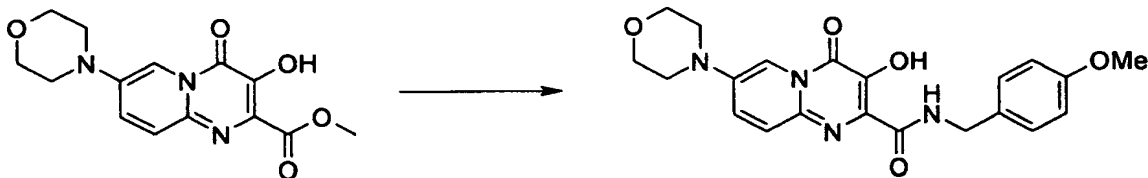
5 RMN  $^1\text{H}$ :

(300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,13 (1H, s, OH), 9,67 (1H, t, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,00 (1H, s, CHC[morfolino]), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz, CHCHC[morfolino]), 7,50 (1H, d, J = 9,6 Hz, CHCHC[morfolino]), 7,39 (2H, m, Ar-CH), 7,16 (2H, m, Ar-CH), 4,50 (2H, d, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,76 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) e 3,16 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 397 (M+1)

HPLC<sub>método 6</sub> 98%/6,40 min

15 **Exemplo 6.9: Preparação de 4-metoxibenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

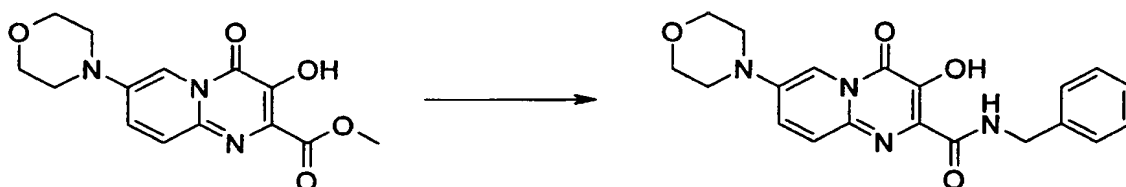


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,25 (1H, s, OH), 9,55 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,99 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{morfolino}]$ ), 7,84 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}[\text{morfolino}]$ ), 7,50 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}[\text{morfolino}]$ ), 7,29 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 6,91 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 4,44 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,79-3,72 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3,70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) e 3,18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 411 (M+1)

HPLC<sub>método 6</sub> 99%/6,21 min.

10 **Exemplo 6.10: Preparação de benzilamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

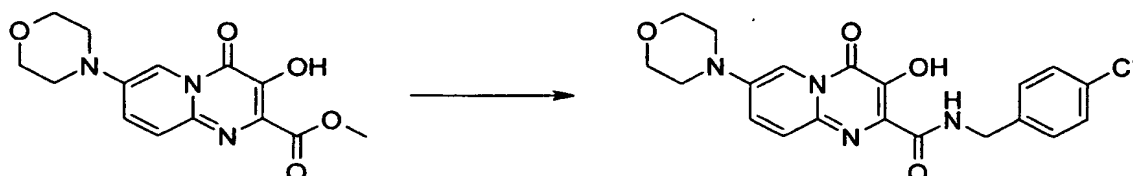


15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,17 (1H, s, OH), 9,66 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,99 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{morfolino}]$ ), 7,85 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}[\text{morfolino}]$ ), 7,50 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHC}[\text{morfolino}]$ ), 7,38 - 7,25 (5H, m, Ar-CH), 4,52 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,77 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) e 3,18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ).

20 MS (ESI $^+$ ) m/z 381 (M+1).

HPLC<sub>método 6</sub> 97%/6,32 min.

**Exemplo 6.11: Preparação de 4-clorobenzamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

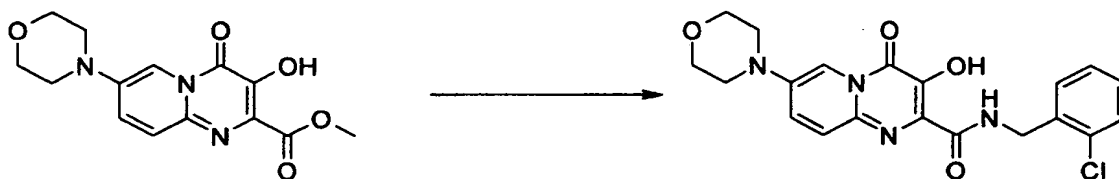


5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,10 (1H, s, OH), 9,69 (1H, t, J = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,99 (1H, s, CHC[morfolino]), 7,85 (1H, d, J = 9,9 Hz, CHCHC[morfolino]), 7,50 (1H, d, J = 9,9 Hz, CHCHC[morfolino]), 7,52-7,36 (4H, m, Ar-CH), 4,50 (2H, d, J = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3,76 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) e 3,18 (4H, m, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 415 (M+1)

HPLC<sub>método 6</sub> 95%/7,22 min

**Exemplo 6.12: Preparação de 2-clorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,00 (1H, s, OH), 9,63 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,00 (1H, s, CHC[morfolino]),

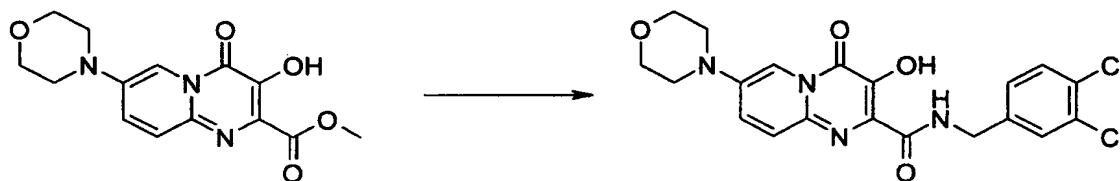


7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz, CHCHC[morfolino]), 7,53 (1H, d, J = 9,6 Hz, CHCHC[morfolino]), 7,48 (1H, m, Ar-CH), 7,37-7,31 (3H, m, Ar-CH), 4,61 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,78 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) e 3,19 (4H, m, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>).

5 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 415 (M+1)<sup>+</sup>

HPLC<sub>método</sub> 90%/3,85 min

**Exemplo 6.13: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ] pirimidino-2-carboxílico**



10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,00 (1H, s, OH), 9,73 (1H, bs, CH<sub>2</sub>NH), 7,99 (1H, s, CHC[morfolino]), 7,85 (1H, d, J = 9,9 Hz, CHCHC [morfolino]), 7,61 (2H, m, CHCHC[morfolino] e CHC[Cl]C[Cl]), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3,77 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) e 3,18 (4H, m, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>).

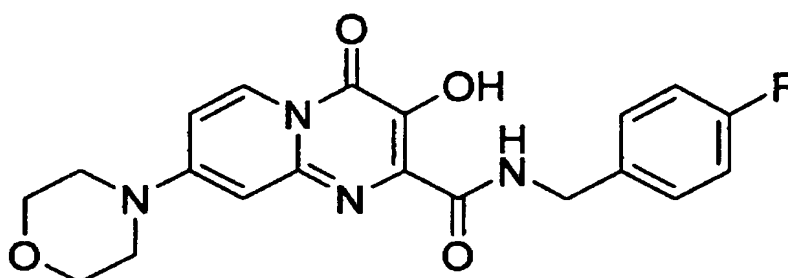
15

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 449 (M[Cl<sup>35</sup>,Cl<sup>35</sup>]+1), (ESI<sup>-</sup>) m/z 447 (M[Cl<sup>35</sup>,Cl<sup>35</sup>]-1)

20

HPLC<sub>método</sub> 5 94%/4,84 min

**Exemplo 6.14: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-8-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ] pirimidino-2-carboxílico**



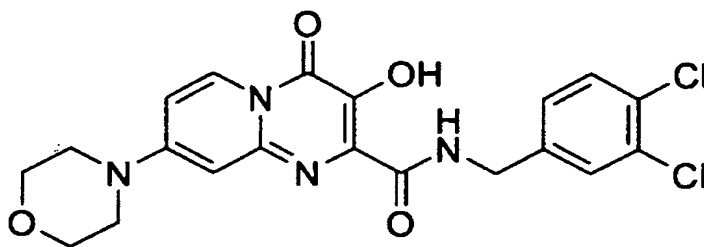
5 Usando o produto do Exemplo 2.4, o procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado (exceto pelo uso de somente 1,3 eq. de 4-fluorbenzilamina) para produzir o composto desejado.

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11,60 (1H, s, OH), 9,50 (1H, t, J = 6,3 Hz, NH), 8,55 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,41-7,36 (2H, m, Ar-CH), 7,22-7,12 (3H, m, Ar-CH), 6,51 (1H, s, Ar-CH), 4,47 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,72 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,34 (4H, m, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>).

(ESI<sup>-</sup>) m/z 397 (M-1)

15 HPLC<sub>método 7</sub> 94,4%/9,0 min

**Exemplo 6.15: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-8-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ] pirimidino-2-carboxílico**



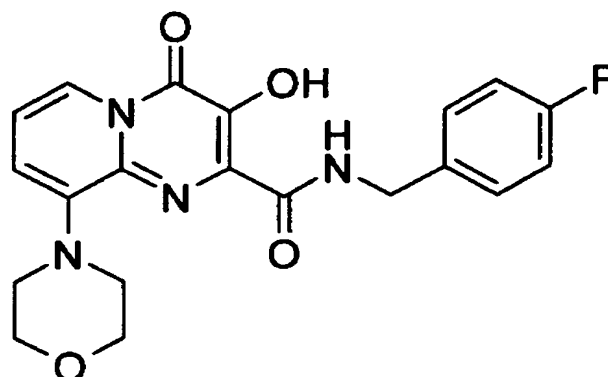
Usando o produto do Exemplo 2.4, o procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado (exceto pelo uso de somente 1,3 eq. de 3,4-diclobenzilamina) para produzir o  
5 composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11,50 (1H, s, OH), 9,61 (1H, t, J = 6,3 Hz, NH), 8,57 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,63-7,60 (2H, m, Ar-CH), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,22 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 6,53 (1H, s, Ar-CH), 4,49  
10 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,75 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,37 (4H, m, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>).

(ESI<sup>-</sup>) m/z 447 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 93,2%/10,2 min.

**Exemplo 6.16: Preparação de 4-fluorbenzilamida do**  
15 **ácido 3-hidróxi-9-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ] pirimidino-2-carboxílico**



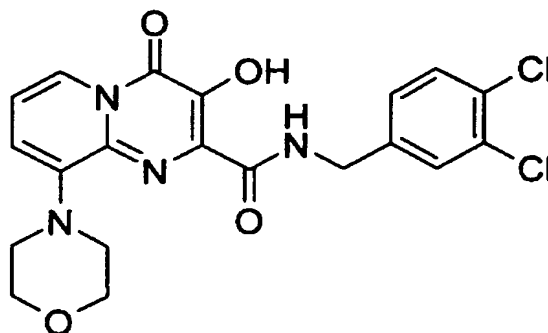
Usando o produto do exemplo 2.5, o procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado (exceto pelo uso de somente 1,3 eq. de 4-fluorbenzilamina) para produzir o  
5 composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,23 (4H, s,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ),  
3,76 (4H, s,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4,61 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 6,91 (2H, m, ArH), 7,09 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz,  
ArH), 7,34 (2H, bt, ArH), 7,98 (1H, s,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 8,61  
10 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 11,80 (1H, s, OH).

(ESI $^+$ ) m/z 399 (M+1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,0%/11,6 min.

**Exemplo 6.17: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
**ácido 3-hidróxi-9-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]**  
15 **pirimidino-2-carboxílico**



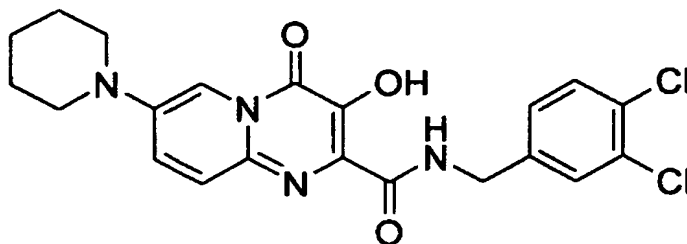
Usando o produto do Exemplo 2.5, o procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado (exceto pelo uso de somente 1,3 eq. de 3,4-diclorobenzilamina e pela reação ter sido efetuada em uma mistura 1:1 de metanol/tetraidrofurano) para produzir o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,35 (4H, s,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 3,97 (4H, s,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4,64 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 6,99 (2H, m, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 8,50 (1H, bs,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 8,69 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 11,84 (1H, s, OH).

(ESI $^+$ ) m/z 471 (M+Na)

HPLC<sub>método 7</sub> 91,0%/13,1 min

**Exemplo 16.8: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-piperidin-1-il-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



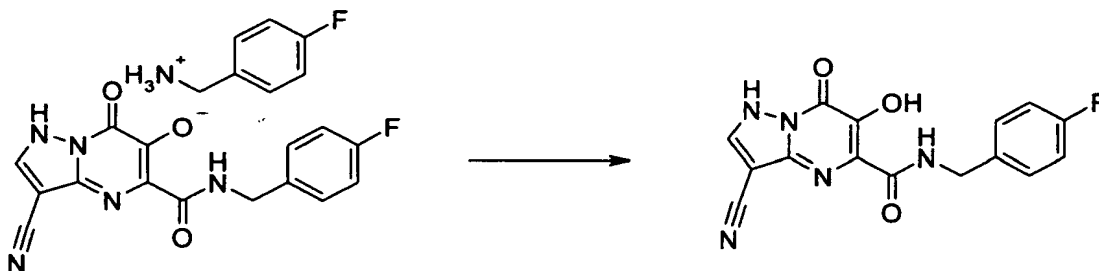
Usando o produto do Exemplo 2.6, o procedimento escrito no Exemplo 6 foi adaptado (exceto pelo uso de somente 1,3 eq. de 3,4-diclorobenzilamina) para produzir o  
5 composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58 (2H, bm, cíclico- $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$ ), 1,73 (4H, bs, cíclico- $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$ ), 3,20 (4H, bm, cíclico- $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NCH}_2-$ ), 4,62 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 7,50 (4H, m, ArH), 8,24 (1H, dd,  $J = 1,8$   
10 Hz, ArH), 8,51 (1H, bs,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 11,86 (1H, s, OH).

(ESI $^-$ ) m/z 445 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$ )

HPLC<sub>método 7</sub> 91,0%/14,9 min

**Exemplo 7: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido**  
**3-ciano-6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]**  
15 **pirimidino-5-carboxílico**



5-(4-fluorbenzilcarbamoil)-7-oxo-2-fenil-1,7-diidro-  
pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-olato; 4-fluorbenzilamônio (25  
mg) foram suspensos em água (1 mL) e ácido clorídrico  
aquoso (1,0 M, 1 mL) foi adicionado. A mistura foi  
5 submetida ao ultra-som por 5 min e o precipitado resultante  
foi coletado por filtração e lavado com água (2 mL) e seco  
na bomba para produzir 4-fluorbenzilamida do ácido 3-ciano-  
6-hidróxi-7-oxo-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidino-5-  
carboxílico (13 mg) como um sólido incolor.

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  4,53 (2H, d, J = 5,9 Hz,  
NHCH<sub>2</sub>), 7,15 (2H, m, ArH), 7,42 (2H, m, ArH), 8,36 (1H, s,  
H<sub>2</sub>), 7,92 (2H, d, J = 7,2 Hz, Ar-CH), 9,14 (1H, t, J = 5,9  
Hz, NHCH<sub>2</sub>), 11,25 (1H, br s, OH).

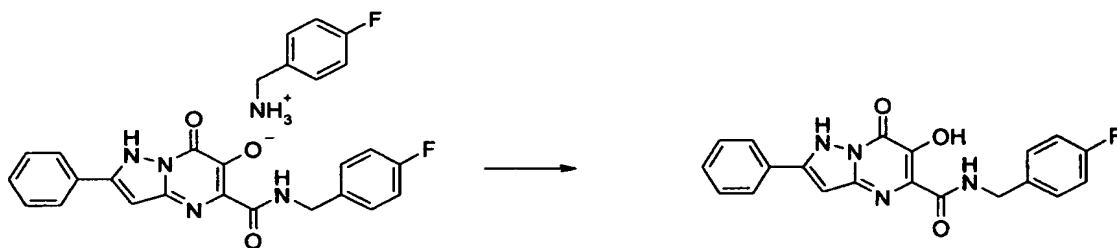
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 326 (M-1).

15 HPLC<sub>método 5</sub> 95,4%/4,14 min.

Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 7,  
os seguintes compostos foram obtidos.

**Exemplo 7.1: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido  
6-hidróxi-7-oxo-2-fenil-1,7-diidropirazolo[1,5- $\alpha$ ]**

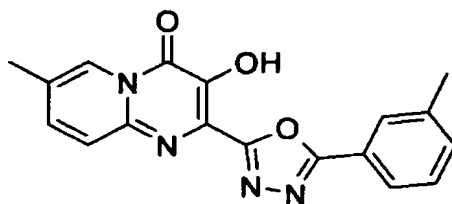
20 **pirimidino-5-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  4,58 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 6,50 (1H, s, H3), 7,15 (2H, m, ArH), 7,42 (5H, m, ArH), 7,93 (2H, m, ArH), 9,10 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 10,80 (1H, br s, OH), 11,84 (1H, br s, NH).

MS (ESI+)  $m/z$  379 (M+1).

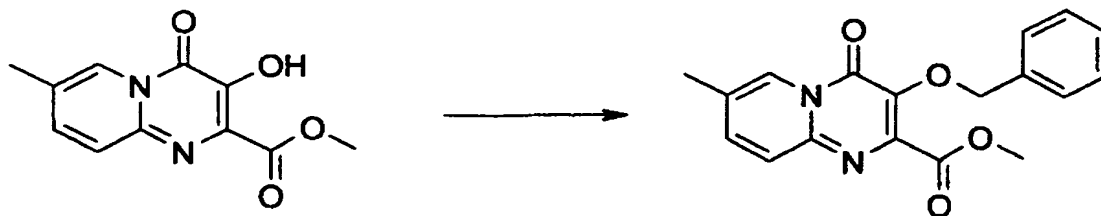
**Exemplo 8: Preparação de 3-hidróxi-7-metil-2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



10

**Exemplo 8.1: Preparação de éster metílico do ácido 3-benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**





O produto do Exemplo 2.1 (1,5 g, 6,4 mmol) e carbonato de potássio (2,7 g, 19,6 mmol) foram misturados com acetona (30 mL), sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada a 70°C  
 5 por 25 min, depois do que brometo de benzila (2,0 g, 11,7 mmol) foi adicionado e a mistura foi submetida a refluxo por 10 h. Depois de ser esfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água (100 mL), extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água,  
 10 seca e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia em coluna *flash* (diclorometano) produziu o composto desejado (1,5 g, 70%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,44 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 3H), 7,47-7,57  
 15 (m, 3H), 7,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,76-8,85 (m, 1H).

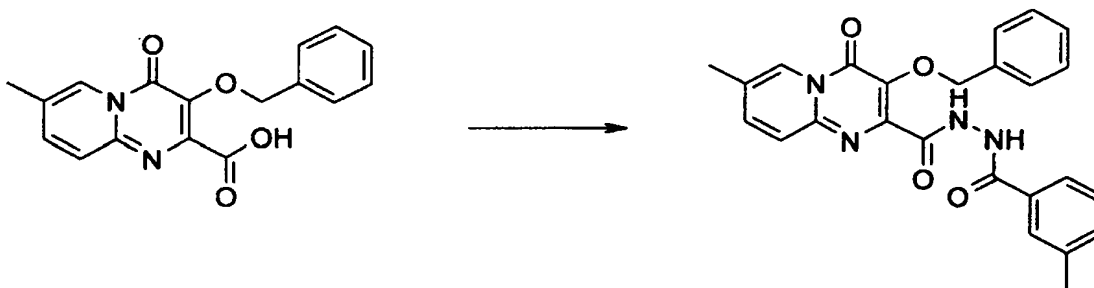
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1), 347 (M+23).

**Exemplo 8.2: Preparação do ácido 3-benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-α]pirimidino-2-carboxílico**



A uma solução agitada do produto do Exemplo 8.1 (400 mg, 1,23 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionada solução de hidróxido de lítio 1N aquosa (2,46 mL) em temperatura ambiente. Depois de 3 h, ácido clorídrico 1N aquoso (20 mL) foi adicionado. A mistura foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas in vacuo. O produto foi usado diretamente no Exemplo 8.3.

10            **Exemplo 8.3: N'-(3-benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carbonil)-hidrazida do ácido 3-metilbenzóico**



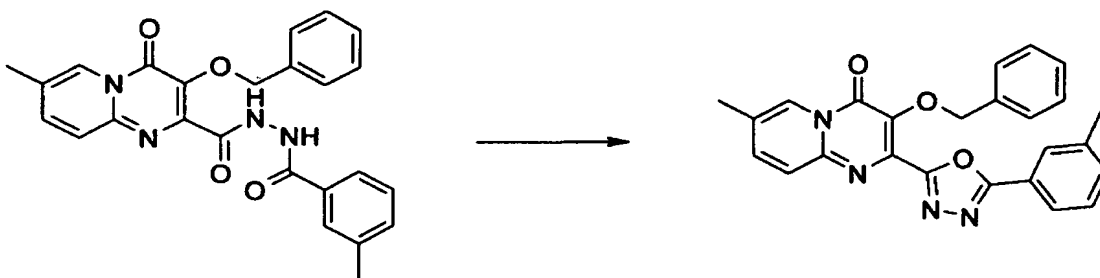
15 A uma solução do produto do Exemplo 8.2 (200 mg, 0,644 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foram adicionados 3-metilbenzoilidrazina (94,8 mg, 0,632 mmol), 1-

hidroxibenzotriazol (6,98 mg, 0,0576 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (98 mg, 0,632 mmol) sucessivamente em temperatura ambiente. Depois de 12 h a solução reacional foi interrompida com água (20 mL) e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com ácido clorídrico aquoso 2 N (20 mL), hidróxido de sódio aquoso 2 N (20 mL), seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrado *in vacuo* para produzir o composto desejado (53%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 3H), 7,84 (dd,  $J = 9,4, 2,1$  Hz, 1H), 8,78-8,85 (m, 1H), 10,56 (d,  $J = 11,1$  Hz, 2H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 443 (M+1), 465 (M+23).

**Exemplo 8.4: Preparação de 3-benzilóxi-7-metil-2-(5-m-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



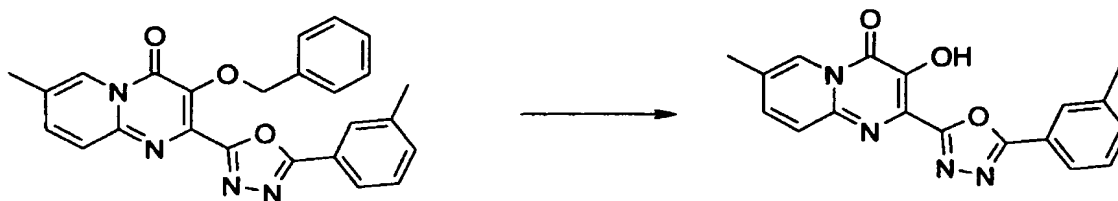
O produto do Exemplo 8.3 (20 mg, 0,457 mmol), tetracloreto de carbono (0,221 mL, 2,28 mmol) e trietilamina (0,165 mL, 1,19 mmol) foram misturados com acetonitrila (10 mL). A essa mistura foi adicionado

trifenilfosfina (291 mg, 1,11 mmol) em temperatura ambiente. Depois de ser agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, a solução reacional foi diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado aquoso (50 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL) sucessivamente, e a seguir seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). O produto bruto foi submetido à cromatografia *flash* (hexano-acetato de etila 1:1) para produzir o composto desejado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,41 (s, 3H), 2,46 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 3H), 7,46 - 7,52 (m, 4H), 7,75 - 7,90 (m, 4H), 8,82 - 8,86 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 425 (M+1), 447 (M+23).

**Exemplo 8.5: Preparação de 3-hidróxi-7-metil-2-(5-m-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-α]pirimidin-4-ona**



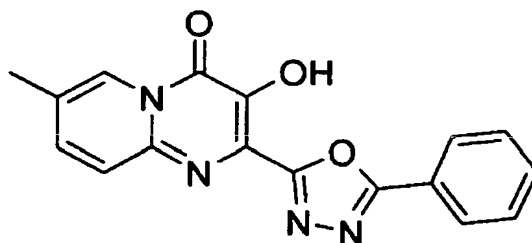
A uma solução agitada do produto do Exemplo 84 (20 mg, 0,047 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado iodeto de trimetilsilila (54 μL, 0,38 mmol) gota a gota sob N<sub>2</sub> em temperatura ambiente. Depois de 2 h, metanol (5 mL) foi adicionado e a solução foi agitada por 10 mi. Água (10 mL)

foi adicionada e a reação foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução de bissulfito de sódio aquosa, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo* para produzir o composto desejado (88,6%).

5 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,43 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 7,38 - 7,50 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,92 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 335 (M+1), 357(M+23).

**Exemplo 8.6: Preparação de 3-hidróxi-7-metil-2-(5-fenil-**  
10 **fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-α]pirimidin-4-ona**



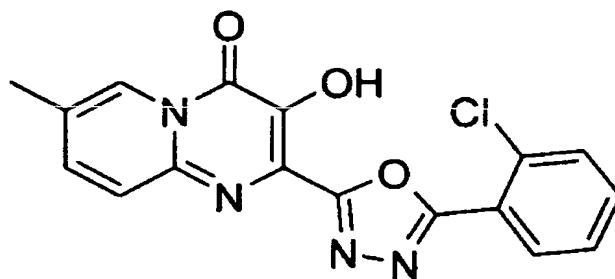
O procedimento descrito nos Exemplos 8.1-8.5 foi adaptados para preparar 3-hidróxi-7-metil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirido[1,2-α]pirimidin-4-ona.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (s, 3H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,68 (m, 4H), 8,26 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 321 (M+1).

HPLC<sub>método 7</sub> 82,8%/14,3 min.

**Exemplo 8.7: Preparação de 2-[5-(2-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



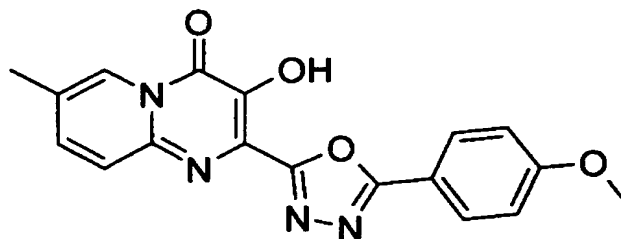
5 O procedimento descrito nos Exemplos 8.1-8.5 foi adaptados para preparar 2-[5-(2-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,43 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H),  
 10 7,44 (dd,  $J = 9,2, 2,2$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,55 (dt,  $J = 7,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 8,13 (dd,  $J = 7,7, 1,8$  Hz, 1H), 8,76 - 8,79 (m, 1H), 9,71 - 9,91 (brs, 1H)

MS (ESI $^+$ ) m/z 377 ( $\text{M}^+ \text{Na}^+$ ).

15 HPLC<sub>método 7</sub> 92,2%/15,4 min.

**Exemplo 8.8: Preparação de 2-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



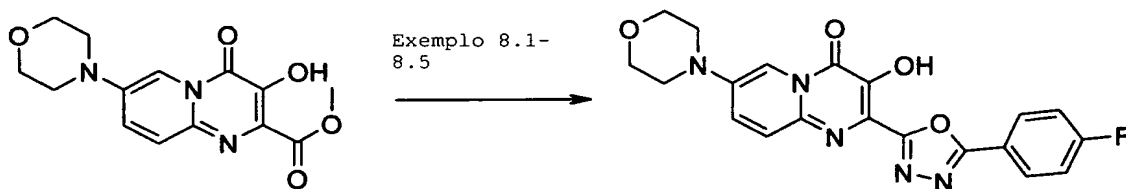
O procedimento descrito nos Exemplos 8.1-8.5 foi adaptados para preparar 2-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2-α]pirimidin-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,43 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 9,5 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,88-10,10 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 373 (M + Na<sup>+</sup>).

HPLC<sub>método 7</sub> 92,4%/15,3 min.

**Exemplo 8.9: Preparação de 2-[5-(4-fluorfenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-α]pirimidin-4-ona**



Exemplo 2.3

15

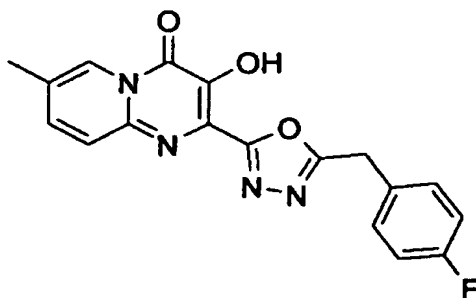
Usando o produto descrito no Exemplo 2.3 como material de partida, o procedimento descrito nos Exemplos 8.1-8.5

foi adaptado para preparar 2-[5-(4-fluorfenil)-  
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-  
pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,23 (t, J = 4,8 Hz, 4H),  
5 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,52 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,67  
(d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 10,0 Hz, 2,4 Hz, 1H),  
8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,8 Hz, 5,1 Hz,  
2H), 10,46 - 10,60 (brs, 1H).

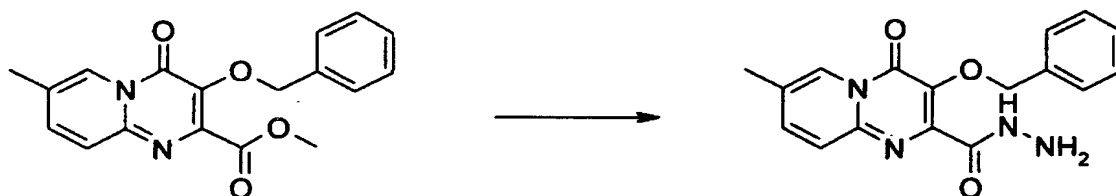
HPLC<sub>método 7</sub> 98,4%/8,5 min

10 **Exemplo 9: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-  
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2-a]  
pirimidin-4-ona**



15 **Example 9.1: Preparação da hidrazida do ácido 3-  
benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-  
carboxílico**



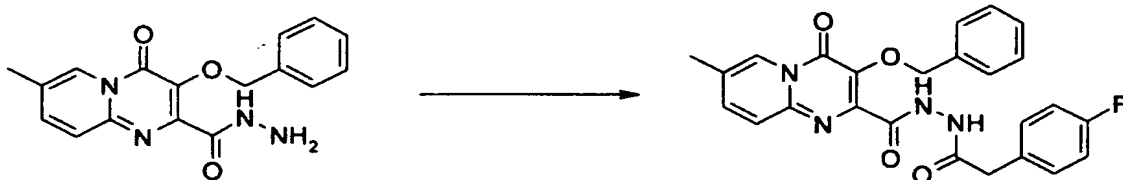


A uma solução agitada do produto do Exemplo 8.1 (800 mg, 2,56 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionada hidrazina (6,0 eq) em temperatura ambiente. A mistura foi a seguir aquecida a 45°C por 4 h, a seguir parcialmente concentrada *in vacuo* (não até a secura), a seguir esfriada até a temperatura ambiente. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo para produzir o composto desejado (650 mg, rendimento de 78%).

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>): δ 2,42 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 3H), 7,48 - 7,53 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,93 (brs, 2H), 9,7 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1), 347(M+23).

15 **Exemplo 9.2: Preparação de N'-[2-(4-fluorfenil)-acetil]-hidrazida do ácido 3-benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-α]pirimidino-2-carboxílico**

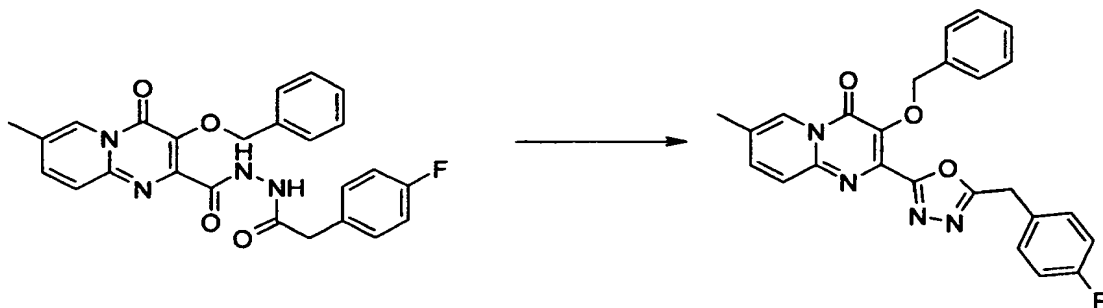


O produto do Exemplo 9,1 (160 mg, 0,524 mmol) e carbonato de sódio (106 mg, 1 mmol) foram misturados com tetraidrofurano anidro (25 mL) e a seguir secos em banho de gelo. A essa solução agitada foi adicionado cloreto de 4-fluorfenilacetila (90 mg, 0,55 mmol) gora a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e a seguir concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre acetato e etila e água, e a fase orgânica foi lavada com água, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em coluna curta produziu o composto desejado (210 mg, rendimento de 86%).

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,45 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,95 - 7,10 (m, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 5H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,70 - 8,80 (m, 2H), 10,42 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 461 (M+1), 483(M+23).

**Exemplo 9.3: Preparação de 3-benzilóxi-2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-7-metilpirido[1,2-α]pirimidin-4-ona**

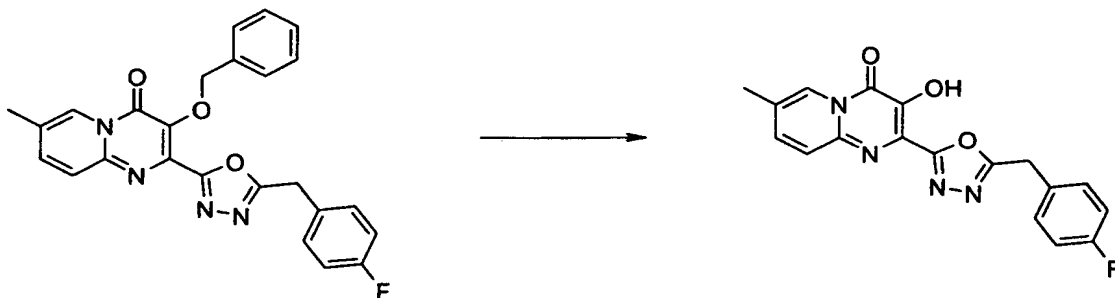


O procedimento descrito no Exemplo 8.4 foi adaptado ao produto obtido no Exemplo 9.2 para produzir o produto desejado (70%).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,46 (d,  $J = 0,9$  Hz, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,96 - 7,05 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 5H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,56 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 2,0Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,78 - 8,83 (m, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 443 (M+1), 465 (M+23).

10 **Exemplo 9.4: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



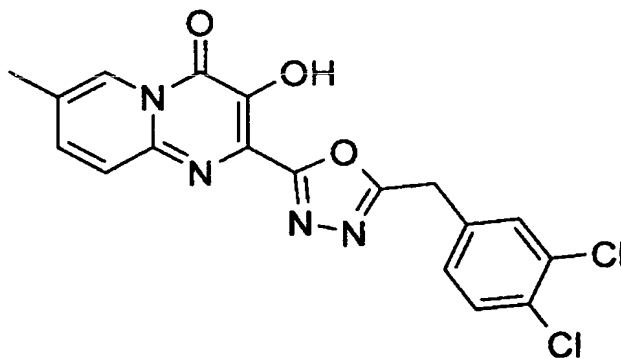
O procedimento descrito no Exemplo 8.5 foi adaptado ao produto obtido no Exemplo 9.3 para produzir o produto desejado (52%).

RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,42 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 7,32 - 7,48 (m, 3H), 7,61 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,79 (brs, 1H).

MS (ESI $^-$ ) m/z 351 (M-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,3%/8,5 min

**Exemplo 9.5: Preparação de 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ] pirimidin-4-ona**



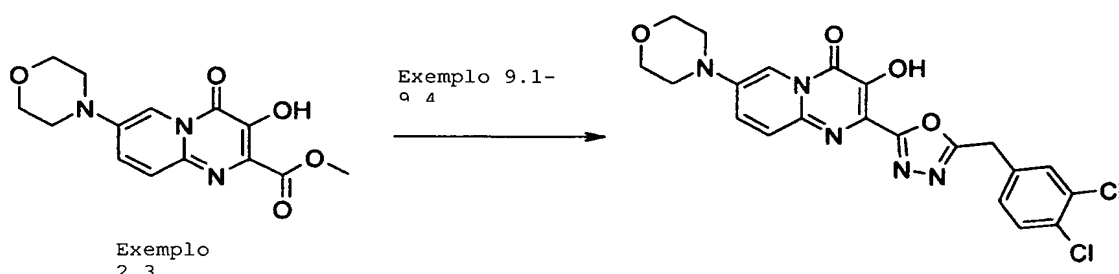
O procedimento descrito nos Exemplo 9.1-9,4 foi adaptado para preparar 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ] pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,43 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,26 (1H, sobreposto), 7,41 - 7,55 (m, 3H), 7,64 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,55 - 9,85 (brs, 1H).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 401 (M-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,6%/18,0 min.

**Exemplo 9.6: Preparação de 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido**  
**[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



Usando o material de partida preparado no Exemplo 2.3, o procedimento descrito no Exemplo 9.1-9,4 foi adaptado para preparar 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

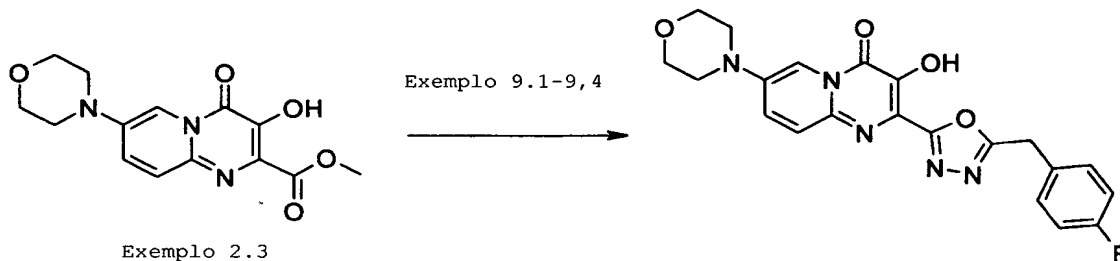
10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>)  $\delta$  3,18 - 3,24 (m, 4H), 3,75 - 3,83 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H).

15

HPLC<sub>método 7</sub> 94,1%/17,2 min.

**Exemplo 9.7: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido**  
**[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



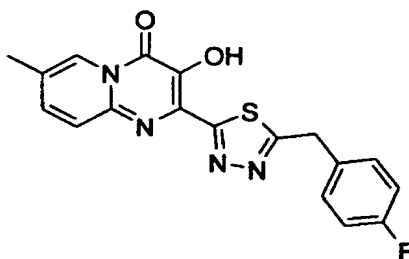
Usando o material de partida preparado no Exemplo 2.3, o procedimento descrito no Exemplo 9.1-9,4 foi adaptado para preparar 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>)  $\delta$  3,20 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,42 (s, 2H), 7,21 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,8, 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H).

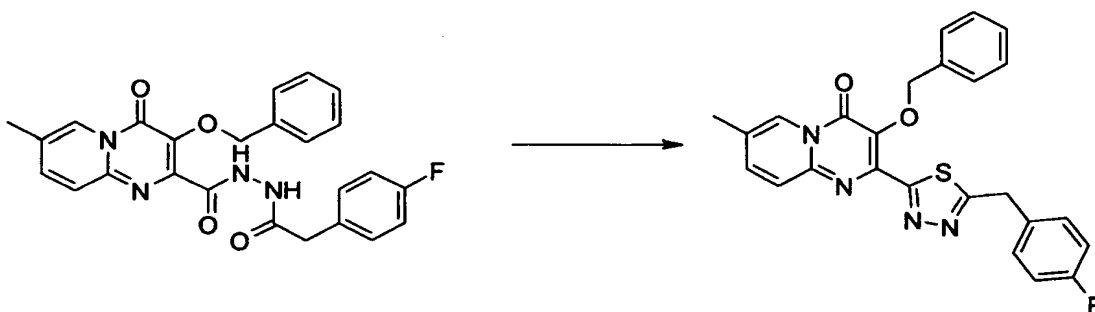
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 422 (M - 1).

HPLC<sub>método 7</sub> 94,1%/14,7 min.

**Exemplo 10: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



**Exemplo 10.1: Preparação de 3-benzilóxi-2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-7-metilpirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

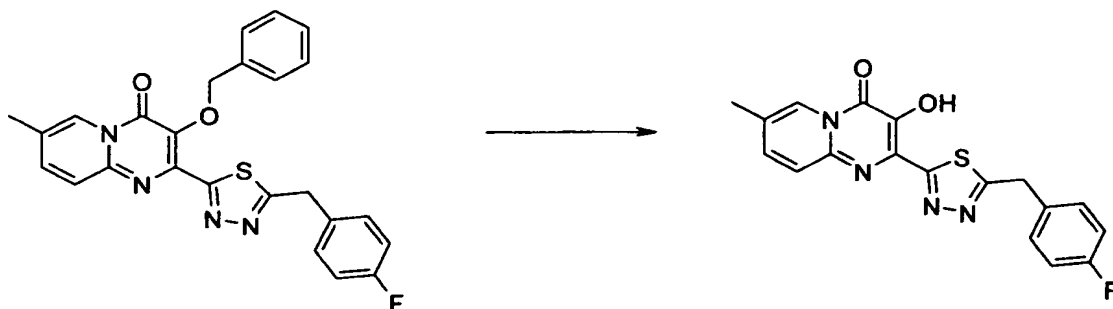


5 O produto do Exemplo 9.2 (80 mg, 0,173 mmol) e o Reagente de Lawensson (200 mg, 0,5 mmol) foram misturados com tolueno (15 mL) e submetidos a refluxo por 10 h. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e cromatografia *flash* (acetato de etila/diclorometano/éter dietílico 2:6:1)  
 10 produziu o composto desejado (60 mg, 75,3%).

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sup>6</sup>): δ 2,42 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,17 - 7,26 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,4Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

15 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 459 (M+1), 481 (M + 23).

**Exemplo 10.2: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2-α]pirimidin-4-ona**



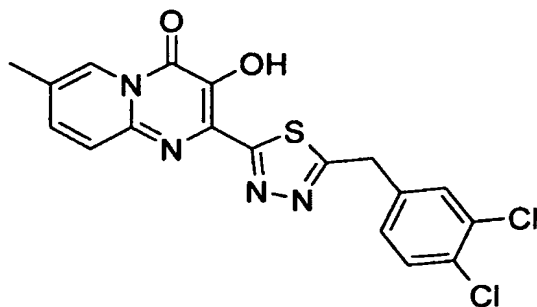
O procedimento descrito no Exemplo 8.5 foi adaptado ao produto obtido no Exemplo 10.1 para produzir o produto desejado (34%).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,39 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 8,71 - 8,77 (m, 1H), 10,80 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 369 (M + 1), 391 (M + 23).

HPLC<sub>método 7</sub> 96,7%/15,8 min.

10 **Exemplo 10.3: Preparação de 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



O procedimento descrito no Exemplo 10.1-10.2 foi adaptado para preparar 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-

15



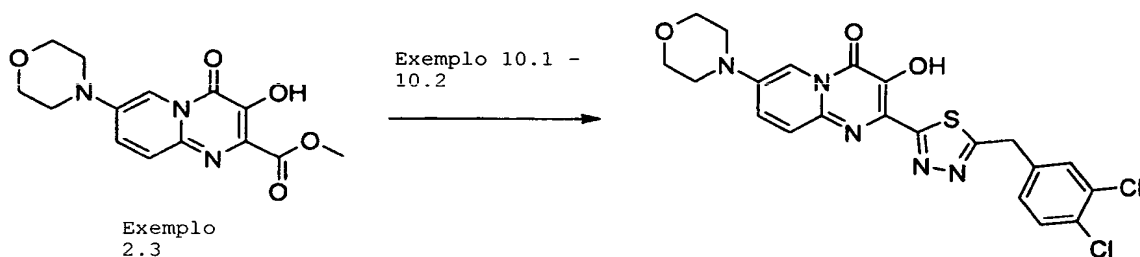
[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidr3xi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]  
pirimidin-4-ona

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,16 - 3,25 (m, 4H), 3,73 -  
3,83 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,63  
5 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,8$  Hz,  
1H), 7,98 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

MS (ESI $^-$ ) m/z 417 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$ ).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,8%/19,8 min.

**Exemplo 10.4; Preparação de 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-**  
10 **[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidr3xi-7-morfolin-4-il-**  
**pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



Usando o material de partida preparado no Exemplo 2.3,  
o procedimento descrito no Exemplo 10.1-10.2 foi adaptado  
15 para preparar 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-[1,3,4]tiadiazol-2-  
il]-3-hidr3xi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona

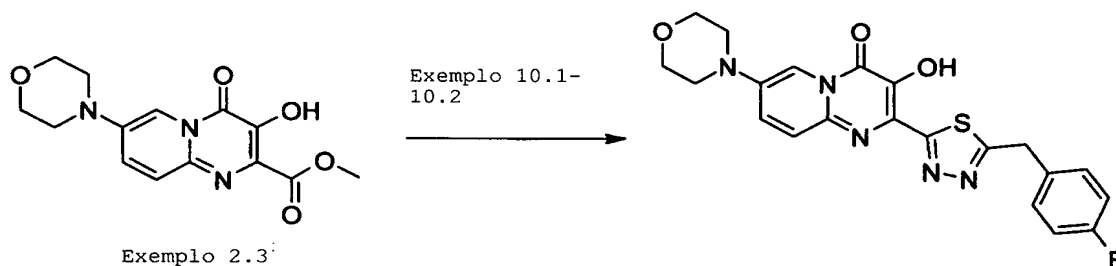
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,15-3,25 (m, 4H), 3,70 -  
3,85 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 7,42 (dd,  $J = 8,2$  Hz, 2,1 Hz,  
1H), 7,60 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H),

7,74 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 9,8$  Hz, 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 10,50 - 11,10 (brs, 1H)

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  488 (M-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,6%/19,3 min.

5 **Exemplo 10.5: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



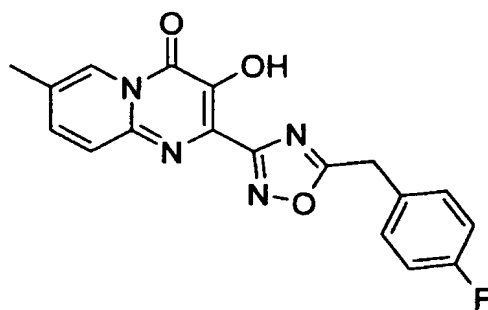
Usando o material de partida preparado no Exemplo 2.3,  
 10 o procedimento descrito no Exemplo 9.1-9.4 foi adaptado para preparar 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>)  $\delta$  3,20 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H),  
 3,78 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 4,56 (s, 2H), 7,21 (t,  $J = 8,8$   
 15 Hz, 2H), 7,47 (dd,  $J = 8,8$  Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 9,9$  Hz, 2,7 Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 10,80 (s, 1H)

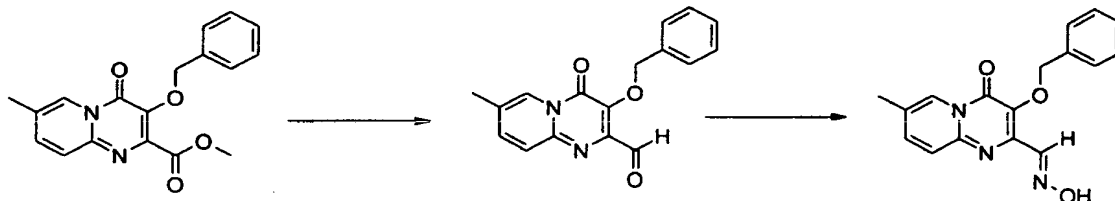
MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  438 (M-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 94,1%/14,2 min

**Exemplo 11: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



5 **Exemplo 11.1: Preparação de 3-benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carbaldeído oxima**

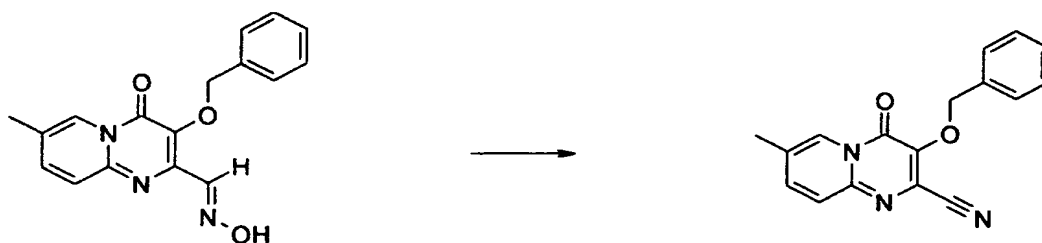


O produto do Exemplo 8.1 (3,1 g, 10 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano anidro (50 mL) e esfriado até  
 10 -78°C. A essa solução agitada foi adicionado gota a gota hidreto de diisobutilalumínio (13 mL, 1N em tetaidrofurano). Depois de 4 h, CCF mostrou que o material de partida foi consumido e que a solução reacional foi suprimida com solução de sulfato e sódio aquosa. O material  
 15 insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em um

solvente misturado de acetato de etila/diclorometano (1:1 5 mL) e foi lavado com salmoura, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e filtrado.

A uma solução de cloridrato de hidroxilamina (760 mg, 11 mmol) em água (120 mL) foi adicionada a solução de aldeído acima seguido pela adição de bicarbonato de sódio (900 mg, 10,7 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e o precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com água e seco sob vácuo para produzir o produto desejado (2,77 g, rendimento global do 10 dois passos de 90%).

**Exemplo 11.2: Preparação de 3-benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carbonitrila**

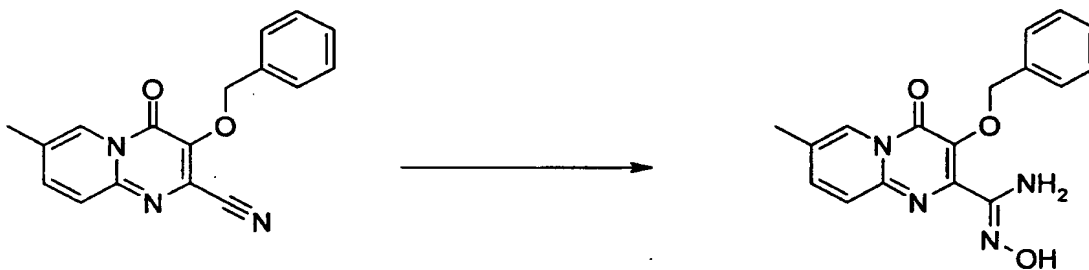


Tricloro-1,3,5-triazina (576 mg, 3,15 mmol) foi 15 dissolvida em N,N-dimetilformamida anidra (DMF) (1 mL) e agitada em temperatura ambiente por 30 min. A essa solução foi adicionada gota a gota uma solução do produto do Exemplo 11.1 (927 mg, 3 mmol) em DMF (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, a seguir acetato 20 de etila (50 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi

separada e lavada com salmoura, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia *flash* curta produziu o composto desejado (530 mg, 60,7%).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,45 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H),  
 5,54 (s, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 3H), 7,48 - 7,54 (m, 2H),  
 7,55 - 7,58 (m, 2H), 8,77 (dd,  $J = 2,7, 1,2$  Hz, 1H).

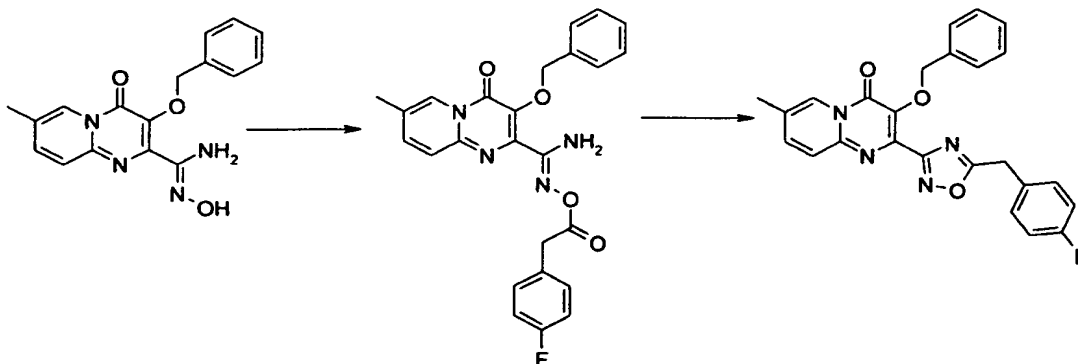
**Exemplo 11.3: Preparação de 3-benzilóxi-N-hidróxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxamida**



10 O produto do Exemplo 11.2 (530 mg, 1,82 mmol) e  
 cloridrato de hidroxilamina (0,549 g, 7,9 mmol) foram  
 misturados com etanol (50 mL). A essa solução agitada foi  
 adicionado bicarbonato de sódio (663 mg, 7,9 mmol) e a  
 mistura foi aquecida a  $70^\circ\text{C}$  por 3 h. O solvente foi  
 15 removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em um solvente  
 misturado (diclorometano/etanol 200 mL:10 mL), lavado com  
 água, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrado *in vacuo* para produzir o  
 composto desejado (472 mg, 80%).

MS (ESI $^+$ ) m/z 325 (M+1), 347 (M+23), 379 (M+55).

**Exemplo 11.4: Preparação de 3-benzilóxi-2-[5-(4-fluorbenzil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**

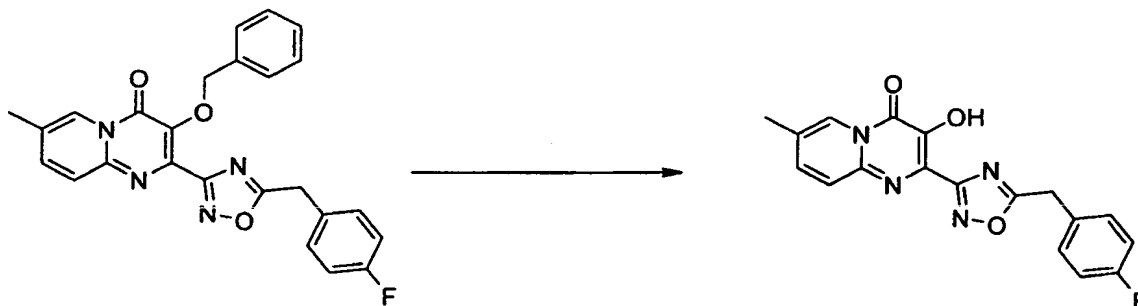


- 5 O produto do Exemplo 11.3 (472 mg, 1,46 mmol) foi dissolvido em um solvente misturado de diclorometano/etanol (120 mL:120 mL), com agitação. Trietilamina (155 mg, 1,53 mmol) foi a seguir adicionado seguido pela adição gota a gota de cloreto de 4-fluorfenilacetila (263 mg, 1,53 mmol).
- 10 A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, concentrada *in vacuo* em seguida e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrado *in vacuo*. O sólido resultante foi usado sem purificação.
- 15 O sólido acima (668 mg) foi suspenso em tolueno (25 mg) e a mistura foi submetida a refluxo por 24 h. O solvente foi concentrado *in vacuo* para produzir o composto desejado quantitativamente.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,46 (d,  $J = 0,7$  Hz, 3H),  
 4,32 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,00 - 7,08 (m, 2H), 7,20 -  
 7,30 (m, 3H?), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 2H),  
 7,55 (dd,  $J = 9,2, 1,9$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H),  
 5 8,81 - 8,85 (m, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 443 (M + 1), 465 (M + 23).

**Exemplo 11.5: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-  
 [1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2-  
 $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



10

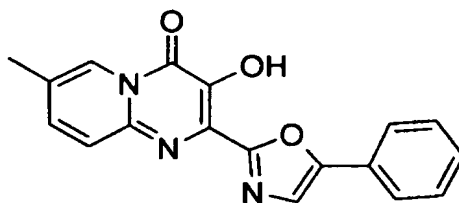
O procedimento descrito no Exemplo 8.5 foi adaptado para o produto obtido no Exemplo 11.4 para produzir o produto desejado (68%).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,41 (d,  $J = 0,7$  Hz, 3H),  
 15 4,39 (s, 2H), 7,01 - 7,12 (m, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 3H),  
 7,68 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,72 - 8,90 (brs,  
 1H).

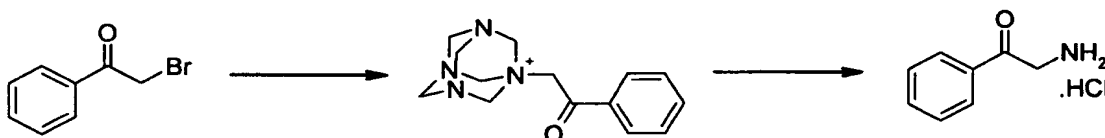
MS (ESI $^+$ ) m/z 353 (M + 1), 375 (M + 23).

HPLC<sub>método 7</sub> 94,5%/14,4 min

**Exemplo 12: Preparação de 3-hidróxi-7-metil-2-(5-feniloxazol-2-il)-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



**Exemplo 12.1: Preparação de 2-amino-1-pentiletanona**



5

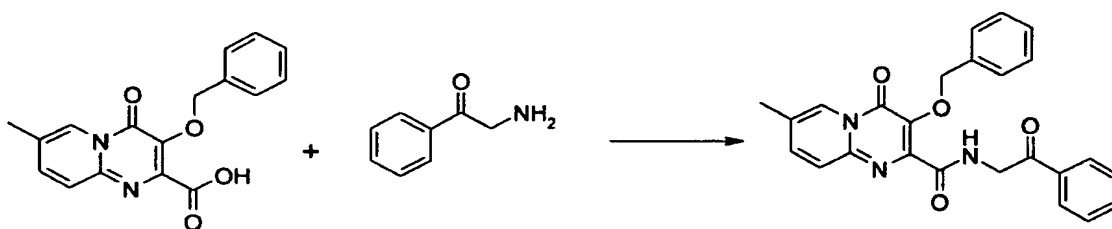
$\alpha$ -bromoacetona (7,0 g, 0,035 mmol), urotropina (5,4 g, 0,0385 mol) e iodeto de sódio (5,8 g, 0,0385 mol) foram misturados em etanol (425 mL) e agitados em temperatura ambiente por 24 h. A mistura reacional foi filtrada e a massa filtrada foi lavada com etanol gelado e o sólido resultante foi dissolvido em etanol (100 mL) e ácido clorídrico aquoso 6 N (20 mL) foi adicionado. A mistura foi submetida a refluxo por 5 h, a seguir esfriada até temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de éter diisopropílico/ácido clorídrico concentrado (100/1) para fornecer o produto desejado (4,1 g, 69%).

15



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,57 (s, 2H), 7,56 - 7,691 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 8,00 - 8,03 (m, 2H), 8,52 (br s, 3H).

**Exemplo 12.2: Preparação de (2-oxo-2-feniletíl)-amida**  
 5 do ácido 3-benzilóxi-7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2- $\alpha$ -  
 pirimidino-2-carboxílico

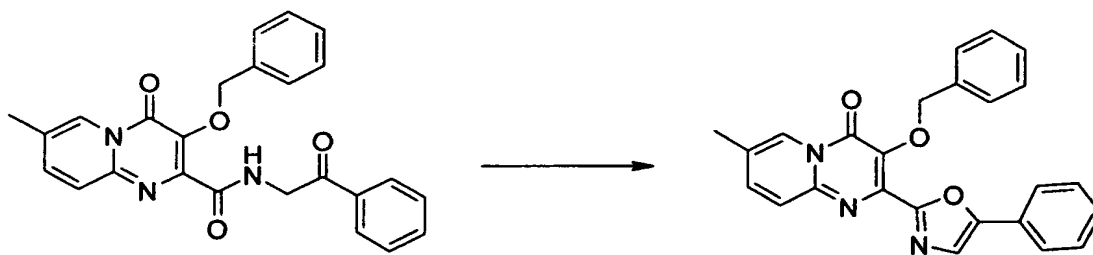


A uma solução do produto do Exemplo 8.2 (324 mg, 1 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) em temperatura ambiente,  
 10 foi adicionado o produto do Exemplo 12.1 (162 mg, 1,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (162 mg, 1,2 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (191 mg, 1 mmol) e trietilamina (112 mg, 1,1 mmol) sucessivamente. Depois de 3 h, a solução reacional foi suprimida com  
 15 solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (5 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água, salmoura e a seguir seca em ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada *in vacuo*. Cromatografia *flash* do resíduo produziu o produto desejado (215 mg, 45%).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,45 (s, 3H), 4,93 (d,  $J = 4,5\text{Hz}$ , 2H), 5,44 (s, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 3H), 7,51 - 7,72 (m, 7H), 8,03 (d,  $J = 7,5\text{Hz}$ , 2H), 8,65 (s, 1H, NH), 8,79 (s, 1H).

5 MS (ESI $^+$ ) m/z 428 (M + 1), 450 (M + Na $^+$ ), 482 (M + MeOH + Na $^+$ ).

**Exemplo 12.3: Preparação de 3-benzilóxi-7-metil-2-(5-feniloxazol-2-il)-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



10 A uma solução agitada do produto do Exemplo 12.2 (170 mg, 0,4 mmol) em acetonitrila (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado tetracloreto de carbono (360 mg, 2,4 mmol), trietilamina (130 mg, 1,28 mmol) e trifenilfosfina (320 mg, 1,2 mmol) sucessivamente. Depois

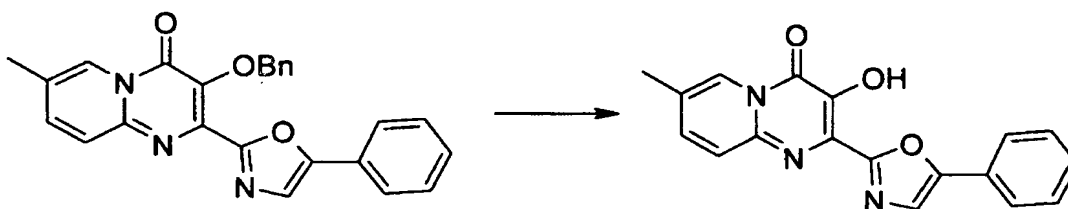
15 de 2 h, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (5 mL) foi adicionada e os produtos foram extraídos com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e a seguir seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada *in vacuo*. A cromatografia *flash* do resíduo produziu o composto desejado

20 (142 mg, 86%).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 62,45 (s, 3H), 5,46 (s, 2H),  
 7,29 - 7,37 (m, 6H), 7,54 - 7,61 (m, 6H), 7,75 (d, 1H),  
 8,80 (s, 1H).

MS ( $\text{ESI}^-$ ) m/z 380 (M-1); MS ( $\text{ESI}^+$ ) m/z 410 (M + 1),  
 5 432 (M +  $\text{Na}^+$ ), 464 (M + MeOH +  $\text{Na}^+$ ), 841 (2M +  $\text{Na}^+$ ).

**Exemplo 12.4: Preparação de 3-hidróxi-7-metil-2-(5-feniloxazol-2-il)-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



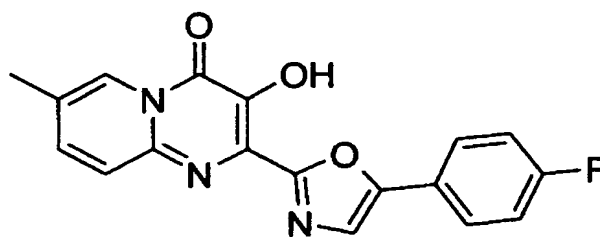
O produto do Exemplo 12.3 (62 mg, 0,5 mmol) e iodeto  
 10 de sódio (440 mg, 2,9 mmol) foram misturados com  
 acetonitrila (5 mL). A essa solução agitada foi adicionado  
 cloreto de trimetilsilila (316 mg, 2,9 mmol) gota a gota. A  
 mistura foi agitada por 1 h, a seguir interrompida pela  
 15 adição de metanol (5 mL) seguido por água (20 mL) e a  
 seguir extraída com acetato e etila. As camadas orgânica  
 combinadas foram lavadas com salmoura, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e  
 concentradas *in vacuo* até um volume de 1 mL. Hexano (15 mL)  
 foi adicionado gota a gota e o sólido resultante foi  
 20 coletado por filtração e seco sob vácuo para produzir o  
 produto desejado (38 mg, 79%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (s, 3H), 7,40 - 7,57 (m, 6H), 7,84 (s, 2H), 8,74 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 320 (M + 1), 342 (M + Na $^+$ ), 374 (M + MeOH + Na $^+$ ), 661 (2M + Na $^+$ ).

5 HPLC<sub>método 7</sub> 95,0%/15,6 min

**Exemplo 12.5: Preparação de 2-[5-(4-fluorfenil)-oxazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



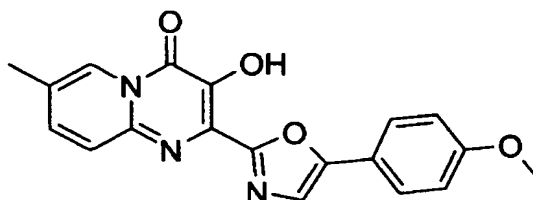
10 O procedimento descrito no Exemplo 12.1-12.4 foi adaptado para preparar 2-[5-(4-fluorfenil)-oxazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,43 (s, 3H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,68 (m, 4H), 8,26 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H).

15 MS (ESI $^+$ ) m/z 321 (M + 1).

HPLC<sub>método 7</sub> 82,8/15,5 min

**Exemplo 12.6: Preparação de 2-[5-(4-metoxifenil)-oxazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



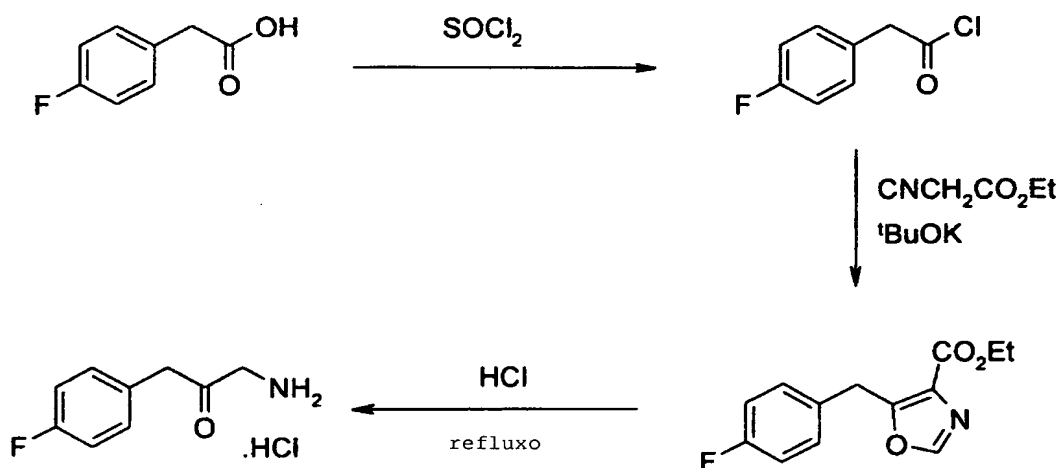
O procedimento descrito no Exemplo 12.1-12.4 foi adaptado para preparar 2-[5-(4-metoxifenil)-oxazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,99 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 10,75 - 11,35 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 372 (M + Na $^+$ ).

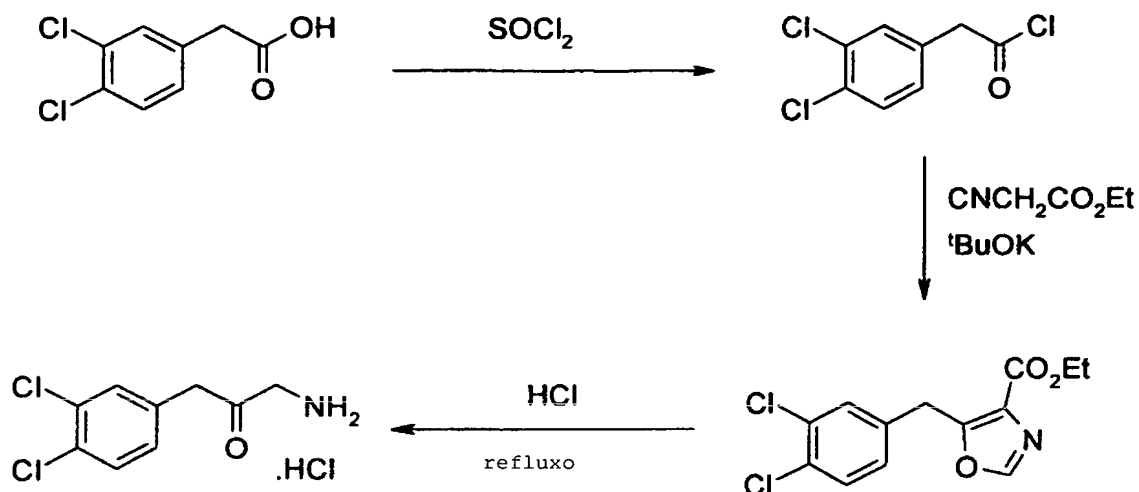
10 HPLC<sub>método 7</sub> 94,1%/16,1 min.

**Exemplo 12.7: Preparação de cloridrato de 1-amino-3-(4-fluorfenil)-propan-2-ona**



Os procedimentos conforme descritos em Tetrahedron. 1994, 50 (21), 6287-6298 e em Chem. Pharm. Bull 1984, 32 (7), 2536-2543 foram adaptados para produzir cloridrato de 1-amino-3-(4-fluorfenil)-propan-2-ona.

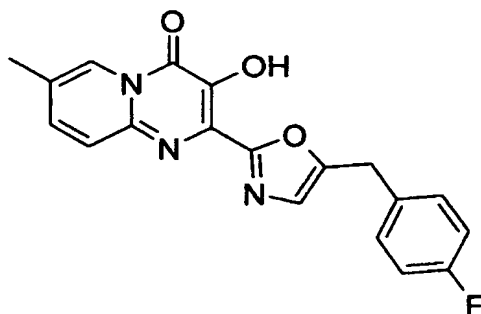
5 **Exemplo 12.8: Preparação de cloridrato de 1-amino-3-(3,4-diclorofenil)-propan-2-ona**



Os procedimentos em Tetrahedron. 1994, 50 (21), 6287-6298 e Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543 foram adaptados para produzir cloridrato de 1-amino-3-(3,4-diclorofenil)-propan-2-ona.

10

**Exemplo 12.9: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-oxazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



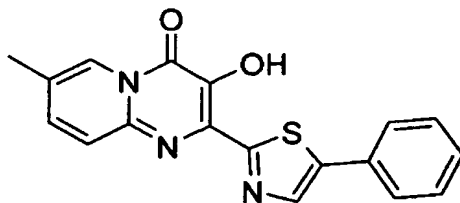
Usando o material do Exemplo 12.7 e adaptando os  
 procedimentos do Exemplos 12.2-4 produziu-se 2-[5-(4-  
 fluorobenzil)-oxazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]  
 5 pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,41 (s, 3H), 4,17 (s, 2H),  
 6,81 - 7,18 (m, 3H), 7,26 - 7,60 (m, 4H), 8,77 (s, 1H),  
 10,40 - 11,80 (brs, 1H).

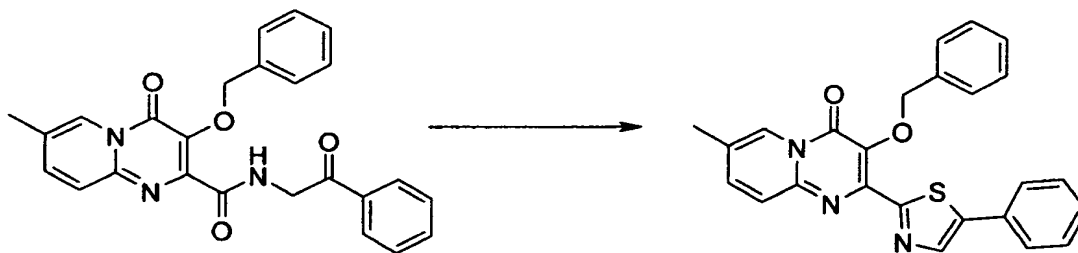
MS (ESI $^+$ ) m/z 352 (M + 1).

10 HPLC<sub>método 7</sub> 89,6%/15,5 min.

**Exemplo 13: Preparação de 3-hidróxi-7-metil-2-(5-  
 feniltiazol-2-il)-pirido [1,2a]pirimidin-4-ona**



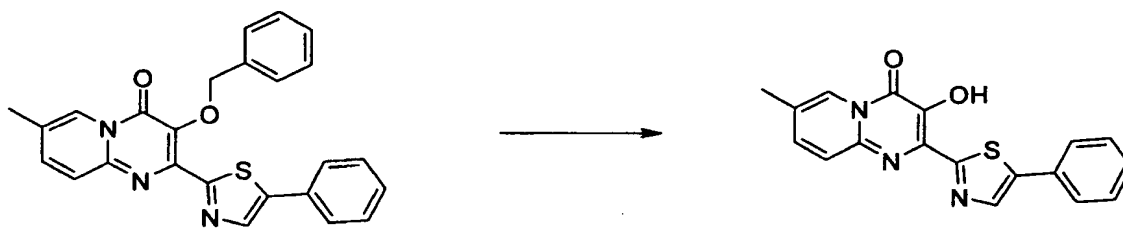
**Exemplo 13.1: Preparação de 3-benzilóxi-7-metil-2-(5-  
 15 feniltiazol-2-il)-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



O produto do Exemplo 12.2 (100 mg, 0,23 mmol) e o Reagente de Lawensson (120 mg, 0,3 mmol) foram misturados com tolueno (10 mL) e submetidos a refluxo por 12 h. A  
 5 mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e cromatografia *flash* produziu o composto desejado (27 mg, 27% de rendimento).

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,44 (s, 3H), 5,55 (s, 2H),  
 7,30 - 7,70 (m, 11H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,28 (s,  
 10 1H), 8,80 (s, 1H).

**Exemplo 13.2: Preparação de 3-hidróxi-7-metil-2-(5-feniltiazol-2-il)-pirido[1,2a]pirimidin-4-ona**



O procedimento descrito no Exemplo 8.5 foi adaptado ao  
 15 produto obtido no Exemplo 13.1 para produzir o produto desejado (80%).

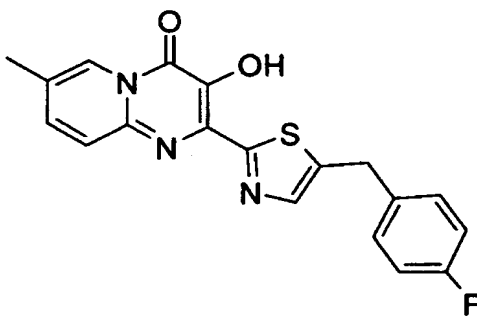


RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,39 (s, 3H), 7,32-7,56 (m, 5H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,65 (brs, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 336 (M + 1).

5 HPLC<sub>método 7</sub> 98,7%/17,5 min

**Exemplo 13.3: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-  
tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



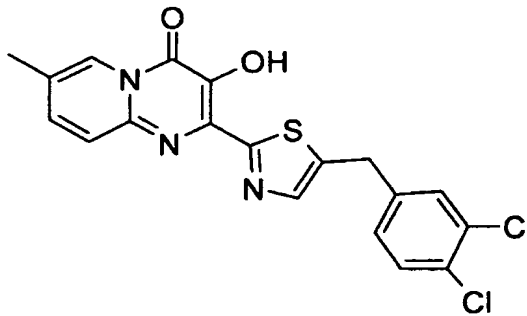
Usando o material do Exemplo 12.7 e adaptando os  
10 procedimentos dos Exemplos 13.1 a 13.2 produziu-se 2-[5-(4-  
fluorbenzil)-tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2-  
 $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,35 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H),  
4,31 (s, 2H), 7,18 (t,  $J = 9,9$  Hz, 2H), 7,39 (dd,  $J = 8,9$   
Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,45 - 7,60 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,58-  
8,64 (m, 1H), 11,31 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 390 (M + Na $^+$ )

HPLC<sub>método 7</sub> 96,7%/18,5 min

**Exemplo 13.4: Preparação de 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-  
tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona**



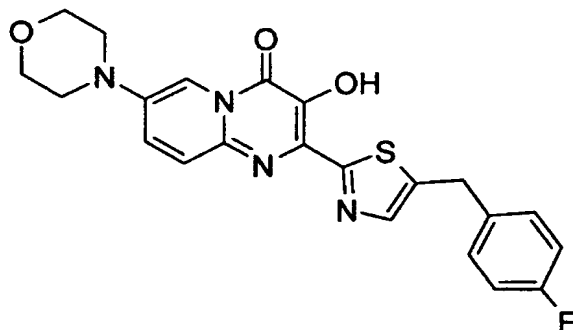
5 Usando o material do Exemplo 12.8 e adaptando os  
procedimentos dos Exemplos 13.1 a 13.2 produziu-se 2-[5-  
(3,4-diclorobenzil)-tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-  
metilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$  2,36 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H),  
10 4,34 (s, 2H), 7,37 (dd,  $J = 8,3$  Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,47 -  
7,60 (m, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 2,1$   
Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 11,28 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ ) Wz 418 (M + 1).

HPLC<sub>método 7</sub> 98,8%/19,8 min.

15 **Exemplo 13.5: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-  
tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2- $\alpha$ ]  
pirimidin-4-ona**



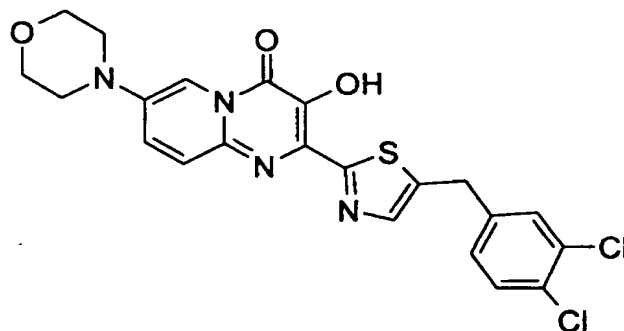
Usando os materiais do Exemplo 2.2 e do Exemplo 12.7 e adaptando os procedimentos dos Exemplos 13.1 a 13.2 produziu-se 2-[5-(4-fluorobenzil)-thiazol-2-il]-3-hidróxi-7-  
 5 morfolin-4-ilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,14-3,21 (m, 4H), 3,74 -  
 3,81 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39  
 (dd, J = 8,8 Hz, 5,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H),  
 7,83 (dd, J = 9,9 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,04 (d, J  
 10 = 2,5 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 461 (M+ Na $^+$ ).

HPLC<sub>método 7</sub> 86,3%/19,6 min.

**Exemplo 13.6: Preparação de 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-  
 tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2- $\alpha$ ]  
 15 pirimidin-4-ona**



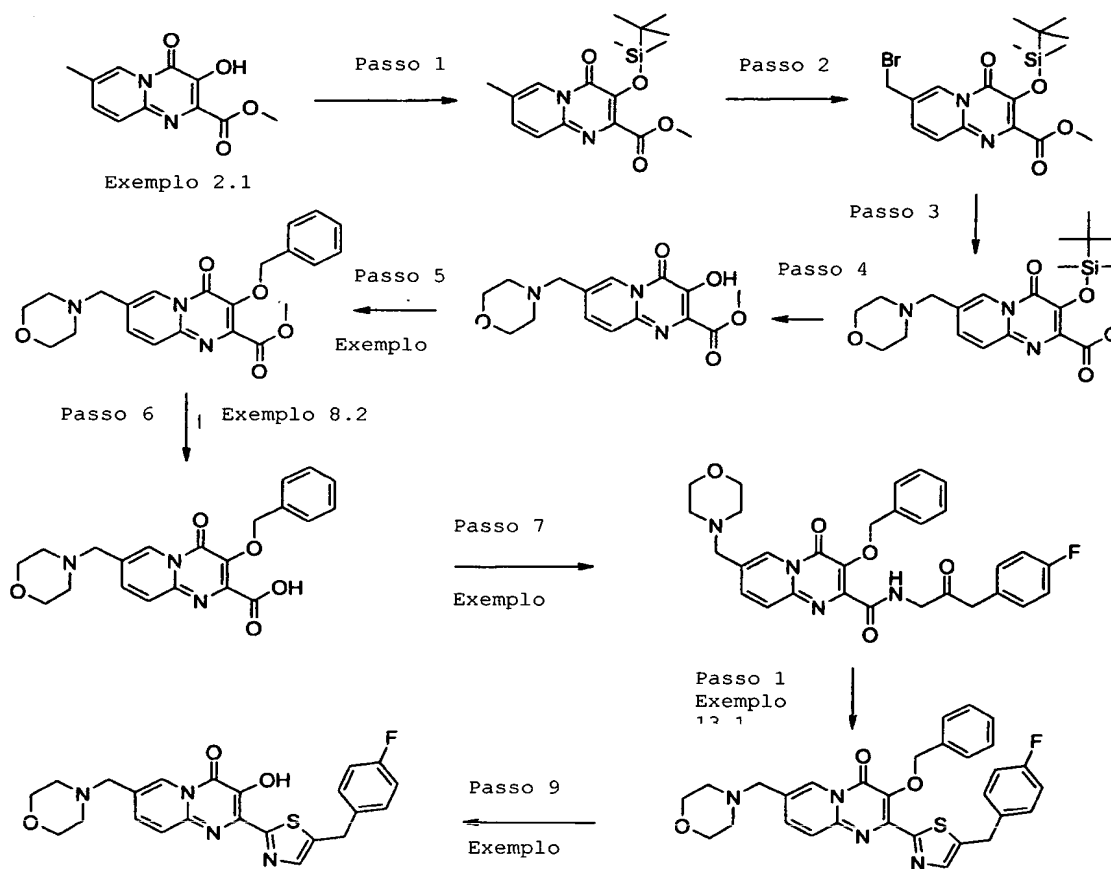
Usando os materiais do Exemplo 2.3 e do Exemplo 12.8 e adaptando os procedimentos dos Exemplos 13.1 ao 13.2 produziu-se 2-[5-(3,4-diclorobenzil)-tiazol-2-il]-3-hidróxi  
5 -7-morfolin-4-ilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,14 - 3,21 (m, 4H), 3,74 - 3,82 (m, 4H), 4,33 (s, 2H), 7,36 (dd,  $J = 8,2$  Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,74 = 7,86 (m, 1H), 7,96 (s, 10 1H), 8,01 - 8,06 (m, 1H), 11,18 - 11,28 (brs, 1H).

MS (ESI $^-$ ) m/z 487 (M-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,1%/19,7 min.

**Exemplo 13.7: Preparação de 2-[5-(4-fluorbenzil)-tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-ilmetilpirido[1,2-a]  
15 pirimidin-4-ona**



### Passo 1:

O produto do Exemplo 2.1 (3,66 g, 15,6 mmol), cloreto de t-butildimetilsilila (3,52) e imidazol (2,66 g) foram

5 adicionados a diclorometano/DMF (30 mL/10 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com diclorometano (30 mL) e a fase orgânica foi lavada com água, seca, filtrada e concentrada *in vacuo*. O

resíduo foi submetido à cromatografia em coluna

10 (hexano/acetato de etila 4:1) para produzir o composto desejado (5,02 g, 92%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,32 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,42 (dd,  $J = 9,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,68 (bs, 1H).

**Passo 2:**

5 A uma solução agitada do produto do Passo 1 (5 g, 14 mmol) em tetracloreto de carbono (80 mL) foi adicionada N-bromosuccinimida (4,1 g) e peróxido de t-butila (0,348 g) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi submetida a refluxo por 5 h e a seguir esfriada até a  
10 temperatura ambiente. A solução foi diluída com diclorometano (200 mL), lavada com água, seca, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 8:1) para produzir o composto desejado (3,0 g, 48%) como um sólido  
15 amarelo.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,26 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,66 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 9,3, 2,0$  Hz, 1H), 9,03 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H).

**Passo 3:**

20 O produto do passo 2 (1,1 g, 2,6 mmol) e morfolina (672 mg, 7,73 mmol) foram dissolvidos em um solvente misturado de diclorometano/metanol (1:1, 20 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 4 h, a seguir parcialmente concentrada *in vacuo* e diluída com

diclorometano (40 mL) a qual foi lavada com salmoura, seca, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila 1:1) produziu o produto desejado (1,03 g, 92%).

5           RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  0,26 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 2,43 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H), 3,53 - 3,62 (m, 6H), 3,86 (s, 3H), 7,64 (dd,  $J = 9,1, 0,6$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 9,2, 1,9$  Hz, 1H), 8,74 (dd,  $J = 1,8, 0,6$  Hz, 1H).

**Passo 4:**

10           O produto do Passo 4 (100 mg, 0,23 mmol) foi adicionado a um solvente misturado e agitado de ácido acético glacial/água/tetraidrofurano (1:1:3, 5 mL) e a mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Água (10 mL) foi adicionada e a seguir hidrogenocarbonato  
15 de sódio sólido foi adicionado para ajustar o pH  $\sim 7$ . A mistura foi extraída duas vezes com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas, secas e concentradas *in vacuo* para produzir o composto desejado (65 mg, 88%).

20           RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  2,42 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H), 3,53 - 3,63 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 7,58 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 9,4, 1,7$  Hz, 1H), 8,62 - 8,67 (m, 1H), 10,24 (s, 1H).

**Passos 5-9:**

Os procedimentos descritos no Exemplo 8.1 (exceto pela reação ser conduzida a 70°C usando DMF como solvente), Exemplo 8.2, Exemplo 12.2, Exemplo 13.1 e Exemplo 12.4 foram adaptados para fornecer 2-[5-(4-fluorbenzil)-tiazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-ilmetilpirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

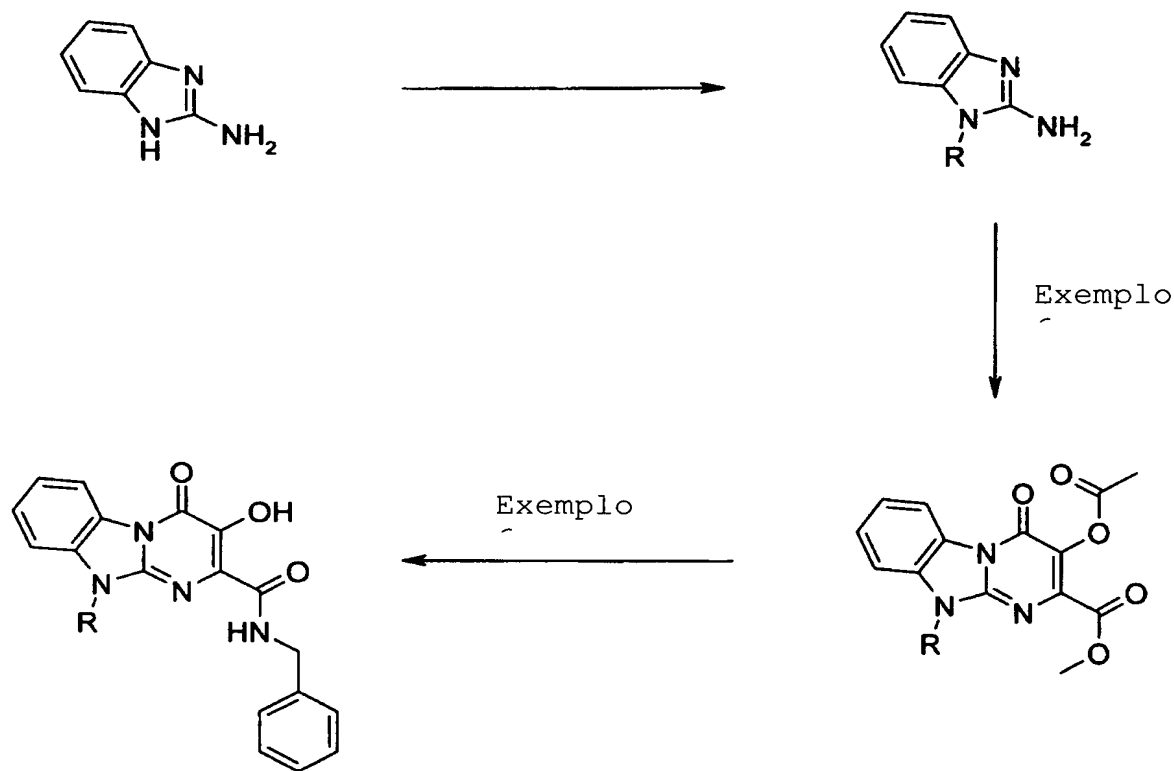
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,40 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,53 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-N), 3,57 (t, J = 4,7 Hz, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-tiazol), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H, ArH), 7,39 (dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H9), 7,65 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H, H8), 7,95 (s, 1H, CH(tiazol)), 8,66 (m, 1H, H6), 11,33 (s, 1H, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 453 (M + 1).

**Exemplo 14: Preparação de benzilamidas do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico substituídas**

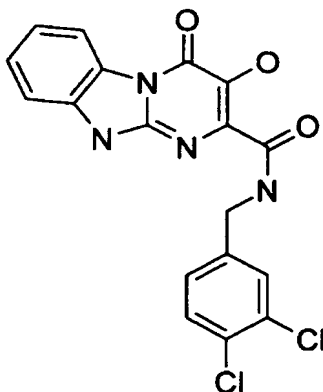
**Rota**





2-aminobenzilimidazol foi alquilado pela adaptação do procedimento descrito em WO2005/058869. O procedimento descrito no Exemplo 5 foi adotado para preparar os ésteres metílicos os quais foram convertidos nos derivados de amida pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6. Os produtos finais foram purificados ou por recristalização ou por HPLC preparativo (produzindo sais de formato). Os exemplos a seguir (14.1-14.17) foram preparados pela adaptação do procedimento acima.

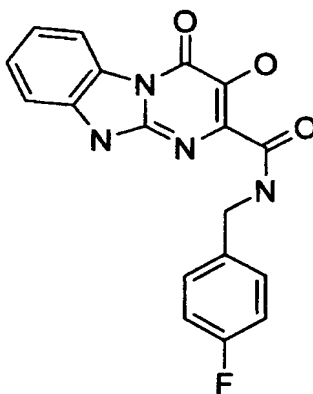
**Exemplo 14.1: Preparação da 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,38 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 8,43 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,72 - 7,25 (6H, m, Ar-CH), 4,52 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

5 MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 403 (M - 1).

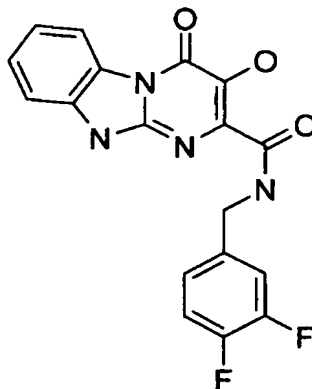
**Exemplo 14.2: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



10 RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,27 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,50-7,14 (7H, m, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 353 (M + 1).

**Exemplo 14.3: Preparação de 3,4-difluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



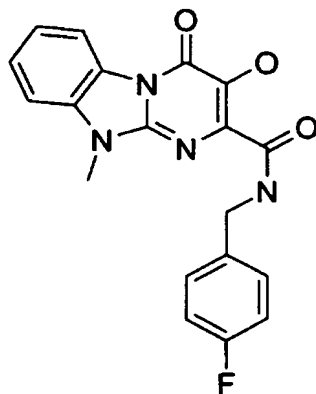
5

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, D6-DMSO):  $\delta$  9,31 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,51 - 7,18 (6H, m, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 370 (M - 1).

10

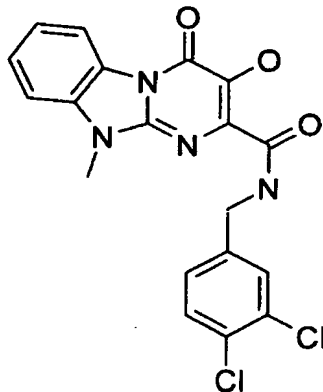
**Exemplo 14.4: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-metil-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,89 (OH), 9,61 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 7,54 (2H, m, Ar-CH), 7,41 (2H, dd, J = 9,0, 5,7 Hz, Ar-CH), 7,35-7,30 (1H, m, Ar-CH), 7,17 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,78 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 367 (M + 1).

**Exemplo 14.5: Preparação de 4-fluobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-metil-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



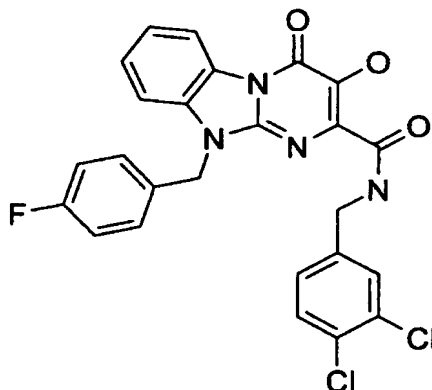
10

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,71 (OH), 9,61 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,44 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,63 - 7,52 (4H, m, Ar-CH), 7,38 - 7,34 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,79 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

15

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 417 (M + 1).

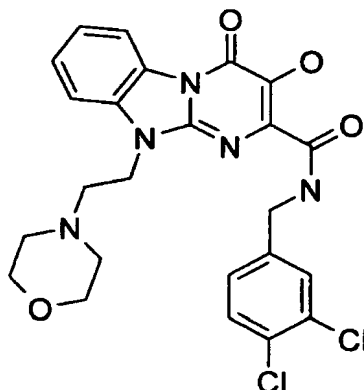
**Exemplo 14.6: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 10-(4-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,8 (1H, s, OH), 9,75 (1H, bs, NH), 8,47 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, Ar-CH), 7,64 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz, Ar-CH), 7,63 (1H, s, Ar-CH), 7,55 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz, Ar-CH), 7,54 (1H, d,  $J = 4,8$  Hz, Ar-CH), 7,48 (1H, dd,  $J = 4,8, 4,5$  Hz, Ar-CH), 7,45 (1H, dd,  $J = 4,8, 4,2$  Hz, Ar-CH), 7,38-7,32 (2H, m, Ar-CH), 7,17 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,15 (1H, d,  $J = 5,1$  Hz, Ar-CH), 5,61 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 4,57 (2H, d,  $J = 3,6$  Hz, CH<sub>2</sub>NH).

10 MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  511 (M + 1).

**Exemplo 14.7: Preparação e 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-(2-morfolin-4-iletíl)-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,77 (1H, s, OH), 9,60 (1H, t, J = 6,4 Hz, NH), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,67-7,51 (4H, m, Ar-CH), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,53 (2H, d, J = 6,4 Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 4,49 (2H, t, J = 6,0 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,30 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 2,69 (2H, t, J = 6,0 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,94-2,43 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

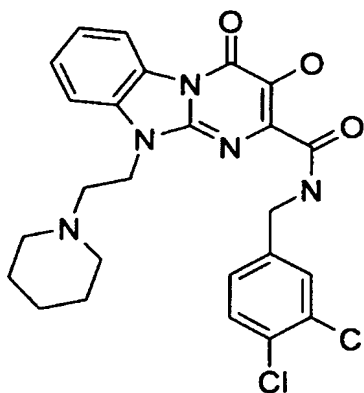
MS (ESI $^+$ ) m/z 516 (M) $^+$ .

**Exemplo 14.8: Preparação de 3,4-dicloroenzilamida do ácido** 3-hidróxi-4-oxo-10-(2-pirrolidin-1-iletil)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,09 (1H, s, NH), 7,70-7,65 (3H, m, Ar-CH), 7,37 - 7,29 (4H, m, Ar-CH), 5,30 (0,7 H, s, tautômero B  $\text{NCH}_2$ ), 4,62 (1,3H, d, J = 6,3 Hz, Tautômero A  $\text{NCH}_2$ ), 4,31 (2H, t, J = 6,9 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,98-2,92 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,65 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,59 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,82 - 1,77 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 500 (M) $^+$ .

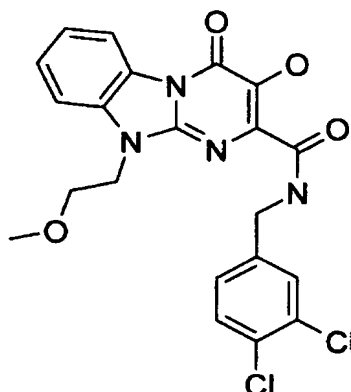
**Exemplo 14.9: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-10-(2-piperidin-1-iletíl)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



5 RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,58 (1H, bs, OH), 8,69 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, Ar-CH), 8,12 (1H, bs, NH), 7,48 (2H, d,  $J = 7,0$  Hz, Ar-CH), 7,45 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-CH), 7,35 - 7,30 (2H, m, Ar-CH), 7,23 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, Ar-CH), 4,62 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,31 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,72 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,46 (4H, t,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,62 - 1,41 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  514 e 516 (M) $^+$ .

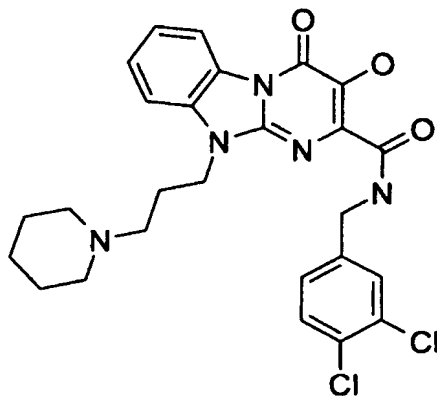
**Exemplo 14.10: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-(2-metoxietil)-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,78 (1H, s, OH), 9,66 (1H, bs, NH), 8,45 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,65 - 7,60 (3H, m, Ar-CH), 7,53 (1H, m, Ar-CH), 7,37 - 7,30 (2H, m, Ar-CH), 4,55 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,52 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,72 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,27 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 461 e 463 (M + 1).

**Exemplo 14.11: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
 10 **ácido 3-hidróxi-4-oxo-10-(3-piperidin-1-il-propil)-4,10-**  
**diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

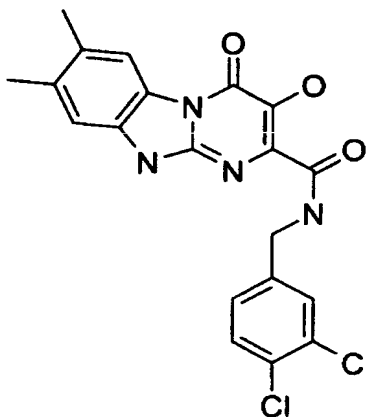




RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,70 (1H, bs, OH), 9,39 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,47 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, Ar-CH), 7,65-7,51 (4H, m, Ar-CH), 7,37-7,24 (2H, m, Ar-CH), 4,42 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,31 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 2,25 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,99-1,92 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$  e  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,17 - 1,11 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 528 e 530 (M + 1).

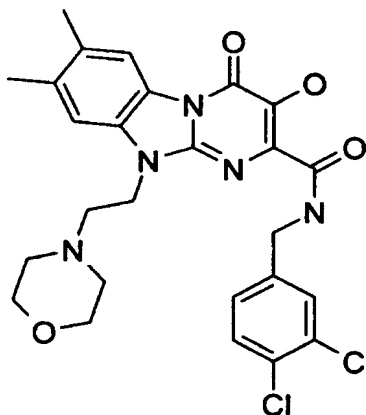
**Exemplo 14.12: Preparação de 3,4-dicloobenzilamida do ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,30 (1H, t,  $J = 6,6$  Hz, NH), 8,22 (1H, s, Ar-CH), 7,60 (2H, m, Ar-CH), 7,35 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,21 (1H, s, Ar-CH), 4,51 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,34 (6H, s, 2 x  $\text{CH}_3$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 431 (M) $^+$ .

**Exemplo 14.13: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-7,8-dimetil-10-(2-morfolin-4-iletíl)-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

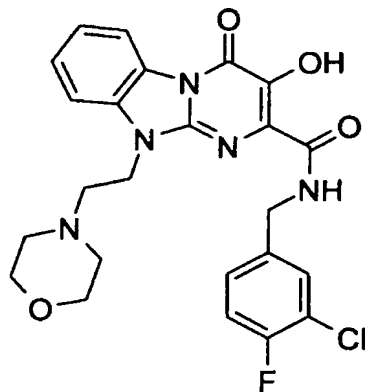


5 RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  11,70 (1H, s, OH), 9,53  
 (1H, bs, NH), 8,25 (1H, s, Ar-CH), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz,  
 Ar-CH), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz, Ar-CH), 7,44 (1H, s, Ar-  
 CH), 7,33 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz, Ar-CH), 4,53 (2H, d, J  
 = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,44 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,31  
 10 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2,68 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,43  
 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,35 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 544 e 546 (M + 1).

**Exemplo 14.14: Preparação de 3-cloro-4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-(2-morfolin-4-iletíl)-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidina-2-carboxílico**

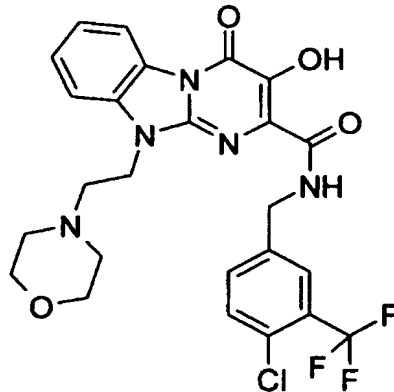
15



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,52 (4H, bdd,  $J = 4,5$  Hz,  $2x\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ), 2,79 (2H, t,  $J = 6,3, 7,2$  Hz,  $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$ ),  
 3,59 (4H, bdd,  $J = 4,2$  Hz,  $2x\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ), 4,31 (t,  $J = 6,6$   
 5 Hz,  $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$ ), 4,61 (2H, dd,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{-NHCH}_2\text{-}$ ), 7,15  
 (1H, t,  $J = 8,4, 8,7$  Hz, ArCH), 7,25 (1H, dd,  $J = 2,4, 4,5$   
 Hz ArCH), 7,32 (2H, m, ArCH), 7,42 (1H, dd,  $J = 2,4, 6,9$  Hz  
 ArCH), 7,50 (2H, dt,  $J = 1,5, 7,8$  Hz, ArCH), 8,00 (1H, s,  
 NH), 8,72 (1H, s, NH), 8,68 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArCH),  
 10 11,62 (1H, s, OH).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  500 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]+1$ ).

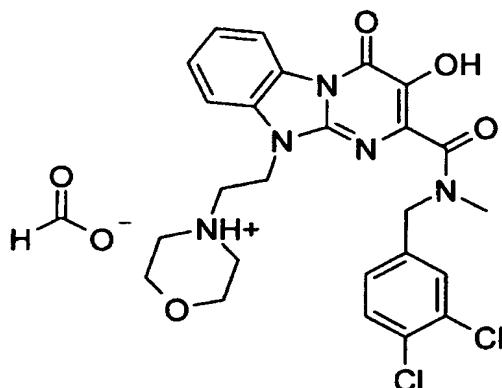
**Exemplo 14.15: Preparação de 4-cloro-3-**  
**trifluormetilbenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-(2-morfolin-**  
**4-iletil)-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-**  
 15  **$\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,51 (4H, bdd,  $J = 4,5$  Hz, 2x- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 2,77 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}$ -), 3,59 (4H, bdd,  $J = 4,5$  Hz, 2x- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 4,31 (t,  $J = 6,6$  Hz, -  
 5  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}$ -), 4,68 (2H, dd,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{NHCH}_2$ -), 7,30 (2H, m, ArCH), 7,47, (2H, dt,  $J = 0,9, 8,0$  Hz, ArCH), 7,50 (2H, bdd,  $J = 0,9$ , ArCH), 7,68 (1H, bs, ArCH), 8,07 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, ArCH), 11,55 (1H, s, OH).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  550 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]+1$ ).

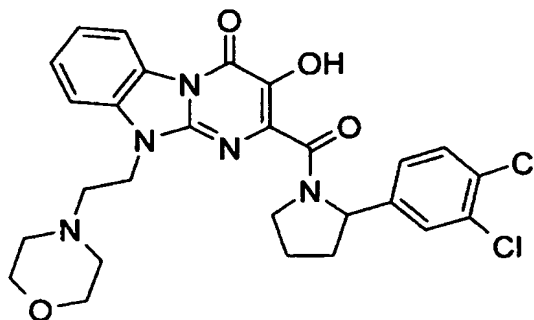
10 **Exemplo 14.16: Preparação de (3,4-diclorobenzil)-metilamida do ácido 3-hidróxi-10-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico: Sal de formato**



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,52 (4H, bdd,  $J = 4,5$  Hz, 2x- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ ), 2,79 (2H, t,  $J = 6,3, 7,2$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 3,59 (4H, bdd,  $J = 4,2$  Hz, 2x- $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ ), 4,31 (t,  $J = 6,6$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 4,61 (2H, dd,  $J = 6,0$  Hz,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 7,15 (1H, t,  $J = 8,4, 8,7$  Hz, ArCH), 7,25 (1H, dd,  $J = 2,4, 4,5$  Hz ArCH), 7,32 (2H, m, ArCH), 7,42 (1H, dd,  $J = 2,4, 6,9$  Hz ArCH), 7,50 (2H, dt,  $J = 1,5, 7,8$  Hz, ArCH), 8,00 (1H, s, NH), 8,72 (1H, s, NH), 8,68 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArCH), 11,62 (1H, s, OH).

MS (ESI $^+$ ) m/z 530 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}] + 1 - \text{sal}$ )

**Exemplo 14.17: Preparação de 2-[2-(3,4-diclorofenil)-pirrolidino-1-carbonil]-3-hidroxi-10-(2-morfolin-4-iletíl)-10H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-4-ona**

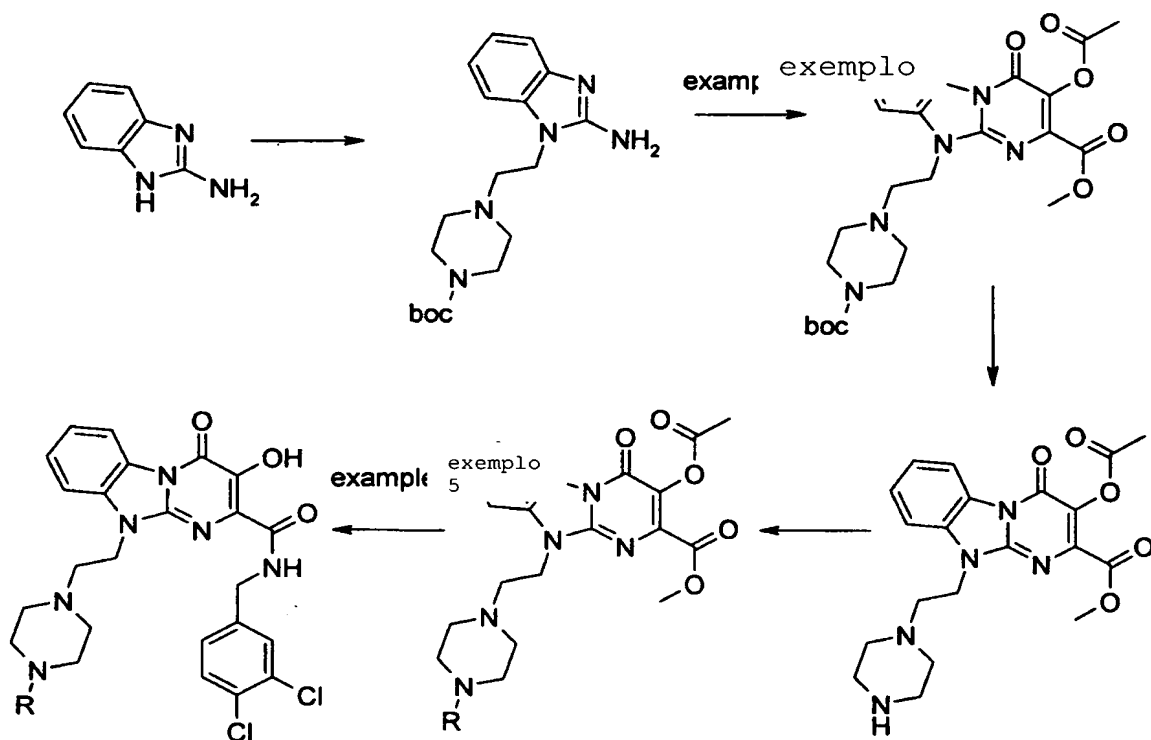


$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,52 (4H, bdd,  $J = 4,5$  Hz,  $2\times\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ), 2,79 (2H, t,  $J = 6,3, 7,2$  Hz,  $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$ ), 3,59 (4H, bdd,  $J = 42$  Hz,  $2\times\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ), 4,31 (t,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr-}$ ), 4,61 (2H, dd,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{-NHCH}_2\text{-}$ ), 7,15 (1H, t,  $J = 8,4, 8,7$  Hz, ArCH), 7,25 (1H, dd,  $J = 2,4, 4,5$  Hz ArCH), 7,32 (2H, m, ArCH), 7,42 (1H, dd,  $J = 2,4, 6,9$  Hz ArCH), 7,50 (2H, dt,  $J = 1,5, 7,8$  Hz, ArCH), 8,00 (1H, s, NH), 8,72 (1H, s, NH), 8,68 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, ArCH), 11,62 (1H, s, OH).

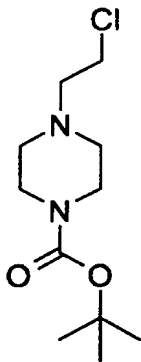
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  556 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]+1$ ).

**Exemplo 15: Preparação de benzilamidas do ácido 3-hidróxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico:**

15 **Método Geral**



**Exemplo 15.1.1: Preparação do éster t-butílico do ácido 4-(2-cloroetil)-piperazino-1-carboxílico**

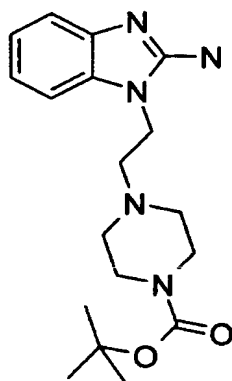


5 Éster t-butílico do ácido 4-(2-cloroetil)-piperazino-1-carboxílico foi preparado de acordo com um procedimento patente descrito em WO2002/44141.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,45 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3,40 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,52 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2,42 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,49 (9H, s,  $\text{C}[\text{CH}_3]_3$ ).

5 MS (ESI $^+$ ) m/z 249 (M + 1).

**Exemplo 15.1.2: Preparação do éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-aminobenzimidazol-1-il)-etil]-piperazino-1-carboxílico**



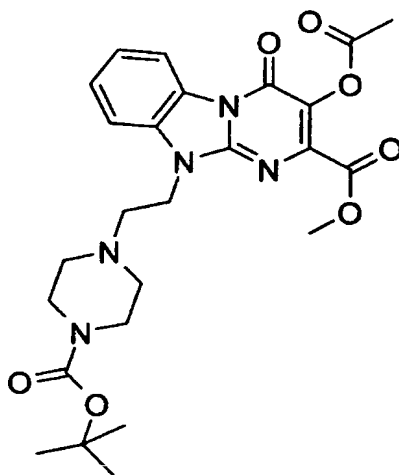
10 Éster terc-butílico do ácido 4-[2-(2-aminobenzimidazol-1-il)-etil]-piperazino-1-carboxílico foi preparado de acordo com o procedimento descrito em WO2005/058869.

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, Ar-CH), 7,17 - 7,06 (3H, m, Ar-CH), 5,78 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 3,64 (2H, t,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,46 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,56 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,43 (2H, t,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,46 (9H, s,  $\text{C}[\text{CH}_3]_3$ ).



MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 346 (M + 1).

**Exemplo 15.2: Preparação de éster metílico do ácido 3-acetóxi-10-[2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

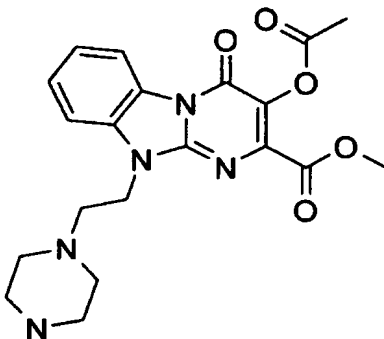


Éster metílico do ácido 3-acetóxi-10-[2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico foi preparado pela adaptação do procedimento mostrado no Exemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,66 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,58 (1H, m, Ar-CH), 7,42 (2H, m, Ar-CH), 4,29 (2H, t, J = 5,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,55 (4H, t, J = 5,4 Hz, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,88 (2H, t, J = 5,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,70 (4H, t, J = 5,4 Hz, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,20 (3H, s, O=CCH<sub>3</sub>), 1,47 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 514 (M + 1).

**Exemplo 15.3: Preparação do éster metílico do ácido 3-acetóxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



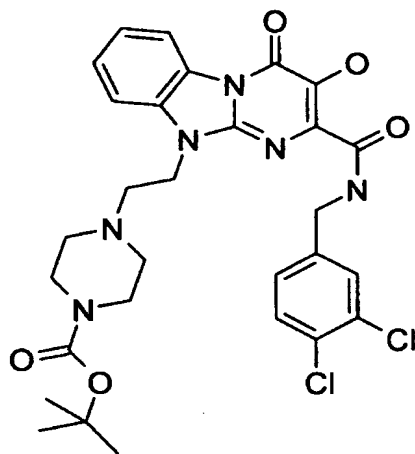
5

Éster metílico do ácido 3-acetóxi-10-[2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico (33 mg, 0,064 mmol) foi tratado com ácido trifluoracético (0,20 mL) e agitado por uma hora em temperatura ambiente. Depois deste tempo, a mistura foi concentrada e o resíduo bruto foi o produto desejado (27 mg, 100%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  8,76 (1H, bs, NH), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,85 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,65 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz, Ar-CH), 7,47 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz, Ar-CH), 4,57 (2H, t, J = 5,4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,27-3,07 (10H, m, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N e 8 x NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,31 (3H, s, [C=O]CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 414 (M + 1).

**Exemplo 15.4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 4-{2-[2-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-10-il]-etil}-piperazino-1-carboxílico**



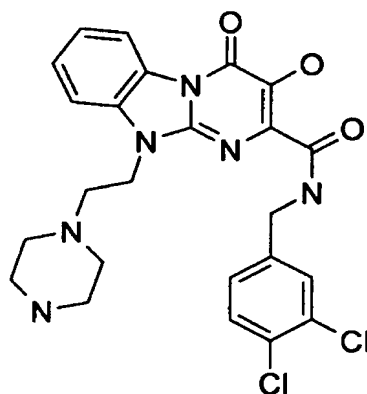
O produto do Exemplo 15.2 foi convertido em éster terc-butílico do ácido 4-{2-[2-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-10-il]-etil}-piperazino-1-carboxílico seguindo um procedimento adaptado do Exemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,68 (1H, d, J = 7,5 Hz, Ar-CH), 8,02 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,49 - 7,14 (6H, m, Ar-CH), 4,63 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,31 (2H, t, J = 6,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,34 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,79 (2H, t, J =

6,9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,45 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,47 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 615 e 617 (M + 1).

**Exemplo 15.5: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
 5 **ácido 3-hidróxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-**  
**diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

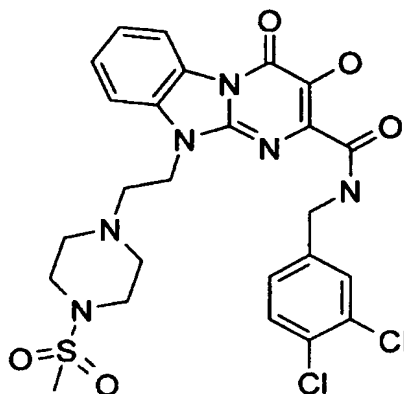


O produto do Exemplo 15.3 foi convertido em 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico seguindo um procedimento adaptado do Exemplo 6.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,65 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,68-7,60 (3H, m, Ar-CH), 7,58-7,50 (1H, m, Ar-CH), 7,38-7,31 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,47 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,16 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,66 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,41 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 515 e 517 (M + 1).

**Exemplo 15.6: Preparação da 3,4-dicloobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-[2-(4-metanossulfonilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**

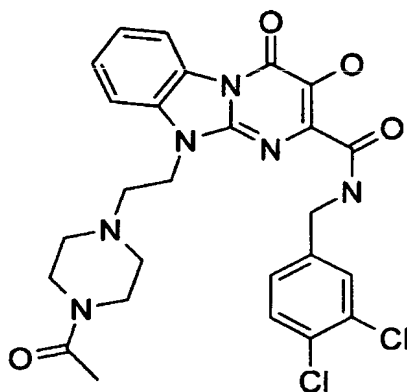


Éster metílico do ácido 3-acetóxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico (Exemplo 15.3) (97 mg, 0,235 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL) e a isso foi adicionada trietilamina (98  $\mu$ L, 0,71 mmol), seguido por cloreto de mesila (21  $\mu$ L, 0,26 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente antes dos solventes serem evaporados e o resíduo convertido em 3,4-dicloobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-[2-(4-metanossulfonilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico por uma adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,60 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,47 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,68 - 7,52 (4H, m, Ar-CH), 7,36 - 7,31 (2H, m, Ar-CH), 4,55 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,51 (2H, t,  $J = 5,7$  Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,87 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,79 (2H, t,  $J = 5,7$  Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,74 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 2,57 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 593 e 595 (M + 1).

**Exemplo 15.7: Preparação de 3,4-dicloobenzilamida do ácido 10-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etil]-3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



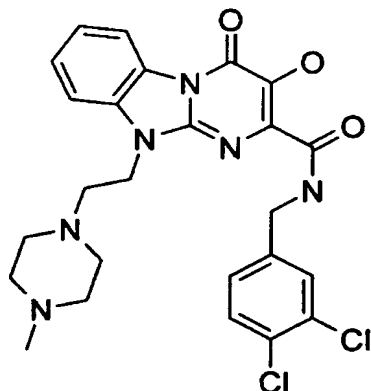
Éster metílico do ácido 3-acetóxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico (Exemplo 15.3) (100 mg, 0,242 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL) e a isso foi adicionada trietilamina (96  $\mu\text{L}$ , 0,70 mmol), seguido por

cloreto de acetila (21  $\mu$ L, 0,266 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas antes dos solventes serem evaporados e o resíduo foi convertido em 3,4-dicloobenzilamida do ácido 10-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-etil]-3-hidróxi-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico por uma adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,61 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,70 - 7,62 (3H, m, Ar-CH), 7,57 (1H, m, Ar-CH), 7,37 (2H, m, Ar-CH), 4,56 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,51 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,20 (2H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,12 (2H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,73 (2H, t, J = 5,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,45 - 2,38 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,89 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 557 (M)<sup>+</sup>.

**Exemplo 15.8: Preparação da 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



Éster metílico do ácido 3-acetóxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico (Exemplo 15.3) (97 mg, 0,235  
 5 mmol) foi dissolvido em metanol (1 mL) e a isso foi adicionado cianoboroidreto de sódio (21 mg, 0,63 mmol) e acetato de sódio (30 mg, 0,38 mmol) seguido por formaldeído (38  $\mu$ L, 0,47 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes dos solventes evaporarem e o  
 10 resíduo ser convertido em 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico por uma adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6.

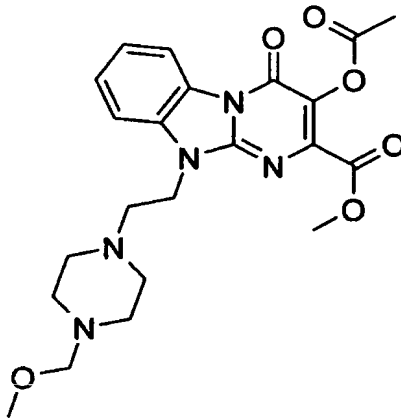
RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  9,58 (1H, t, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,46 (1H, d, J = 7,2 Hz, Ar-CH), 7,66 - 7,53 (4H, m, Ar-CH), 7,36 - 7,31 (2H, m, Ar-CH), 4,54 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 4,47 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,67 (2H, t,



J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,54 - 2,26 (8H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>),  
 1,99 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 527 (M)<sup>+</sup>.

**Exemplo 15.9.1: Preparação do éster metílico do ácido**  
 5 **3-acetóxi-10-[2-(4-metoximetilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-**  
**4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



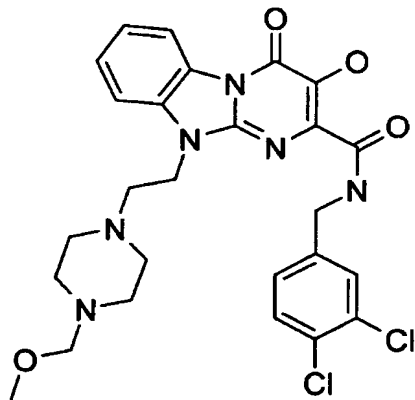
Éster metílico do ácido 3-acetóxi-4-oxo-10-(2-  
 piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-  
 10  $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico (Exemplo 15.3) (97 mg, 0,235  
 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL) e ao qual foi  
 adicionado diisopropiletilamina (95  $\mu$ L, 0,52 mmol), seguido  
 por cloreto de metoxiletíla (20  $\mu$ L, 0,258 mmol). A reação  
 foi agitada em temperatura ambiente por 24 h antes dos  
 15 solventes evaporarem e o resíduo ser purificado por  
 cromatografia em coluna (98:1,5:0,5 de

diclorometano:metanol:amônia aquosa) para produzir o produto desejado (30 mg, 28%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,68 (1H, d, J = 8,4 Hz Ar-CH), 7,54 (1H, dd, J = 8,1, 7,8 Hz, Ar-CH), 7,41 - 7,35 (2H, m, Ar-CH), 4,42 (2H, t, J = 6,3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,60 (2H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3,52-3,45 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3,31 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,83 (2H, t, J = 6,3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,55 - 2,46 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,09 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,06 (3H, s, O=CCH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 458 (M + 1).

**Exemplo 15.9.2: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-[2-(4-metoximetilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico**



15

O produto do Exemplo 15.9.1 foi convertido em 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-[2-(4-metoximetilpiperazin-1-il)-etil]-4-oxo-4,10-

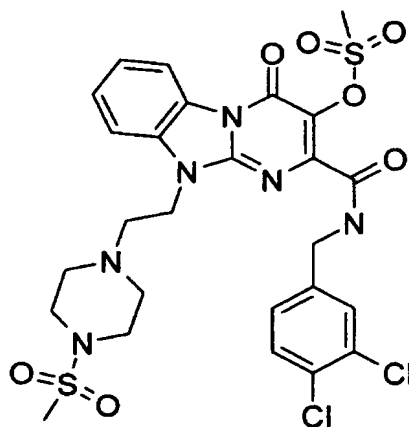
diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico

usando um procedimento adaptado do Exemplo 6.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,70 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,90 (1H, m, NH), 7,52 - 7,19 (6H, m, Ar-CH), 4,63  
 5 (2H, d, J = 6,0 Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,32 (2H, t, J = 6,6 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,85 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3,65 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,50 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,81 (2H, t, J = 6,6 Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,51 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,04 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

MS (ESI $^+$ ) m/z 557 e 559 (M + 1).

10 **Exemplo 15.10: Preparação do éster 2-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)-10-[2-(4-metanossulfonilpiperazin-1-il)-etil]-4,10-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-3-ílico do ácido metanossulfônico**



15 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-10-(2-piperazin-1-iletíl)-4,10-diidrobenczo[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-2-carboxílico (Exemplo 15.5) (75 mg, 0,146

mmol) e trietilamina (60  $\mu$ L, 0,31 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (1 mL) e a isso foi adicionado cloreto de mesila (18  $\mu$ L, 0,31 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, depois do que os  
5 solventes foram concentrados *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (95:4.5:0,5 de diclorometano:metanol:amônia aquosa) para fornecer o produto desejado (65 mg, 76%).

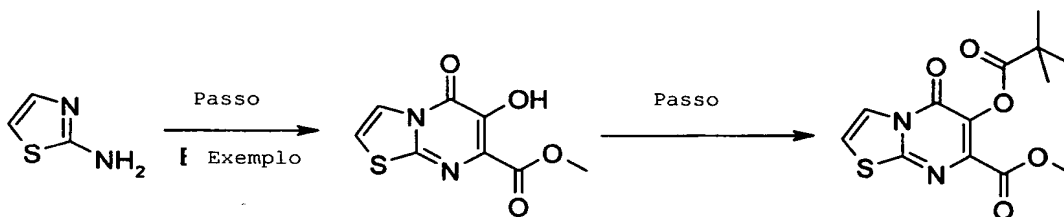
RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, D6 DMSO):  $\delta$  8,48 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,62 (4H, m, Ar-CH), 7,35 (2H, m, Ar-CH), 4,57 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 4,49 (2H, t, J = 6,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,16 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 2,88 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,78 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,55 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2,06 (6H, s, 2 x S-CH<sub>3</sub>).

15 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 671 e 673 (M + 1).

**Exemplo 16: Preparação dos ésteres metílicos do ácido 6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

**Exemplo 16.1: Preparação do éster metílico do ácido 6-(2,2-dimetilpropionilóxi)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

20

**Passo 1:**

O procedimento descrito no Exemplo 5 foi aplicado a 2-aminotiazol para produzir o éster desejado.

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,86 (s, 3H), 7,55 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 10,21 (s, 1H)

**Passo 2:**

O éster acima (620 mg, 2,7 mmol) e trietilamina (2,21 g, 21 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (30 mL). À  
10 solução acima foi adicionado cloreto de pivaloíla (362 mg, 3,0 mmol) gota a gota em temperatura ambiente. Depois do término da adição, a mistura foi agitada por 1 h, a seguir concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando (hexano/acetato e etila 1:1)  
15 para produzir o produto desejado (610 mg, 83%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 7,73 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  333 ( $M^+ \text{Na}^+$ ).

20 **Éster metílico do ácido 6-hidróxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

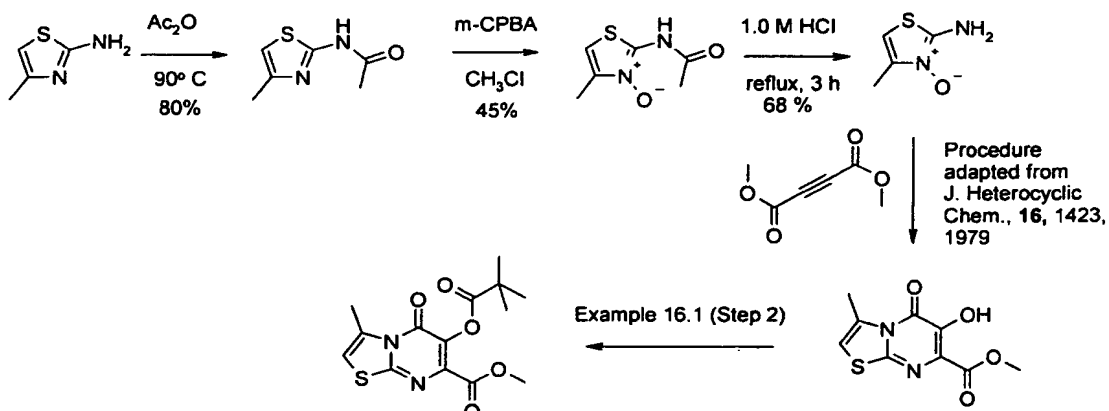


O procedimento descrito no Exemplo 5 foi aplicado ao 2-amino-5-metiltiazol para produzir o éster desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,41 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H),  
 5 3,85 (s, 3H), 7,81 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 10,21 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  263 ( $M + \text{Na}^+$ ).

**Exemplo 16.3: Preparação do éster metílico do ácido 6-hidróxi-3-metil-5-oxo-5H-tiazolô[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



10

Trad. para "reflux" = refluxo

Trad. para "procedure adapted from..." = procedimento adaptado de...

Trad. para "Example" = Exemplo

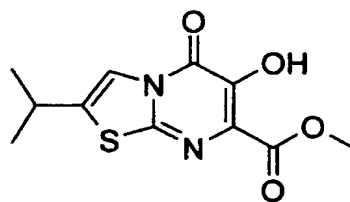
15

Trad. para "step" = passo

Amino-4-metiltiazol foi convertido no N-acetato por tratamento com anidrido acético a 90°C com 80% de rendimento. Este foi oxidado com mCPBA com 45% de rendimento, então foi hidrolisado para produzir o N-óxido de 2-amino-4-metiltiazol, o qual foi submetido às condições descritas em J. Heterocyclic Chem., 1979, **16** para produzir o éster bruto. Este foi acilado usando o procedimento descrito no Exemplo 16.1 (passo 2) para produzir o produto desejado.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (s, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,55 (s, 1H)

**Exemplo 16.4: Preparação do éster metílico do ácido 6-hidróxi-2-isopropil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-α]pirimidino-7-carboxílico**



15

O procedimento descrito no Exemplo 5 foi aplicado em 2-amino-5-isopropiltiazol para produzir o éster desejado.

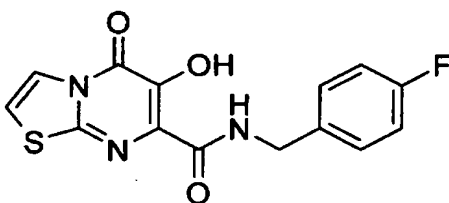
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,12 - 3,23 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H).

20

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 267 (M - 1)

**Exemplo 17: Preparação das benzilamidas do ácido 6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidino-7-carboxílico substituído**

**Exemplo 17.1: Preparação da 4-fluorbenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



Partindo do produto do Exemplo 16.1 e adaptando o procedimento ao do Exemplo 6, 4-fluorbenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico foi obtido.

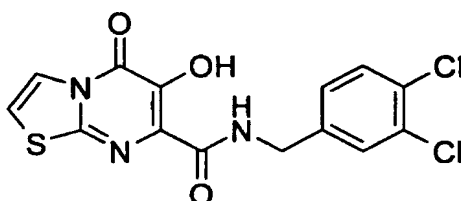
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,35 (1H, s, OH), 9,74 (1H, t, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,97 (1H, d, J = 5,1 Hz, Ar-CH), 7,52 (1H, d, J = 5,1 Hz, Ar-CH), 7,38 (2H, dd, J = 7,8, 8,0 Hz, Ar-CH), 7,58 (2H, dd, J = 7,8, 8,0 Hz, Ar-CH), 4,45 (2H, d, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 318 (M - H).

**Exemplo 17.2: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



Partindo do produto do Exemplo 16.1 e adaptando o procedimento do Exemplo 6, 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidino-7-carboxílico

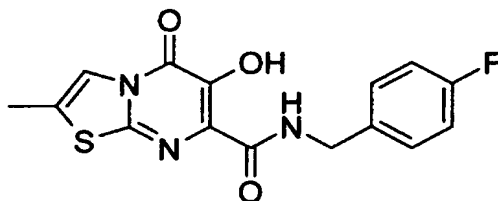


5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,22 (1H, s, OH), 9,79 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,97 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,60 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,60 (1H, s, Ar-CH), 7,52 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz, Ar-CH), 7,34 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,47 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ).

10 MS (ESI $^-$  m/z 368 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$ ).

HPLC<sub>método 7</sub> 99,1%/15,4 min.

**Exemplo 17.3: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



15

Partindo do produto do Exemplo 16.2 e adaptando o procedimento do Exemplo 6, 4-fluorbenzilamida do ácido 6-

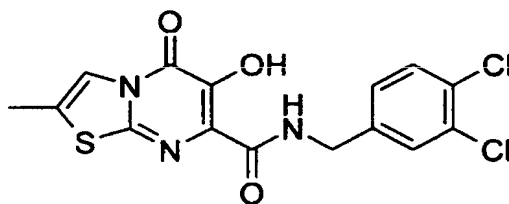
hidróxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico foi obtida.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  2,38 (3H, s, -CHC(S)CH<sub>3</sub>), 4,42 (2H, d, J = 5,7 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,13 (2H, m, ArH), 7,37 (2H, m, ArH), 7,79 (1H, s, -CHC(S)CH<sub>3</sub>), 9,72 (1H, t, J = 6,3 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-).

MS (ESI<sup>-</sup> m/z 332 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 98,4%/10,6 min.

**Exemplo 17.4: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



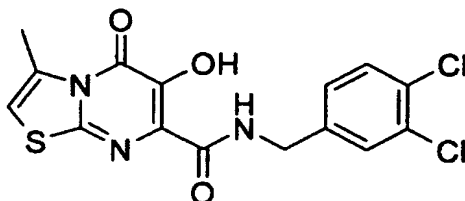
Partindo do produto do Exemplo 16.2 e adaptando o procedimento do Exemplo 6, 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico foi obtido.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,21 (1H, s, OH), 9,76 (1H, t, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,81 (1H, s, Ar-CH), 7,59 (2H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 4,46 (2H, d, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 382 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 99,1%/14,6 min

**Exemplo 17.5: 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



5

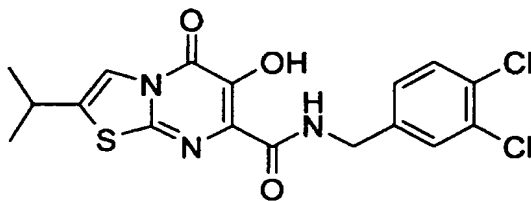
Partindo do produto do Exemplo 16.3 e adaptando o procedimento do Exemplo 6, 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico foi obtida.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,80 (3H, s, -(CH)C(N)CH<sub>3</sub>), 4,57 (2H, d, J = 6,6 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 6,37 (1H, s, -(CH<sub>3</sub>)C=CH-S-), 7,18 (1H, m, ArH), 7,43 (2H, m, ArH), 7,95 (1H, m, -NHCH<sub>2</sub>-).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 332 (M[Cl<sup>35</sup>] - 1).

15 HPLC<sub>método 7</sub> 99,6%/10,6 min.

**Exemplo 17.6: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-isopropil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



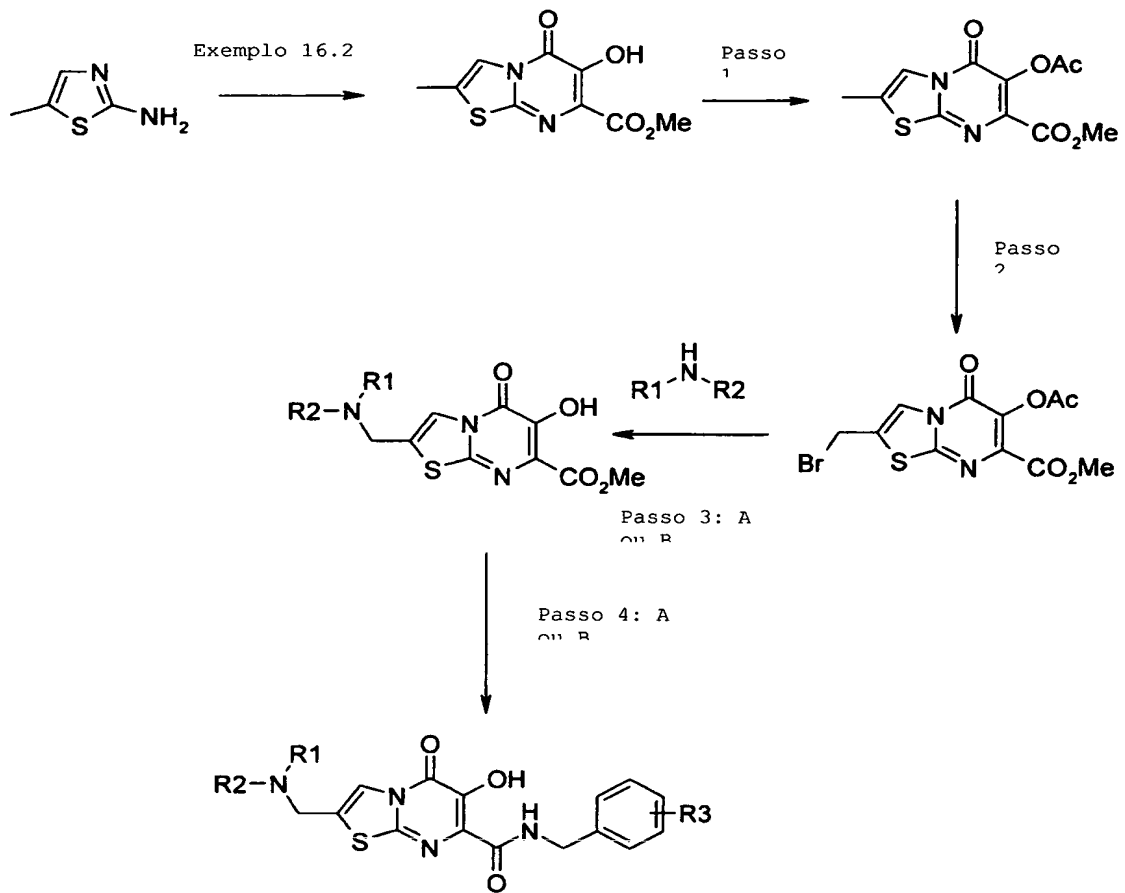
Partindo do produto do Exemplo 16.4 e adaptando o procedimento do Exemplo 6, 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-isopropil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  1,27 (6H, d, 2  $\times$  (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 3,15 (1H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), 4,44 (2H, d, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,31 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz, ArH), 7,58 (2H, m, ArH), 7,74 (1H, d, J = 1,2 Hz, ArH), 9,78 (1H, t, J = 6,0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,22 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 434 (M[Cl<sup>35</sup>]+Na).

HPLC<sub>método 7</sub> 99,0%/15,2 min.

**Exemplo 17.7: Preparação de acilbenzilamidas do ácido 2-aminometil-6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico substituído - Métodos Gerais**

**Passo 1**

Uma solução agitada do produto do Exemplo 16.2 (660 mg, 2,75 mmol) em diclorometano (50 mL) foi esfriado (banho de gelo/água). N,N-dimetilaminopiridina (500 mg, 4,13 mmol)

foi adicionada gota a gota. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 6 h. CCF indicou que o éster inicial foi consumido e a mistura foi lavada duas vezes com ácido clorídrico aquoso (4,0 M), salmoura, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir o

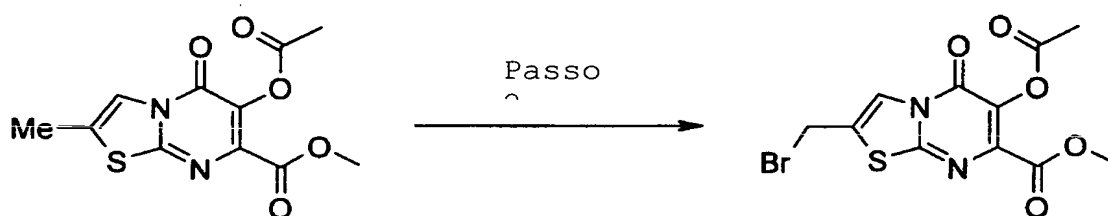
5 composto desejado como um sólido amarelo (70 mg, 90%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,38 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,70 (s, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 305 (M+23)

10

**Passo 2**



O intermediário do passo 1 (6 g, 21 mmol), N-bromosuccinimida (3,02 g) e peróxido e t-butila (1,03 g) em tetracloreto de carbono (400 mL) foram combinados e

15 aquecidos até o refluxo. Depois de 1 h, outra porção de N-bromossuccinimida (1,14 g) foi adicionada. A mistura reacional foi submetida ao refluxo por mais 4 h, a seguir esfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos foram coletado por filtração e a seguir dissolvidos em

20 diclorometano e a solução foi lavada com água, seca e

evaporada até a secura para produzir o produto bruto. Purificação adicional foi recristalização a partir de diclorometano/hexano produziu o composto desejado (3,0 g, 39%) como um sólido branco.

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,02 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 8,33 (t,  $J = 0,8$  Hz, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  383 (M[Br $^{79}$ ]+23), 385 (M[Br $^{81}$ ]+23)

**Passo 3: A**

O produto do **Passo 2** (0,33 mmol) e amina (1 mmol) em  
10 diclorometano (6 mL) foi agitado em temperatura ambiente por 20 h. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com metanol gelado e usado diretamente no próximo passo reacional.

**Passo 3: B**

15 A uma solução agitada do produto do **passo 3: A** (0,83 mmol) em diclorometano (20 mL) amina foi adicionada gota a gota (2,49 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi mantida em temperatura ambiente por 24 h. A mistura foi diluída com diclorometano (20 mL) e extraída com ácido  
20 clorídrico aquoso (1,0 M, 20 mL). A fase aquosa foi ajustada para pH = 10 usando hidróxido de sódio aquoso (1,0 M) e a seguir extraída com diclorometano (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),

filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto foi ainda purificado por recristalização ou por HPLC preparativo.

**Passo 4: A**

O procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado. O  
5 produto foi ainda purificado ou por recristalização ou por HPLC preparativo.

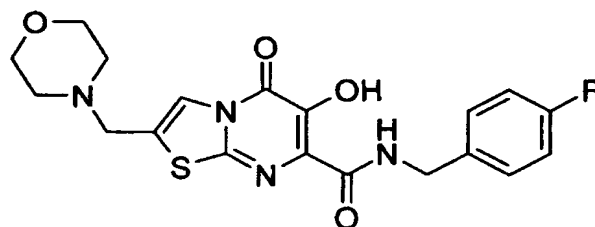
**Passo 4: B**

A uma solução agitada do produto do **Passo 3: B** (0,14  
mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado 1,3 equivalentes de  
10 benzilamina. A mistura resultante foi submetida a refluxo por 24 h e a seguir concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e lavado com hidróxido de sódio aquoso (1,0 M, 10 mL) e à camada orgânica foi adicionado ácido clorídrico aquoso (1,0 M, 15 mL). O  
15 precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água gelada seguido por hexano. O sólido foi seco *in vacuo* para produzir o composto desejado como um sal de cloridrato.

**Exemplo 17.7.1: Preparação de 4-fluorbenzilamida do**  
20 **ácido 6-hidróxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir foi preparado:





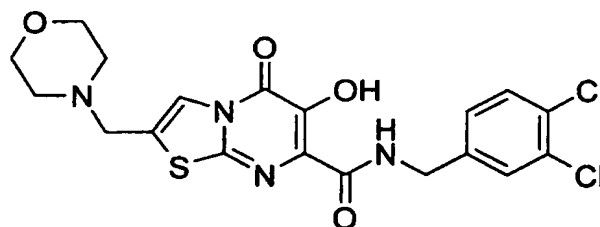
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  2,43 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O),  
 3,56 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,43 (2H, d, J = 6,3 Hz, -NH-  
 CH<sub>2</sub>-), 7,14 (2H, m, ArH), 7,36 (2H, m, ArH), 7,96 (1H, s,  
 5 S-C=CH-N-), 9,74 (1H, bs, O=C-NH-CH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 419 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>método 7</sub>. 96,7%/12,2 min

**Exemplo 17.7.2: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida**  
**do ácido 6-hidróxi-2-morfolin-4-ilmetil-5-oxo-5H-**  
 10 **tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o seguinte composto  
 foi preparado:



(300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  2,49 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,61  
 15 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,49 (2H, d, J = 6,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-),  
 7,36 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz, ArH), 7,62 (2H, m, ArH),

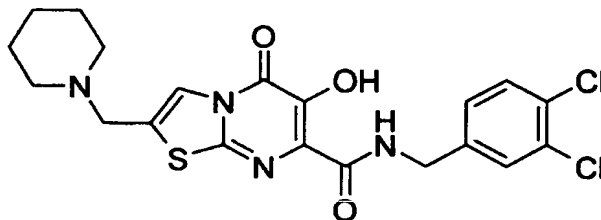
8,03 (1H, s, S-C=CH-N-), 9,82 (1H, bt, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,25 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 467 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 99,1%/13,9 min.

5 **Exemplo 17.7.3: Preparação de 3,4-dicloobenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-2-piperidin-1-ilmetil-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir foi preparado:



10

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11,84 (1H, s, OH), 8,03 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 7,77 (1H, s, Ar-CH), 7,45 (2H, m, Ar-CH), 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 4,58 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,56 (2H, s, NCH<sub>2</sub>[C]), 2,45 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,59-1,45 (6H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

15

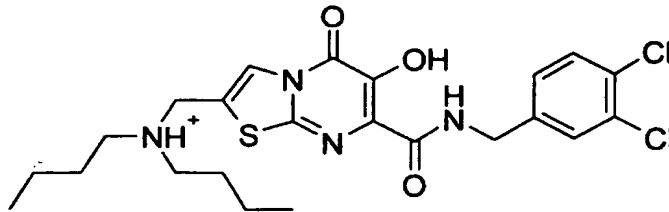
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 465 (M[Cl<sup>35</sup>] - 1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,7%/10,3 min.

**Exemplo 17.7.4: Preparação de cloreto de dibutil-[7-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)-6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidin-2-ilmetil]-amônio**

20

Usando o **Passo 3: B** e o **Passo 4: B** o composto a seguir foi preparado:



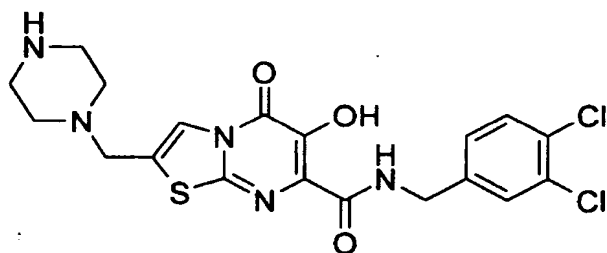
RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,25 (1H, s, OH), 10,79  
 5 (1H, bs,  $\text{N}^+\text{HCl}$ ), 9,80 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,30 (1H, s, Ar-CH), 7,57 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz, Ar-CH), 4,56 (2H, bs,  $\text{NCH}_2[\text{C}]$ ), 4,45 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,01 (4H, m, 2 x  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,66 (4H, m, 2 x  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,31 (4H, m, 2 x  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,89 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz, 2 x  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

10 MS (ESI $^-$ ) m/z 509 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$ ).

HPLC<sub>método 7</sub> 98,5%/11,5 min.

**Exemplo 17.7.5: Preparação de 3,4-dicloroenzamide do ácido 6-hidróxi-5-oxo-2-piperazin-1-ilmetil-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

15 Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir foi preparado:



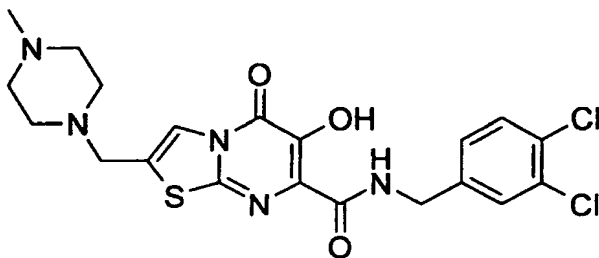
RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  10,94 (1H, s, OH), 7,85 (1H, s, Ar-CH), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 7,55 (1H, s, Ar-CH), 7,30 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 4,47 (2H, d, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 4,32 (2H, s, NCH<sub>2</sub>[C]), 2,89 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,50 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 466 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 96,3%/9,97 min

**Exemplo 17.7.6: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A**, o composto a seguir foi preparado:



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  2,17 (3H, -N-CH<sub>3</sub>), 2,33 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 2,46 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,44 (2H, d, J

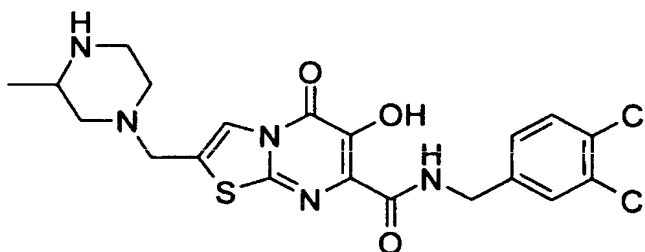
= 6,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,30 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz, ArH), 7,57 (2H, m, ArH), 7,94 (1H, s, S-C=CH-N-), 9,87 (1H, bt, O=C-NH-CH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 482 (M[Cl<sup>35</sup>]+1).

5 HPLC<sub>método 7</sub> 95,9%/10,3 min.

**Exemplo 17.7.7: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-(3-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir  
10 foi preparado:



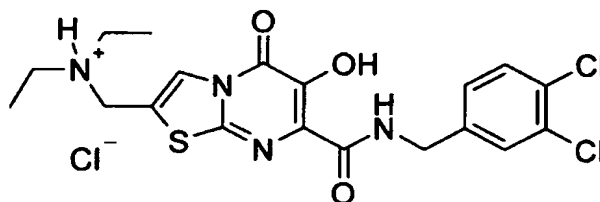
15 RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  7,82 (1H, s, Ar-CH), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 7,54 (1H, s, Ar-CH), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,56 (2H, d, J = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3,69 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 3,67 - 2,83 (5H, m, NCH[CH<sub>3</sub>]CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,14 (1H, t, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1,86 (1H, t, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1,02 (3 H, d, J = 6,3 Hz, CH<sub>3</sub>CH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 480 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 81,4%/10,1 min.

**Exemplo 17.7.8: Preparação de cloridrato de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 2-dietilaminometil-6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: B** e o **Passo 4: B** o composto a seguir  
5 foi preparado:

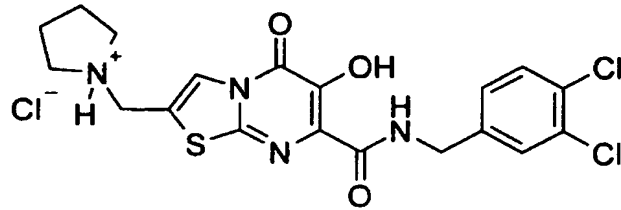


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,25 (1H, s, OH), 11,09  
(1H, bs,  $\text{NH}^+\text{Et}_2$ ), 9,81 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,32 (1H,  
s, Ar-CH), 7,59 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,56 (1H, s,  
10 Ar-CH), 7,32 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,54 (2H, s,  
 $\text{CH}_2\text{NH}^+$ ), 4,46 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,06 (4H, m, 2 x  
 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,26 (6H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  453 ( $[\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1]$ ).

HPLC<sub>método 7</sub> 98,5%/10,2 min

15 **Exemplo 17.7.9: Preparação de cloridrato de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-2-pirrolidin-1-ilmetil-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



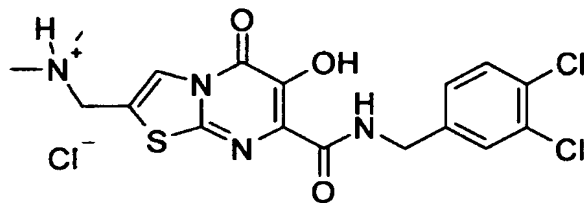
RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,26 (1H, s, OH), 11,01 (1H, bs,  $\text{NH}^+$ ), 9,80 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 8,26 (1H, s, Ar-CH), 7,58 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz, Ar-CH), 7,57 (1H, s, Ar-CH), 7,31 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 4,57 (2H, bs,  $\text{CH}_2\text{NH}^+$ ), 4,45 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,47 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,10 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,04 - 1,85 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI $^-$ ) m/z 451 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$ ).

HPLC<sub>método 7</sub> 99,4%/10,1 min.

10 **Exemplo 17.7.10: Preparação de cloridrato de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 2-dimetilaminometil-6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: B** e o **Passo 4: B** o composto a seguir foi preparado:



15

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,26 (1H, s, OH), 11,18 (1H, bs,  $\text{NH}^+$ ), 9,81 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 8,25 (1H, s, Ar-CH), 7,60 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, Ar-CH), 7,58

(1H, s, Ar-CH), 7,33 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,51  
 (2H, bs, CH<sub>2</sub>NH<sup>+</sup>), 4,48 (2H, d, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2,75  
 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>).

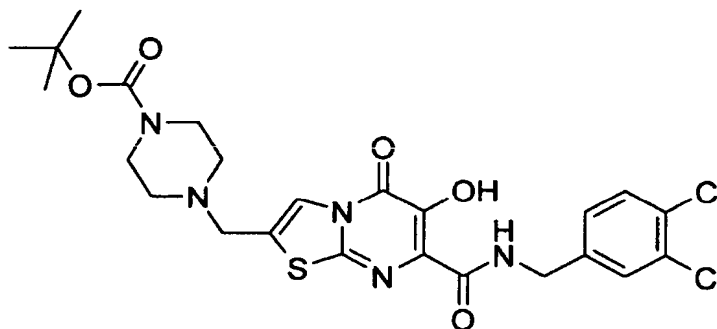
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 427 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

5 HPLC<sub>método 7</sub> 98,0%/9,9 min.

**Exemplo 17.7.11: Preparação de éster terc-butílico do ácido 4-[7-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)-6-hidróxi-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidin-2-ilmetil]-piperazino-1-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir

10 foi preparado:



15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,24 (1H, s, OH), 9,80  
 (1H, m, CH<sub>2</sub>NH), 8,00 (1H, s, Ar-CH), 7,61 (1H, d, J = 8,4  
 Hz, Ar-CH), 7,59 (1H, s, Ar-CH), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz,  
 Ar-CH), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3,71 (2H, s,  
 CH<sub>2</sub>N), 3,33 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,41 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,40  
 (9H, s, C[CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>).

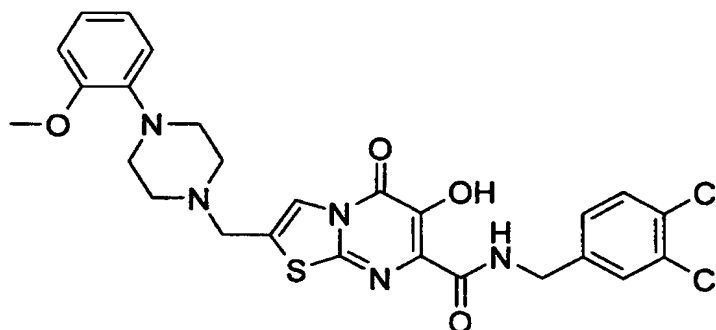
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 566 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 98,3%/11,4 min.



**Exemplo 17.7.12: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-ilmetil]-5-oxo-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir  
5 foi preparado:



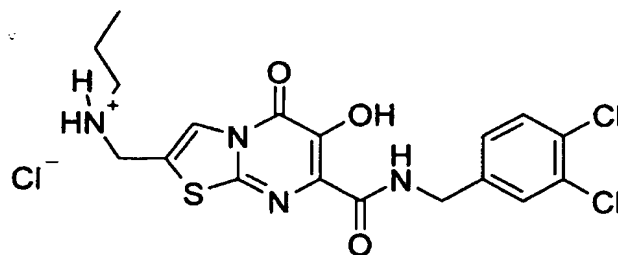
(300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  2,61 (4H, bs, 2X-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-),  
2,96 (4H, bs, 2x-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-), 3,60 (2H, s, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-),  
3,75 (3 H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4,45 (2H, dd, J = 6,6 Hz, -  
10 (O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 6,90 (4H, m, ArH), 7,26 (1H, dd, J = 1,5, 9,1  
Hz, ArH), 7,53 (3H, m, ArH), 12,1 (1H, bs, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 572 (M[C1<sup>35</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,0%/11,2 min.

**Exemplo 17.7.13: Preparação de cloridrato de 3,4-**  
15 **diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-2-**  
**propilaminometil-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: B** e o **Passo 4: B** o composto a seguir  
foi preparado:



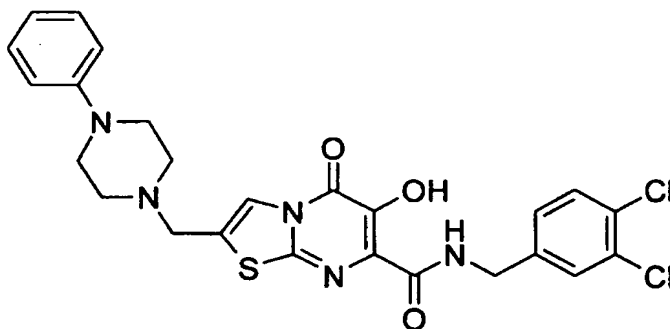
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  0,91 (3H, t,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 1,65 (2H, q,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 2,87 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 4,37 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2-$ ), 4,47 (2H, dd,  $J = 6,6$  Hz,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 7,33 (1H, dd,  $J = 2,1, 8,4$  Hz, ArH), 7,59 (2H, m, ArH), 8,23 (1H, s, ArH), 9,36 (1H, bs,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 9,79 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, ArH), 12,3 (1H, bs, OH).

MS (ESI $^-$ ) m/z 439 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$ )

10 HPLC<sub>método 7</sub> 96,0%/10,2 min.

**Exemplo 17.7.14: 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-5-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-5H-tiazolo[3,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

15 Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir foi preparado:



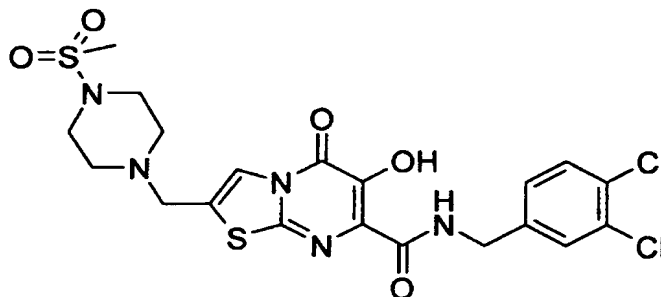
RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, D6-DMSO) δ 2,62 (4H, bs, PhNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,14 (4H, bs, PhNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,74 (2H, s, PhNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 6,77 (2H, t, J = 1,5 Hz, ArH), 6,93 (2H, d, J = 8,1 Hz, ArH), 7,20 (2H, t, J = 7,5 Hz, ArH), 7,32 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz, ArH), 7,60 (2H, m, ArH), 8,0 (1H, s, ArH) 9,88 (1H, t, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 542 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

10 HPLC<sub>método 7</sub> 75,0%/11,4 min.

**Exemplo 17.7.15: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-2-(4-metanossulfonilpiperazin-1-ilmetil)-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidino-7-carboxílico**

Usando o **Passo 3: A** e o **Passo 4: A** o composto a seguir  
15 foi preparado:



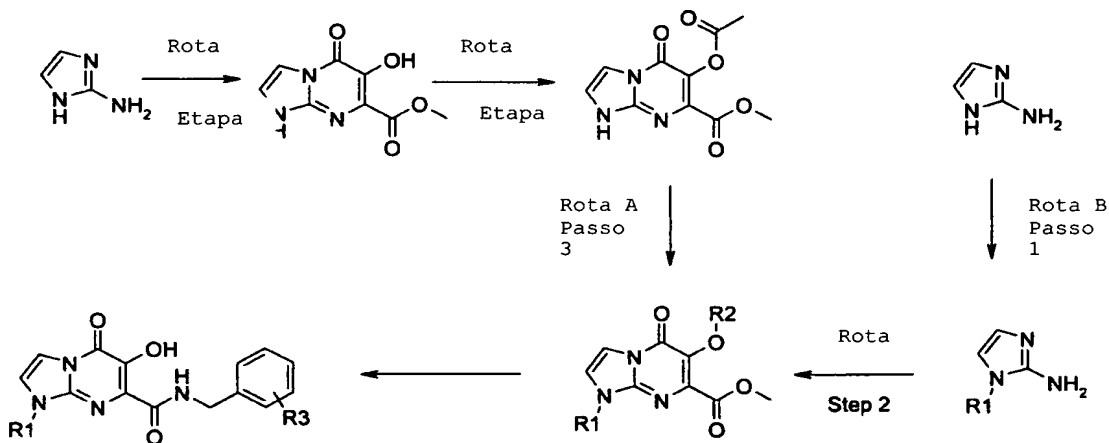
RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  2,54 (4H, bs, (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 2,88 (3H, bs, (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,14 (4H, bs, (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,65 (2H, s, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-), 4,43 (2H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,25 (1H, bs, ArH), 7,51 (2H, bs, ArH), 7,71 (1H, bs, AxK).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 544 (M[C<sup>135</sup>]-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 92,0%/10,9 min.

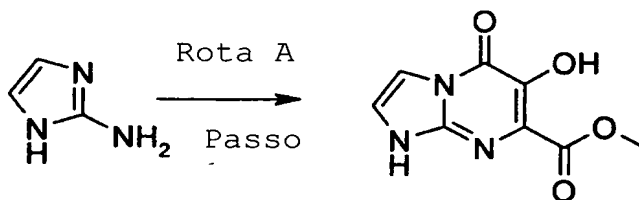
**Exemplo 18: Preparação de benzilamidas do ácido 6-hidróxi-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2-a]pirimidino-7-carboxílico substituídas**

### Exemplo 18.1 Métodos Gerais



**Exemplo 18.1.1: Rota A**

**Exemplo 18.1.1.1: Preparação do éster metílico do ácido 6-hidróxi-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2-a]pirimidino-7-carboxílico (Passo 1)**



5

Monossulfato de 2-aminoimidazol (7,4 g, 56 mmol) foi suspenso em metanol anidro (20 mL) e esfriado até  $-78^{\circ}\text{C}$ . A essa mistura foi lentamente adicionada uma solução de metóxido de sódio (3,0 g, 56 mmol) em metanol anidro (20 mL). Depois de completada a adição, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e mantida em temperatura ambiente por 4 h. O sólido foi coletado por filtração e lavado com metanol anidro e as lavagens foram combinadas e concentradas até a secura *in vacuo* para produzir 2-aminoimidazol (4,1 g, 90% de rendimento).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta$  4,95 - 5,30 (brs, 2H), 6,40 (s, 2H).

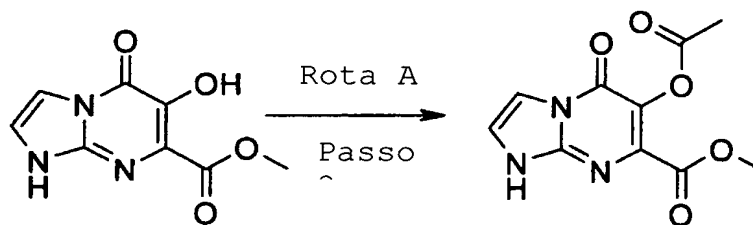
Diacetoxifumarato de dimetila (3,2 g, 12 mmol), 2-aminoimideazol (1,03 g, 12 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (395 mg, 2,0 mmol) foram misturados em um frasco de 25 mL e imersos em um banho de óleo pré-aquecido

20

(120°C). Depois de 6 h, a mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e acetato de etila (10 mL) e metanol (0,6 mL) foram adicionados ao resíduo e a mistura foi submetida ao ultra-som por 2 min. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com acetato de etila gelado (1 mL) e seco com bomba para produzir o óleo bruto. A recristalização a partir de metanol produziu o éster metílico do ácido 6-hidróxi-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico (1,03 g, 41%).

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,85 (s, 3H), 7,56 - 7,64 (m, 2H), 9,00 - 9,40 (brs, 1H), 12,30-12,70 (brs, 1H).

**Exemplo 18.1.1.2: Preparação de éster metílico do ácido 6-acetóxi-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico (Passo 2):**



15

O produto do Exemplo 18.1.1.1 (300 mg, 1,43 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (262 mg, 2,15 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (20 mL) e a seguir esfriados até 5°C. A essa mistura agitada foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de acetila (112 mg, 1,43 mmol) em

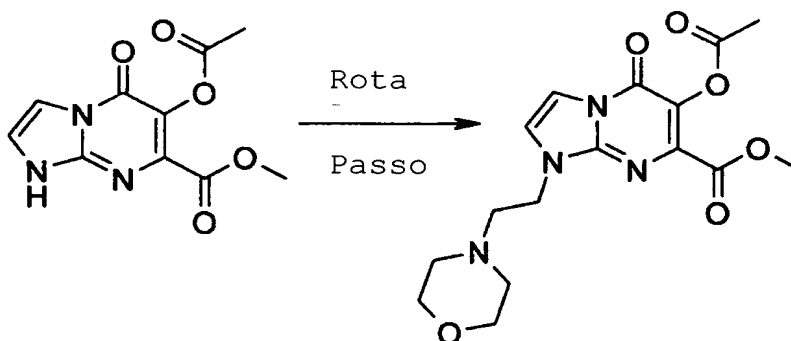
20

diclorometano (5 mL). Depois de ser mantida nesta temperatura por 30 min, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por mais 12 h.

O solvente foi removido sob pressão reduzida e o  
 5 resíduo resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel usando diclorometano/metanol (20:1) como eluente. O éster metílico do ácido 6-acetóxi-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2-a]pirimidino-7-carboxílico (195 mg, 54,2%) foi obtido como um sólido amarelo.

10 RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 2,26 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,72 (d, J = 2,6Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,6Hz, 1H), 13,20-13,26 (brs, 1H).

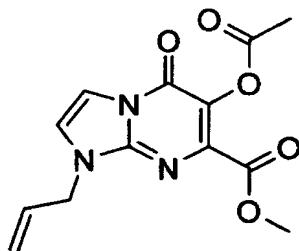
**Exemplo 18.1.1.3: Preparação do éster metílico do ácido 6-acetóxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-5-oxo-1,5-**  
 15 **diidroimidazo[1,2-α]pirimidino-7-carboxílico (Passo 3)**



O produto do Exemplo 18.1.1.2 (30 mg, 0,12 mmol) e 18-coroa-6 (3 mg, 10% p/p) foram misturados com acetonitrila (5 mL) em temperatura ambiente. A essa solução agitada foi

adicionado carbonato e potássio anidro (83 mg, 0,60 mmol) e cloridrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (25 mg, 0,132 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h e a seguir esfriada até a temperatura ambiente. A reação foi concentrada até quase a secura *in vacuo* e acetato e etila (15 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com água (2 x 10 mL). A camada orgânica foi separada, seca e concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando diclorometano/metanol (20:1) como eluente. O éster metílico do ácido 6-acetóxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico (15 mg, 34%) foi obtido como um sólido branco.

**Exemplo 18.1.1.4: Preparação do éster metílico do ácido 6-acetóxi-1-alil-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



O procedimento descrito no Exemplo 18.1.1.3 foi adaptado, exceto por hidreto de sódio (1,1 eq) ser adicionado à mistura reacional em temperatura ambiente 30

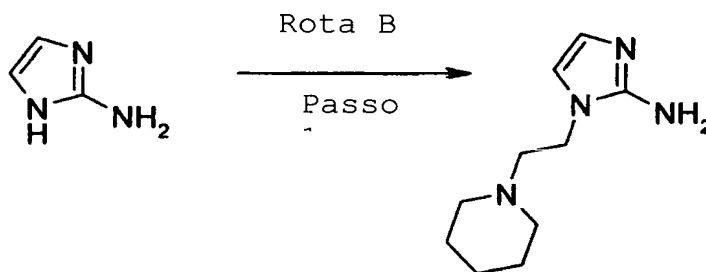


min antes da adição de brometo de alila (1,1 eq) e aquecendo a mistura reacional até 70°C.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (1H, d, J = 2,7 Hz, Ar-CH), 7,10 (1H, d, J = 2,7 Hz, Ar-CH), 5,98 (1H, ddt, j = 17,1, 10,5, 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5,39 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>), 4,78 (2H, dt, J = 5,7, 1,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3,95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2,37 (3H, s, C[=O]CH<sub>3</sub>).

### Exemplo 18.1.2: Rota B

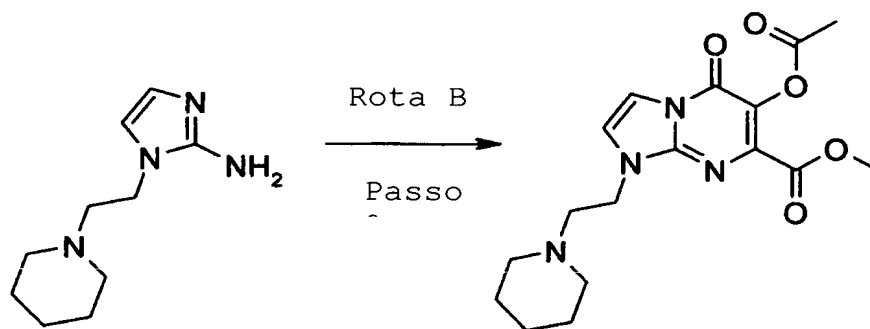
10 **Exemplo 18.1.2.1: Preparação de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-ilamina (Passo 1)**



Monossulfato de 2-aminoimidazol (500 mg, 1,89 mmol) e carbonato de potássio (580 mg, 4,16 mmol) foram suspensos em DMF (2 mL) e monoclоридrato de cloroetilpiperidina (766 mg, 4,16 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida a 100°C por 2,5 horas antes de ser esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (95:4,5:0,5 de diclorometano:metanol:amônia aquosa) e o produto foi isolado como um óleo marrom (83 mg, 11%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  6,59 (1H, s, Ar-CH), 6,45 (1H, s, Ar-CH), 5,41 (2H, bs,  $\text{NH}_2$ ), 3,80 (2H, t,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,59 (2H, t,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,46 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,57 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,45 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**Exemplo 18.1.2.2: Preparação do éster metílico do ácido 6-acetóxi-5-oxo-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1,5-diidroimidazo[1,2-a]pirimidino-7-carboxílico (Passo 2)**

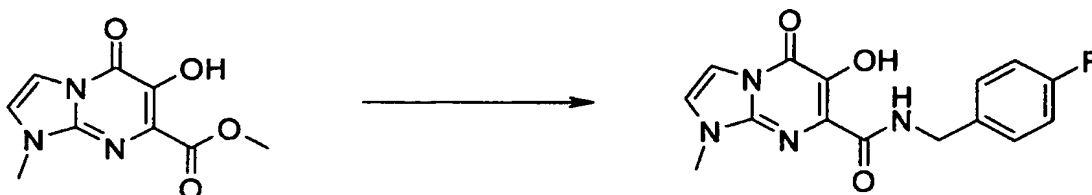


10 O procedimento descrito no Exemplo 4 foi adaptado para produzir éster metílico do ácido 6-acetóxi-5-oxo-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1,5-diidroimidazo[1,2-a]pirimidino-7-carboxílico.

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  7,60 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz, Ar-CH), 7,42 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz, Ar-CH), 4,33 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,95 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2,76 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,54 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2,37 (3H, s,  $\text{O}=\text{CCH}_3$ ), 1,63 - 1,43 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

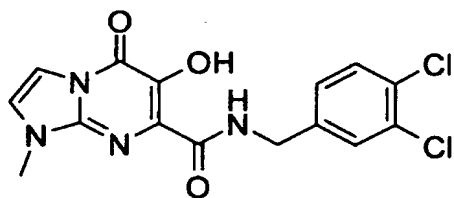
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  363 ( $M + 1$ ).

**Exemplo 18.2: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 6-hidróxi-1-metil-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



5 Partindo de iodometano e adaptando o procedimento descrito no Exemplo 18.1.2 produziu-se éster metílico do ácido 6-hidróxi-1-metil-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico. Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6 produziu-se 4-fluorbenzilamida do  
10 ácido 6-hidróxi-1-metil-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico.

**Exemplo 18.3: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-1-metil-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



15

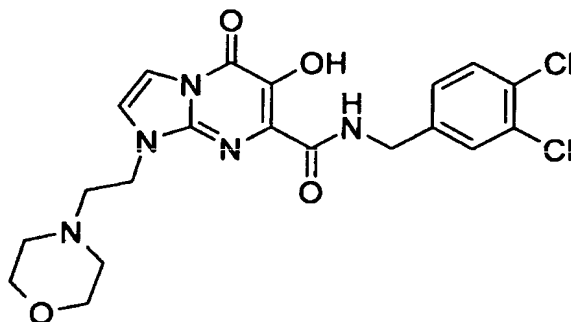
O procedimento descrito no Exemplo 18.2 foi adaptado para produzir 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-1-

metil-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico.

(300 MHz, DMSO)  $\delta$  3,67 (3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 4,50 (2H, d, J = 6,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,32 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz, - (CH<sub>3</sub>)N-CH-CH-N-), 7,58 (4H, m, ArH), 9,56 (1H, t, J = 6,3 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 365 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

**Exemplo 18.4: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 6-hidróxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



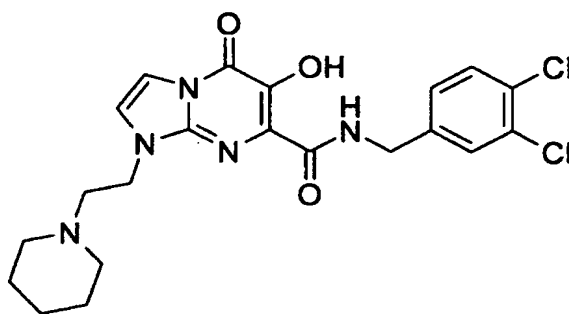
Usando o produto do Exemplo 18.1.1.3 e pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6, 6-hidróxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico foi preparado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  9,57 (1H, t, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz, Ar-CH), 7,60 (3H, m, Ar-CH), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 4,53 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,26 (2H, t, J = 5,4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,43 (4H, t,

$J = 4,8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ),  $2,68$  (2H, t,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  
 $2,45$  (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  464 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$ ).

**Exemplo 18.5: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
 5 **ácido 6-hidróxi-5-oxo-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1,5-**  
**diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**

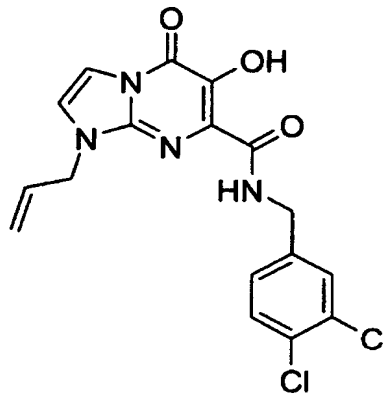


O procedimento do Exemplo 6 foi adaptado ao produto do  
 Exemplo 18.1.2.2 para produzir 3,4-diclorobenzilamida do  
 10 ácido 6-hidróxi-5-oxo-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1,5-  
 diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11,43 (1H, s, OH), 9,55  
 (1H, bs, NH), 7,64-7,59 (4H, m, Ar-CH), 7,32 (1H, d,  $J =$   
 $8,1$  Hz, Ar-CH), 4,51 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,23 (2H,  
 15 t,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,62 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz,  
 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,41-2,38 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1,23 (6H, m,  
 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  464 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}] + 1$ ).

**Exemplo 18.6: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 1-alil-6-hidróxi-5-oxo-1,5-diidroimidazo[1,2- $\alpha$ ]pirimidino-7-carboxílico**



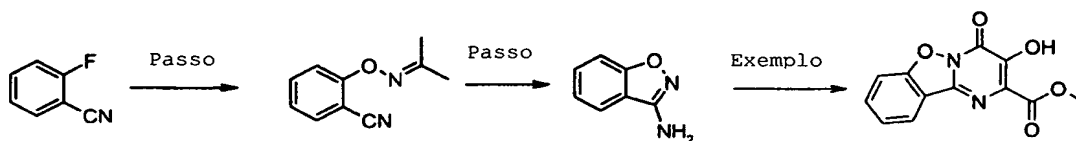
5 O produto descrito no Exemplo 6 foi aplicado ao produto do Exemplo 18.1.1.4 para produzir o produto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  9,57 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>),  
 7,66-7,57 (4H, m, Ar-CH), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH),  
 10 6,10-5,97 (1H, m, CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 5,27 (1H, m, CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 5,23  
 (1H, m, CH<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>), 4,77 (2H, d, J = 5,4 Hz, CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 4,51  
 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 393 (M[Cl<sup>35</sup>]+1).

**Exemplo 19: Preparação de benzilamidas do ácido 2-**  
 15 **hidróxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**

**Exemplo 19.1: Preparação de éster metílico do ácido 2-**  
**hidróxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**

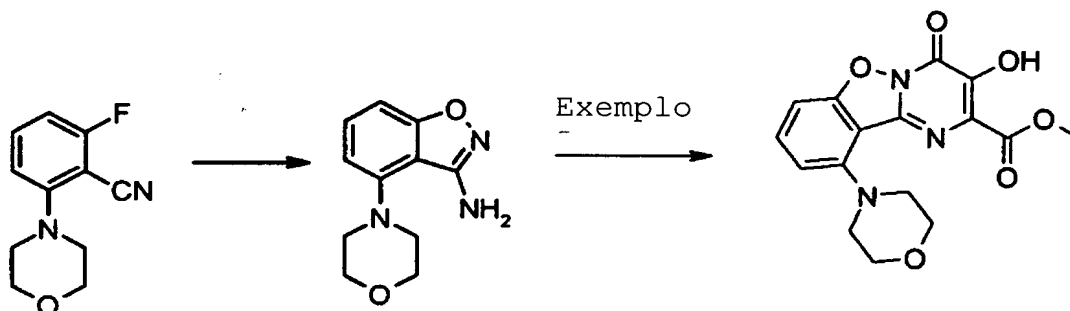


Para o Passo 1 e o Passo 2, o procedimento descrito em J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 1293 foi adaptado para produzir 3-aminobenzisoxazol. O procedimento descrito no Exemplo 5 foi adaptado para produzir o éster desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  3,90 (s, 3H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 8,12 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  283 (M + Na).

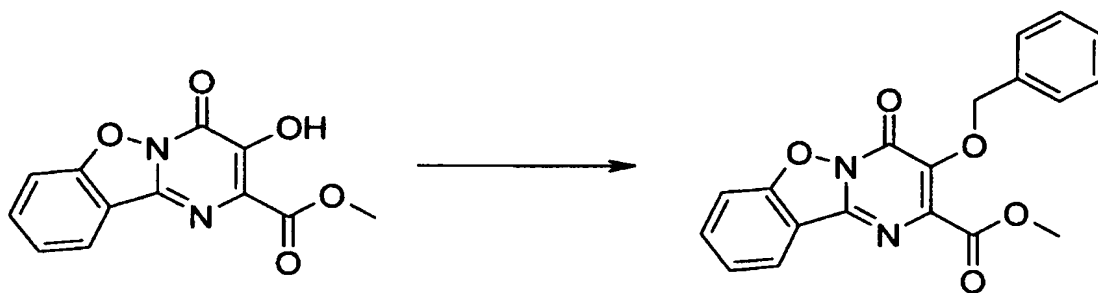
**Exemplo 19.2: Éster metílico do ácido 2-hidróxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**



Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 19.1 e usando 2-flúor-6-morfolin-4-ilbenzonitrila como material de partida o éster desejado foi preparado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  3,24-3,45 (4H), 3,85 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 10,78 (s, 1H).

5 **Exemplo 19.3: Preparação do éster metílico do ácido 2-benzilóxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**

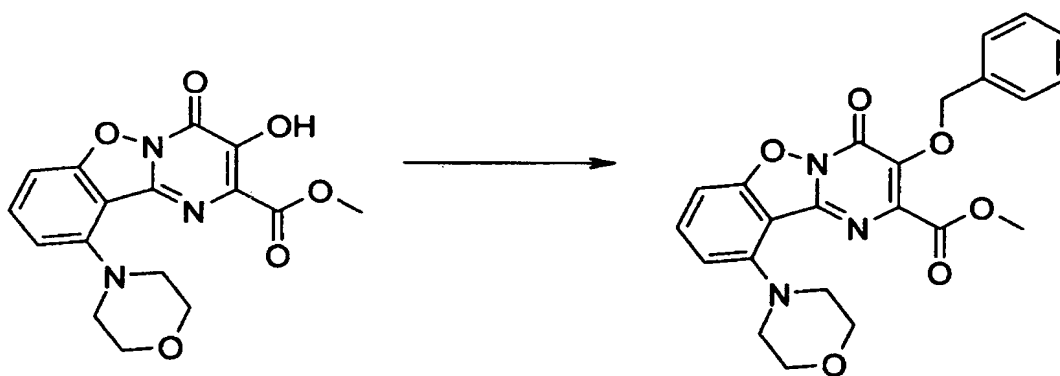


Uma solução do produto do Exemplo 19.1 (50 mg, 0,19 mmol) e álcool benzílico (46 mg, 0,42 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi esfriada (banho de gelo/água). A essa solução foi adicionado trifetilfosfina (111 mg, 0,423 mmol) e azodicarboxilato de diisopropila (85 mg, 0,42 mmol). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e, depois de 2 h, os voláteis foram concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano:acetato de etila 1:1) para produzir o composto desejado (53 mg, 79%) como um sólido branco.



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}^6$ )  $\delta$  3,82 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,31-7,52 (m, 5H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,93 (d,  $J = 3,2$  Hz, 2H), 8,18 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H)

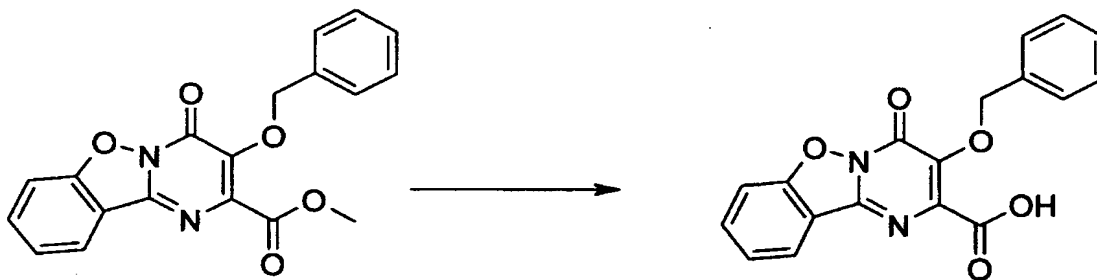
**Exemplo 19.4: Preparação do éster metílico do ácido 2-benzilóxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**



O procedimento descrito no Exemplo 8.1 foi adaptado, onde a reação foi efetuada a  $70^\circ\text{C}$  usando DMF como o solvente, para fornecer o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}^6$ )  $\delta$  3,33-3,40 (m, 4H), 3,77-3,86 (m, 7H), 5,21 (s, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,29-7,50 (m, 6H), 7,75 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

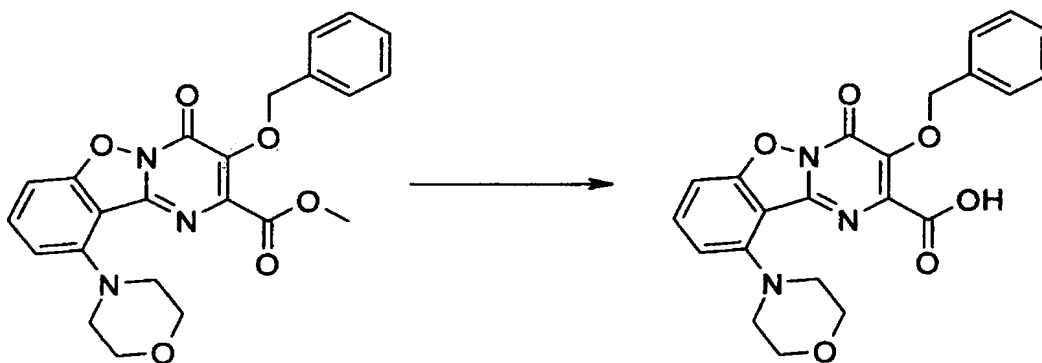
**Exemplo 19.5: Preparação do ácido 2-benzilóxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**



Usando o produto do Exemplo 19.3 e adaptando o procedimento descrito no Exemplo 8.2 o composto desejado foi obtido.

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$  5,21 (s, 2H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,50 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,56 - 7,69 (m, 1H), 7,93 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 8,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 13,78-13,98 (brs, 1H).

10 **Exemplo 19,6: Preparação do ácido 2-benzilóxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**

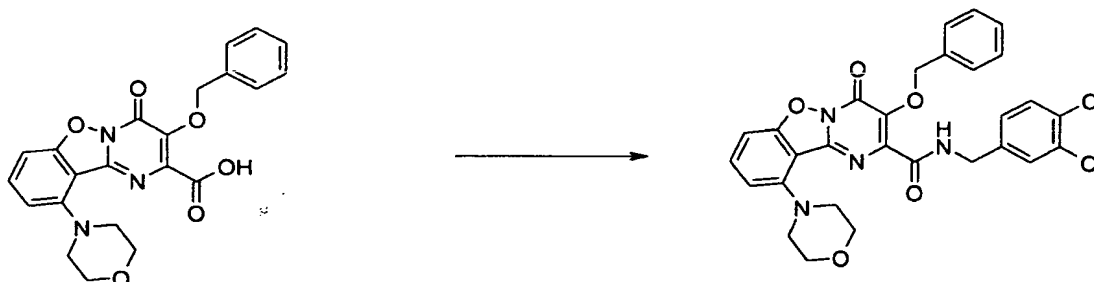


Usando o produto do Exemplo 19.4 e adaptando o procedimento descrito no Exemplo 8.2 o composto desejado foi obtido.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,34-3,41 (m, 4H), 3,78-3,86 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 7,75 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 13,58-13,79 (brs, 1H).

MS (ESI $^-$ ) m/z 420 (M-1).

**Exemplo 19.7: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 2-benzilóxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**

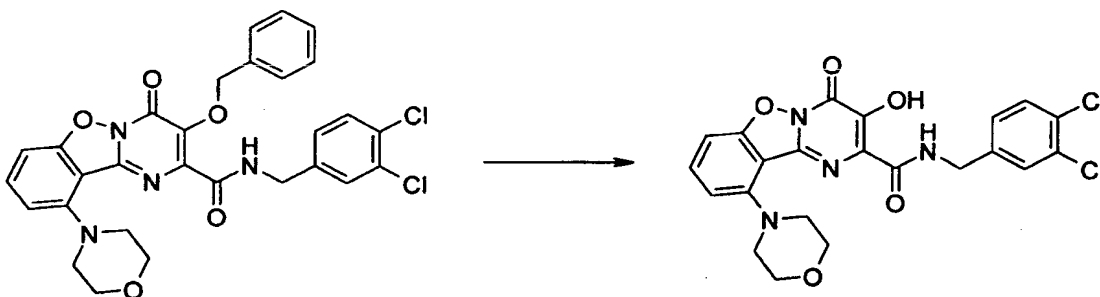


$N,N'$ -dicicloexilcarbodiimida (110 mg, 0,522 mmol) foi adicionado a uma solução agitada do produto do Exemplo 19.6 (200 mg, 0,475 mmol) em diclorometano (100 mL). Depois de 30 min,  $N,N$ -dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmol), 3,4-diclorobenzilamina (92 mg, 0,52 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,52 mmol) foram adicionados sucessivamente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e acumulada em água e

extração produziram o produto bruto foi posteriormente purificado por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 4:1) como eluente para produzir o produto desejado (120 mg, 44%) como um sólido amarelo.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,37-3,45 (m, 4H), 3,85-3,95 (m, 4H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,37-7,49 (m, 4H), 7,55-7,71 (m, 2H).

**Exemplo 19.8: Preparação de 3,4-dicloobenzilamida do**  
 10 **ácido 2-hidróxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-**  
**diazafluoreno-3-carboxílico**



Cloreto férrico (10 mg, 0,062 mmol) foi adicionado a uma solução do produto do Exemplo 19.7 (12 mg, 0,021 mmol) em diclorometano (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h, a seguir ácido clorídrico aquoso (1,0 M) foi adicionado em gotas até a solução ficar límpida. Os produtos foram extraído com acetato de etila e a fase orgânica foi seca e concentrada *in vacuo*. O resíduo

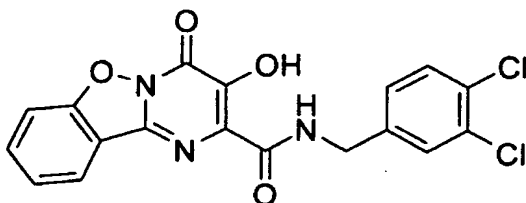
15

foi recristalizado a partir de um solvente misturado (hexano/acetato de etila 10/1) para produzir o composto desejado (8 mg, 80%) como um sólido cinza.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,28 (1H, s, OH), 8,62  
 5 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 7,28 (3H, m, Ar-CH), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,30 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,62 (2H, d, J = 6,6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,77 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2,49 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 487 (M[Cl<sup>35</sup>]-1).

10 **Exemplo 19.9: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 2-hidróxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-carboxílico**



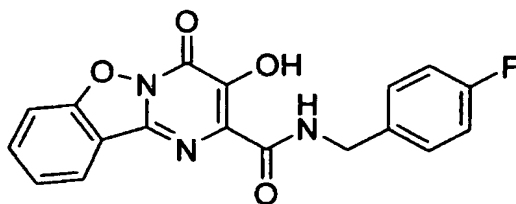
Usando o produto do Exemplo 19.5 e adaptando os  
 15 procedimentos descritos no Exemplo 19.7 e no Exemplo 19.8 produziu-se o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  4,55 (2H, d, J = 6,0 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz, ArH), 7,61 (3H, m, ArH), 7,87 (2H, m, ArH), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz, ArH),  
 20 9,77 (1H, t, J = 6,0 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,79 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 404 (M[Cl<sup>35</sup>]+1).

HPLC<sub>método 7</sub> 96,2%/19,0 min

**Exemplo 19.10: Preparação de 4-fluorbenzilamida do**  
**ácido 2-hidróxi-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-diazafluoreno-3-**  
 5 **carboxílico**



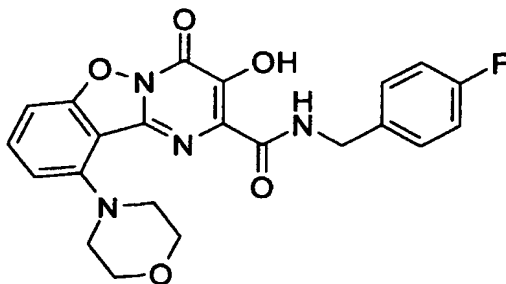
Usando o produto do Exemplo 19.5 e adaptando os  
 procedimento descritos no Exemplo 19.7 e no Exemplo 19.8  
 produziu-se o composto desejado.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,54 (2H, d, J = 6,9 Hz, -  
 NH-CH<sub>2</sub>-), 7,17 (2H, t, J = 9,0, 2,4 Hz, ArH), 7,42 (2H, m,  
 ArH), 7,60 (1H, m, ArH), 7,87 (1H, m, ArH), 8,06 (1H, d, J  
 = 8,1 Hz, ArH), 9,72 (1H, t, J = 6,6 Hz O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,93  
 (1H, s, OH).

15 MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 352 (M-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 93,1%/12,5 min.

**Exemplo 19.11: Preparação de 4-fluorbenzilamida do**  
**ácido 2-hidróxi-5-morfolin-4-il-1-oxo-1H-9-oxa-4,9a-**  
**diazafluoreno-3-carboxílico**



Usando o produto do Exemplo 19.6 e adaptando os procedimentos descritos no Exemplo 19.7 e no Exemplo 19.8 produziu-se o composto desejado.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,29 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O),  
 3,71 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,60 (2H, dd, J = 6,0 Hz, -NH-  
 CH<sub>2</sub>-), 6,94 (1H, dd, J = 7,8 Hz, ArH), 7,21 (2H, t, J = 8,2  
 Hz, ArH), 7,29 (1H, dd, J = 8,4 Hz, ArH), 7,45 (2H, m, ArH),  
 7,70 (1H, dd, J = 8,4 Hz, ArH), 8,43 (1H, t, O=C-NH-CH<sub>2</sub>),  
 10 12,42 (1H, s, OH).

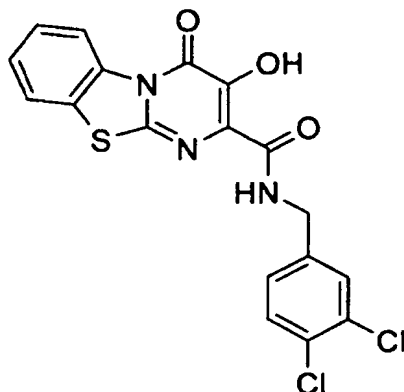
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 437 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 91,0%/15,7 min

**Exemplo 20: Preparação de benzilamidas do ácido 3-  
 hidróxi-4-oxo-4H-9-tia-1,4a-diazafluoreno-2-carboxílico**  
 15 **substituído**

Pela adaptação dos procedimento descritos no Exemplo 4 e no Exemplo 6, os compostos a seguir foram preparados:

**Exemplo 20.1: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do  
 ácido 3-hidróxi-4-oxo-4H-9-tia-1,4α-diazafluoreno-2-  
 20 carboxílico**

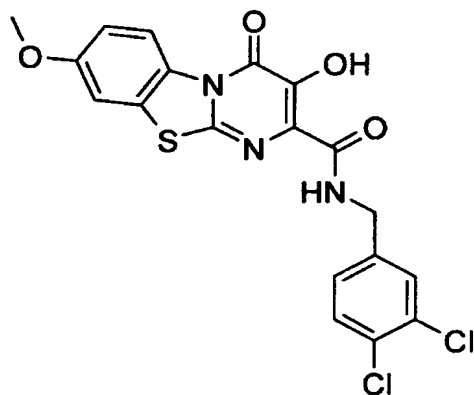


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  12,35 (1H, s, OH), 9,82 (1H, t, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8,90 (1H, m, Ar-CH), 8,01 (1H, m, Ar-CH), 7,63-7,56 (4H, m, Ar-CH), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 4,48 (2H, d, J = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>NH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 418 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 91 %/18,8 min.

**Exemplo 20.2: Preparação de 3,4-dicloobenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-metóxi-4-oxo-4H-9-tia-1,4 $\alpha$ -diazafluoreno-2-carboxílico**



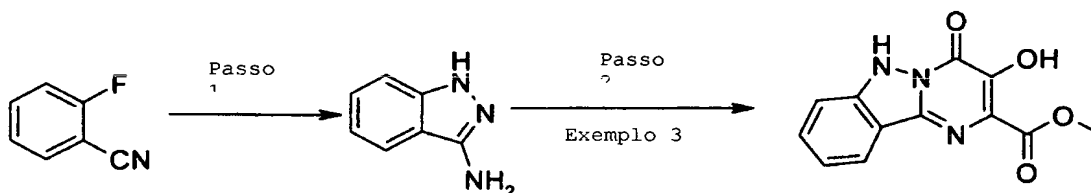


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  12,30 (1H, s, OH), 9,75 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 8,77 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz, Ar-CH), 7,63-7,59 (3H, m, Ar-C), 7,33 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, Ar-C), 7,13 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz, Ar-CH), 4,46 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,83 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

HPLC<sub>Método 7</sub> 95,3%/19,1 min.

**Exemplo 21: Preparação do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico substituído**

**Exemplo 21.1: Preparação do éster metílico do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**



**Passo 1:**

2-fluorbenzonitrila (605 mg, 5 mmol) e hidrato de hidrazina aquosa 85% (352 mg, 6 mmol) foram misturados com 1-butanol (3 mL). A mistura foi aquecida sob refluxo com agitação por 5 h, a seguir esfriada até a temperatura ambiente. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com diclorometano e a massa filtrada foi seca a vácuo para produzir o 3-aminobenzipirazol (293 mg, 44%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  5,26-5,36 (brs, 2H), 6,84-6,93 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,67 (dt,  $J = 8,1, 0,9$  Hz, 1H), 11,33 (s, 1H).

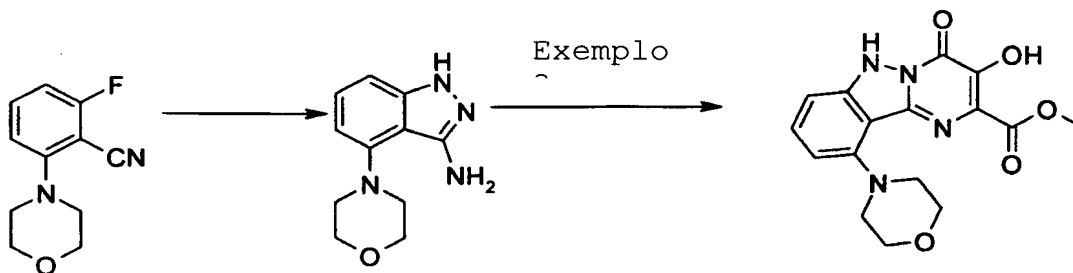
**Passo 2:**

5 O procedimento descrito no Exemplo 3 foi adaptado ao produto do Passo 1 para produzir o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  3,91 (s, 3H), 7,33 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,48 (dt,  $J = 8,0, 0,8$  Hz, 1H), 7,70 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 10,25 (s, 1H), 13,10 - 13,80 (brs, 1H).

MS (ESI $^-$ ) m/z 258 (M-1).

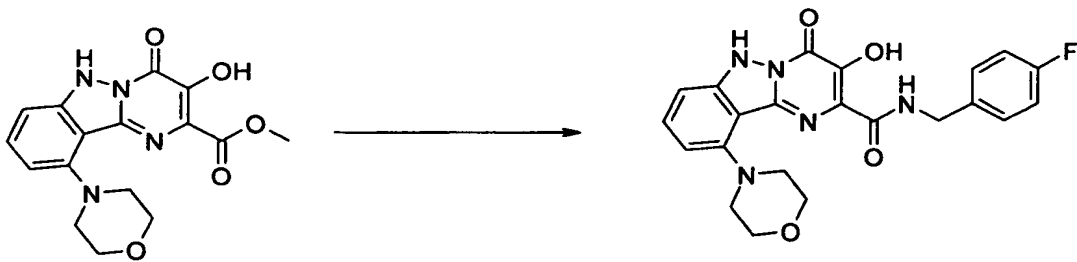
**Exemplo 21.2: Preparação do éster metílico do ácido 3-hidróxi-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-6]indazol-2-carboxílico**



Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 21.1 e usando 2-flúor-6-morfolin-4-ilbenzonitrila como material de partida o éster desejado foi preparado.

MS (ESI $^-$ ) m/z 343 (M-1)

**Exemplo 21.3: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**



5 O produto do Exemplo 21.2 (172 mg, 0,5 mmol), método de sódio (54 mg, 1,0 mmol) e 4-fluorbenzilamina (1,87 mg, 1,5 mmol) em metanol (15 mL) foram combinados e aquecidos com agitação em refluxo de um dia para o outro. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e o sólido

10 resultante foi coletado por filtração e dissolvido em diclorometano (30 mL). A solução foi lavada com ácido clorídrico aquoso (2,0 M), água, seca e concentrada *in vacuo* para produzir o produto desejado (84 mg, 38,4).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO): δ 13,61 (1H, s, NH), 11,97

15 (1H, s, OH), 8,45 (1H, t, J = 6,0 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,56 (1H, t, J = 6,0 Hz, Ar-CH), 7,45 (2H, dd, J = 9,0, 8,0 Hz, Ar-CH), 7,20 (2H, dd, j = 9,0, 9,0, Hz, Ar-CH), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 4,61 (2H, d, J = 6,0 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,69 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,15 (4H, m,

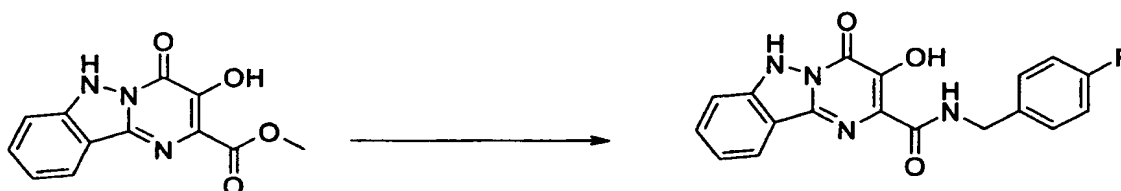
20 CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 436 (M-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 98,9%/13,6 min.

**Exemplo 21.4: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**

5



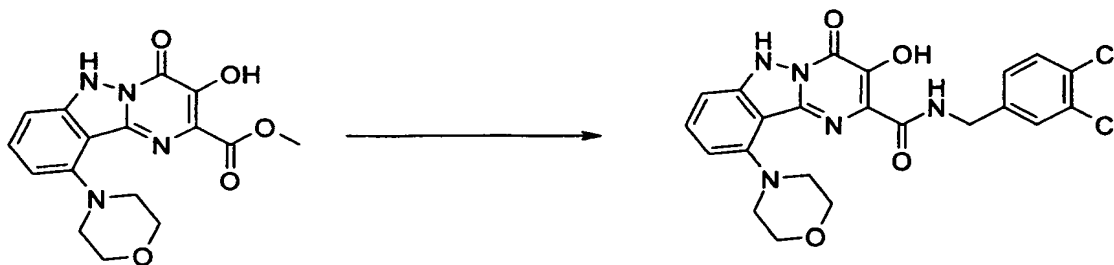
Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 10 21.3 o composto desejado foi preparado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 4,55 (2H, d, J = 6,6 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,18 (2H, m, ArH), 7,42 (4H, m, ArH), 7,70 (1H, t, J = 7,2, 7,8 Hz, ArH), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz, ArH), 9,67 (1H, t, J = 6,6 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12,40 (1H, s, OH).

15 MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 351 (M-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 96,4%/13,9 min

**Exemplo 21.5: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-6]indazol-2-carboxílico**



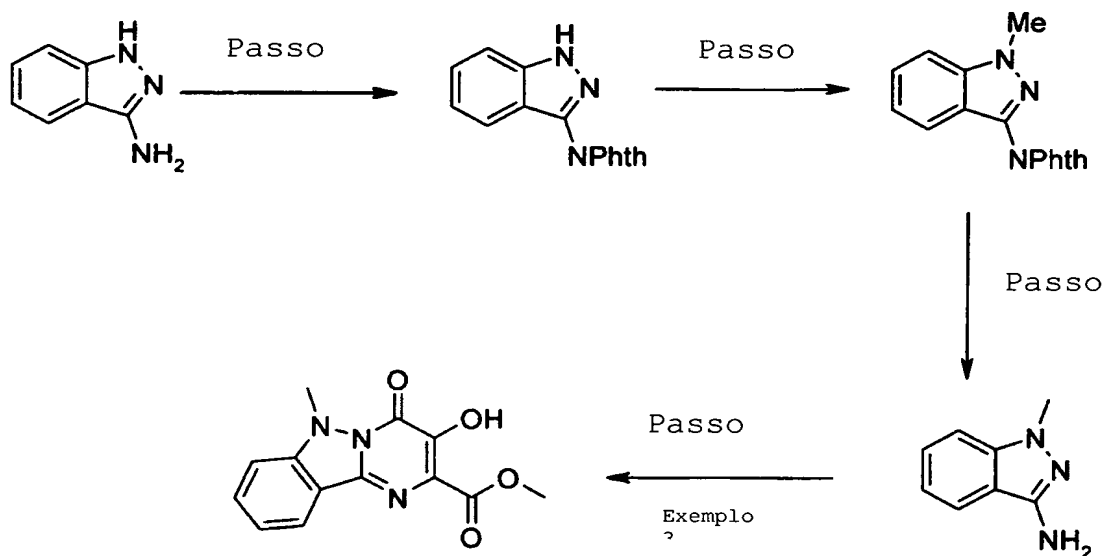
Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 21.3 o composto desejado foi preparado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  3,19 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O),  
 5 3,75 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,63 (2H, d, J = 6,3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-  
 ), 6,70 (1H, dd, J = 7,8 Hz, ArH), 7,00 (1H, dd, J = 8,4  
 Hz, ArH), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 2,1 Hz, ArH), 7,56 (1H, t,  
 J = 8,2 Hz, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 8,59 (1H, t, J = 5,7  
 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 11,81 (1H, s, OH).

10 MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 486 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 94,3%/15,8 min

**Exemplo 21.6: Preparação de éster metílico do ácido 3-hidróxi-6-metil-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**

**Passo 1:**

3-aminobenzopirazol (266 mg, 2 mmol) e anidrido ftálico (296 mg, 2 mmol) foram misturados e aquecidos a 170°C por 30 min. A mistura foi esfriada até temperatura ambiente, depois do que metanol (10 mL) foi adicionado e então a mistura foi submetida ao ultra-som por 2 min. O sólido foi coletado por filtração e lavado com metanol para produzir o produto desejado (352 mg, 67%).

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO) δ 7,13-7,20 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,94-8,07 (m, 4H), 13,44 (s, 1H).

**Passo 2:**

15 Iodometano (1,41 g, 10 mmol) foi adicionado gota a gota em temperatura ambiente a uma solução agitada do produto do Passo 1 (2,63 mg, 10 mmol) e carbonato de

potássio (2,76 g, 20 mmol) em DMF (50 mL). Depois de 3 h a mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e vertida em água gelada (300 mL) e extraída com diclorometano (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e evaporadas sob pressão 5 reduzida e o resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir o composto desejado (2,27 g, 82%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO) δ 4,12 (s, 3H), 7,19 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,6, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,94-8,06 (m, 4H).

**Passo 3:**

O produto do Passo 2 (277 mg, 1 mmol) foi suspenso em uma mistura de metanol (15 mL) e hidrato de hidrazina 15 aquosa (588 mg, 10 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo por 1 h e a seguir esfriada em temperatura ambiente. Água (40 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (3 c 20 mL). As camadas orgânicas combinadas 20 foram lavadas com salmoura, secas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (diclorometano/metanol 10:1) para produzir o composto desejado (105 mg, 72%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  3,71 (s, 3H), 5,39 (s, 2H)  $\square$  6,85-6,93 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,66 (dt,  $J = 8,0, 1,0$  Hz, 1H).

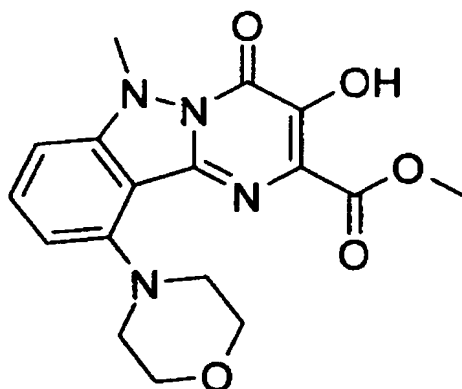
**Passo 4:**

5 O procedimento descrito no Exemplo 3 foi adaptado ao produto do passo 3 para produzir o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,35-7,47 (m, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 8,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 10,35 (s, 1H).

10 MS (ESI $^+$ ) m/z 296 (M+23).

**Exemplo 21.7: Preparação do éster metílico do ácido 3-hidróxi-6-metil-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-diidro-pirimido[1,2-6]indazol-2-carboxílico**



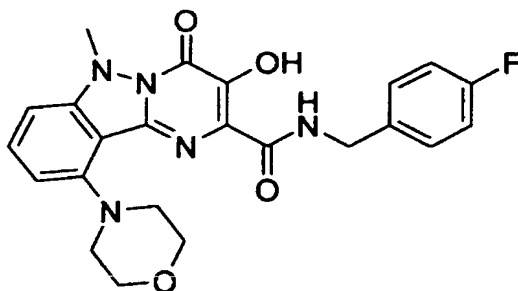
15 Pelo uso de 4-morfolin-4-il-1H-indazol-3-ilamina e adaptando o procedimento descrito no Exemplo 21.6, o composto desejado foi preparado.



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  3,30 (4H, obscurecido pelo pico da água), 3,82 (s, 3H), 3,84-3,93 (m, 7H), 6,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 10,24 (s, 1H)

5 MS (ESI $^+$ ) m/z 381 (M+23).

**Exemplo 21.8: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-6-metil-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**



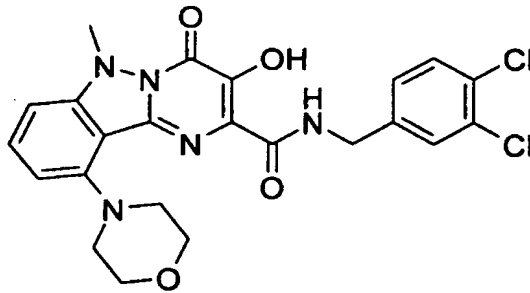
10 Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 21.3 o composto desejado foi preparado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  3,15 (4H, s, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 3,66 (4H, s, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 4,62 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz, -NH-CH $_2$ -), 6,70 (1H, dd,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 7,21 (3H, m, ArH), 7,45 (2H, m, ArH), 7,62 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 8,39 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz, O=C-NH-CH $_2$ ), 12,02 (1H, s, OH).

MS (ESI $^-$ ) m/z 450 (M-1).

HPLC<sub>método 7</sub> 99,7%/12,6 min.

**Exemplo 21.9: Preparação de 3,4-dicloobenzilamida do ácido 3-hidróxi-6-metil-10-morfolin-4-il-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**



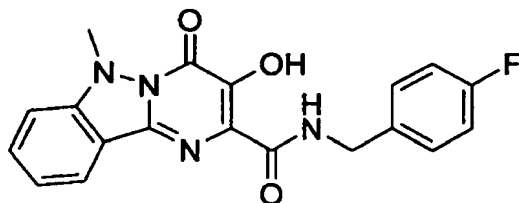
5 Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 21.3 o composto desejado foi preparado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 3,23 (4H, bs, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,73 (4H, bs, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3,82 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>), 4,63 (2H, d, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 6,84 (2H, d, J = 8,1 Hz, ArH), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz, ArH), 7,39 (2H, dd, J = 2,4, 8,0 Hz, ArH), 7,65 (3H, m, ArH), 9,73 (1H, t, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 11,87 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 524 (M[Cl<sup>35</sup>]+Na)

HPLC<sub>MÉTODO 7</sub> 96,0%/14,2 min.

15 **Exemplo 21.10: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-6-metil-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-b]indazol-2-carboxílico**



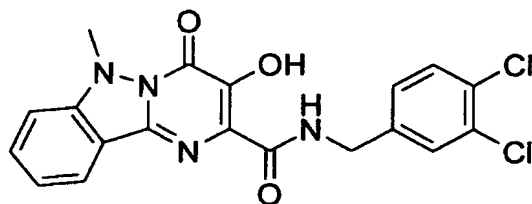
Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 21.3 o composto desejado foi preparado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  3,84 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>), 4,55  
 5 (2H, d, J = 6,0 Hz, - (O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,18 (2H, m, ArH), 7,47  
 (3 H, m, ArH), 7,76 (2H, dd, J = 1,5, 9,1 Hz, ArH), 8,06  
 (1H, dd, J = 0,9, 8,5 Hz, ArH), 9,68 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-  
 ), 12,47 (1H, bs, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 365 (M-1)

10 HPLC<sub>método 7</sub> 85,0%/12,8 min

**Exemplo 21.11: Preparo de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-6-metil-4-oxo-4,6-diidropirimido[1,2-6]indazol-2-carboxílico**



15 Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 21.3 o composto desejado foi preparado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  3,84 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>), 4,56  
 (2H, d, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,37 (2H, dd, J = 2,1,

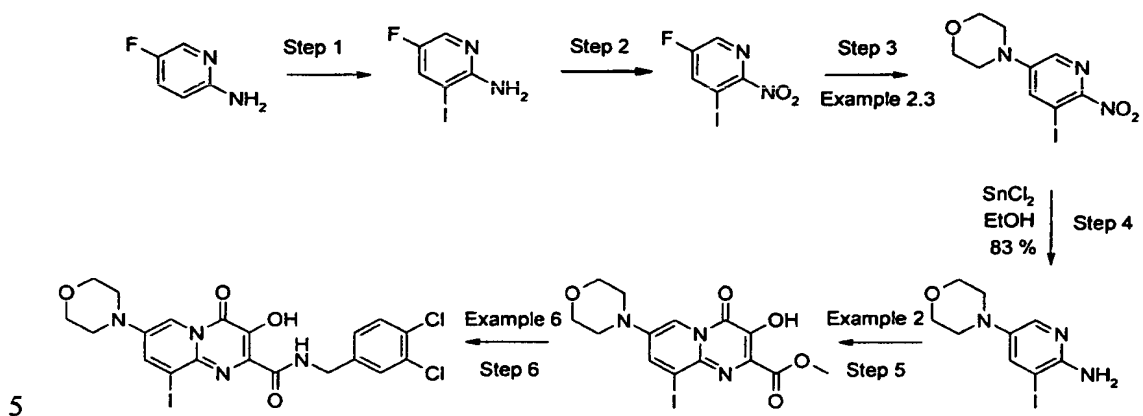
8,4 Hz, ArH), 7,47 (1H, m, ArH), 7,62 (2H, m, ArH), 7,77 (2H, d, J = 3,6 Hz, ArH), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz, ArH), 9,73 (1H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,34 (1H, bs, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 415 (M[Cl<sup>35</sup>]-1), 417 (M[Cl<sup>37</sup>]-1)

5 HPLC<sub>método 7</sub> 88,0%/14,4 min

**Exemplo 22: Preparação de benzilamidas do ácido 3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico dissustituído.**

**Exemplo 22.1: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
 10 **ácido 3-hidróxi-9-iodo-7-morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



Trad. para "step" = passo

Trad. Para "example" = exemplo

15 **Passo 1:**

Periodato de sódio (1,53 g, 7,16 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-flúor-2-aminopiridina (2,0 g, 17,9 mmol) em ácido sulfúrico aquoso (2,0 M, 30 mL) e a

reação foi aquecida até 100°C. Uma solução de iodeto de sódio (2,68 g, 17,9 mmol) em água (10 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional. Depois do término da adição, a mistura foi submetida a refluxo por 1 h e a seguir esfriada até a temperatura ambiente. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada gota a gota para ajustar o pH ~7,0. e a mistura foi extraída com dicloroetano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de bissulfito de sódio, salmoura, secas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 4:1) para produzir o composto desejado (2,56 g, 60%).

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,70-5,03 (brs, 2H), 7,69 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 239 (M+1)

**Passo 2:**

O produto do Passo 1 (400 mg, 1,68 mmol) foi dissolvido em ácido sulfúrico concentrado (2 mL) e esfriado até -10°C. A essa solução agitada foi adicionado gota a gota uma mistura de peróxido de hidrogênio aquoso 30% (2,3 g, 20,2 mmol) e ácido sulfúrico concentrado (4,2 mL). A mistura foi mantida a -10°C por 30 min, depois do que ela foi aquecida até 8°C e agitada nesta temperatura de um dia para o outro. A mistura foi vertida em água gelada (50 mL)

e extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de bissulfito de sódio aquoso, salmoura, secas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 5:1) para produzir o produto desejado (36 mg, 8,0%).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (dd,  $J = 6,9, 2,3$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

**Passo 3:**

Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 2.3, o composto desejado foi obtido.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,36 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 3,88 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 7,69 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  358 (M+23)

**Passo 4:**

O produto do Passo 3 (607 mg, 1,8 mmol) foi dissolvido em etanol anidro (50 mL) sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Cloreto de estanho (IV) anidro (2,75 g, 14,5 mmol) e 2-3 gotas de água foram adicionadas sucessivamente. A mistura foi submetida a refluxo de um dia para o outro, depois do que ela foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi misturado com água e solução de hidróxido de sódio aquosa (0,2 M) foi adicionada para ajustar o pH ~ 11. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x) e as camadas orgânicas combinadas

foram submetidas à cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 1:2) para produzir o produto desejado (489 mg, 89%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,94-3,03 (m, 4H), 3,77-3,87  
5 (m, 4H), 4,50-4,76 (brs, 2H), 7,56 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H),  
7,78 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 306 (M+1).

**Passo 5:**

O procedimento descrito no Exemplo 2 foi adaptado ao  
10 produto do Passo 4 para produzir o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta$  3,14-3,22 (m, 4H), 3,70-  
3,81 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 8,00 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,47  
(d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 10,31 (s, 1H).

**Passo 6:**

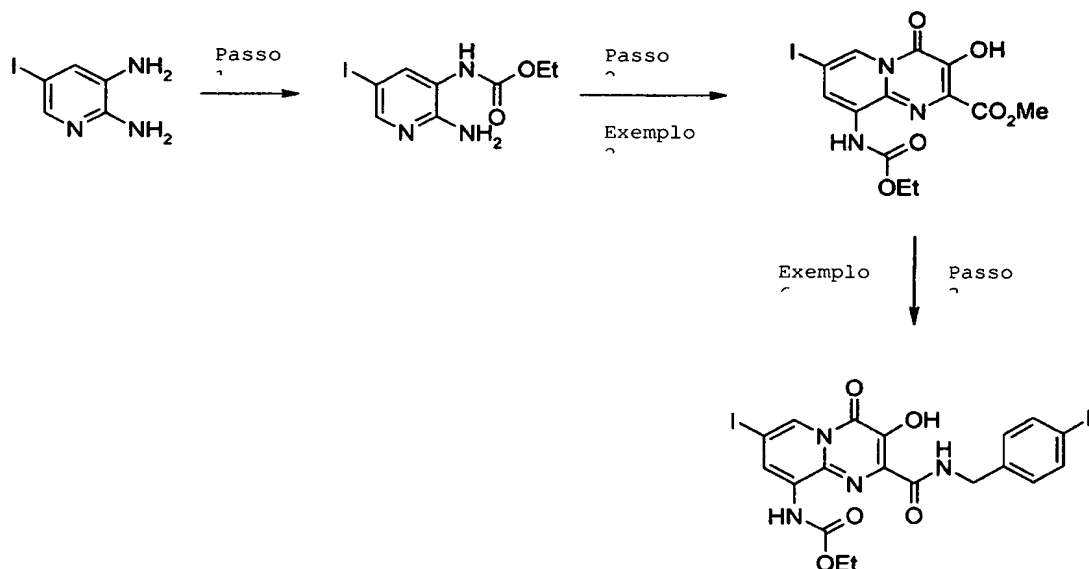
15 O procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado ao  
produto do Passo 5 para produzir o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta$  3,14-3,21 (m, 4H), 3,72-  
3,81 (m, 4H), 4,62 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,39 (dd,  $J = 8,3,$   
1,8 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H),  
20 8,50 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,95 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 11,82  
(s, 1H).

MS (ESI $^-$ ) m/z 573 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$ )

HPLC<sub>método 7</sub> 92,7 %/12,4 min

**Exemplo 22.2: Preparação do ester metílico do ácido [2-(4-fluorbenzilcarbamoil)-3-hidróxi-7-iodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il]-carbâmico**



5 **Passo 1:**

2,3-diamino-5-iodopiridina (2,35 g, 10 mmol) em piridina (15 mL) foi esfriado em banho e gelo. À solução agitada acima foi adicionado cloroformato de etila (1,08 g, 10 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a 0°C por 15min e a seguir em temperatura ambiente por 3 h, depois do que ela foi diluída com água (30 mL) e acetato de etila (30 mL). A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (dicloroetano) para produzir o composto desejado (2,52 g, 82%).



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 4,12 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 7,87 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ ) m/z 308 (M+1)

5 **Passo 2:**

O procedimento descrito no Exemplo 2 foi adaptado para produzir o produto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,23 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 8,19 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,70 (s, 1H)  $\square$  10,66 (s, 1H)

MS (ESI $^+$ ) m/z 456 (M+23).

**Passo 3:**

15 O procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado para produzir o produto desejado.

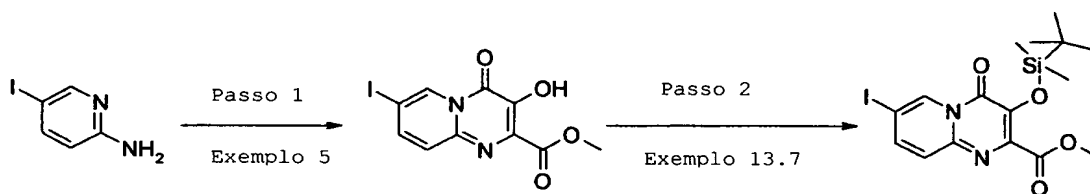
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ )  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 4,26 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,62 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 7,20 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,38 (dd,  $J = 8,8, 5,4$  Hz, 2H), 8,39 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 9,99 (s, 20 1H), 10,47 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 12,66 (s, 1H).

MS (ESI $^-$ ) m/z 525 (M-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 90,4 %

**Exemplo 23: Preparação de amidas e ácidos 7-benzil-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico substituídos**

**Exemplo 23.1: Preparação do éster metílico do ácido 3-(terc-butildimetilsilanilóxi)-7-iodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



**Passo 1:**

Partindo de 2-amino-5-iodopiridina e adaptando o procedimento descrito no Exemplo 5 o éster desejado foi obtido.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta$  3,85 (s, 3H), 7,37 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H9), 7,79 (dd,  $J = 9,3, 2,1$  Hz, 1H, H8), 8,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, H6), 8,50 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 10,46 (s, 1H, OH).

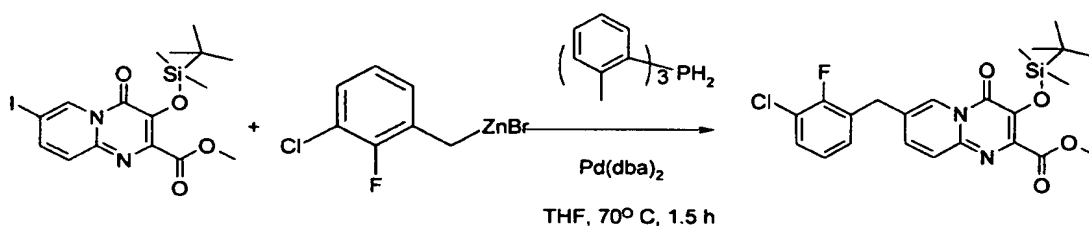
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  347 (M+1)

**Passo 2:**

Pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 13.7 (Passo 1) o composto silil desejado foi obtido.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  0,25 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 7,44 (dd,  $J = 9,2, 0,8$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 9,3, 1,9$  Hz, 1H), 8,97 (dd,  $J = 1,9, 0,8$  Hz, 1H).

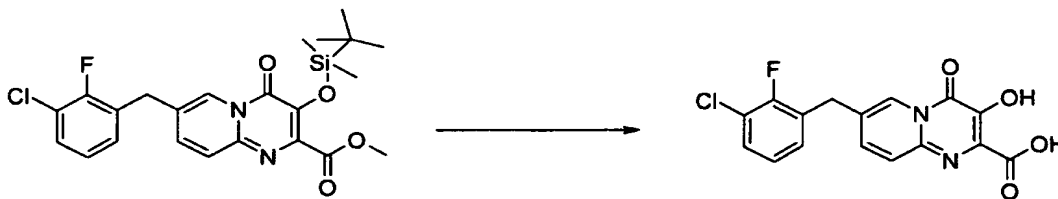
**Exemplo 23.2: Preparação do éster metílico do ácido 3-(terc-butildimetilsilanilóxi)-7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



O composto desejado foi preparado pela adaptação do procedimento descrito em WO2004046115, exceto pelo uso de tri-*o*-tolilfosfano ao invés de trifuran-2-ilfosfano.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,33 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 7,01-7,14 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 2H), 7,61 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,75 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H).

**Exemplo 23.3: Preparação do ácido 7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



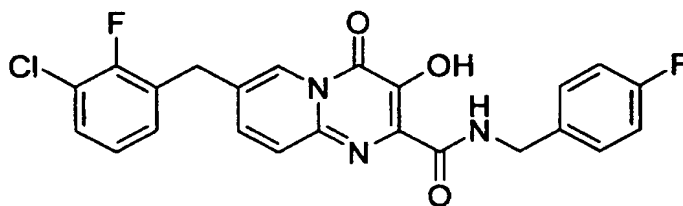
Hidróxido de sódio aquoso (0,5 M, 1,1 mL) foi adicionado a uma solução agitada do produto do Exemplo 23.2 (22 mg, 0,046 mmol) em metanol (5 mL). A mistura foi agitada a 50°C por 24 h. A seguir ácido clorídrico aquoso (1,0 M) foi adicionado gota a gota para ajustar o pH a 3 ~ 4. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido resultante foi coletado por filtração e seco *in vacuo* para produzir o composto desejado como um sólido marrom (13 mg, 81%).

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO): δ 8,73 (1H, s, Ar-CH), 7,78 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH), 7,72 (1H, d, J = 9,3 Hz, Ar-CH), 7,49 (1H, dd, J = 7,5, 6,6 Hz, Ar-CH), 7,35 (1H, dd, J = 7,5, 5,7 Hz, Ar-CH), 7,20 (1H, dd, J = 7,8, 7,2 Hz, Ar-CH), 4,18 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ar).

15 MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 347 (M [Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>MÉTODO 7</sub> 96,1%/13,2 min

**Exemplo 23.4: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



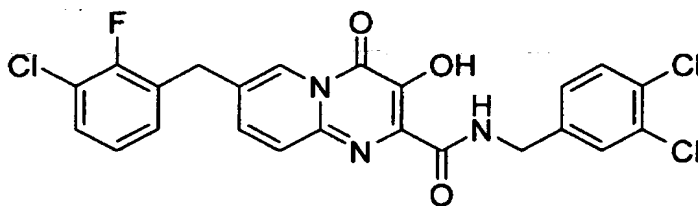
Usando o produto do Exemplo 23.3, 4-fluorbenzilamina e pela adaptação do procedimento descrito no Exemplo 6 o composto desejado foi obtido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 4,13 (2H, s, Cl<sub>1</sub>F-Ph-CH<sub>2</sub>-),  
 5 4,48 (2H, d, J = 6,3 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,17 (4H, m, ArH),  
 7,39 (3H, m, ArH), 7,50 (3H, m, ArH), 9,64 (1H, s, ArH),  
 9,68 (1H, t, J = 6,0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,21 (1H, s, OH)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 454 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 94,0%/18,1 min

10 **Exemplo 23.5: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do**  
**ácido 7-(3-cloro-2-fluorbenzil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-**  
**pirido[1,2-α]pirimidino-2-carboxílico**



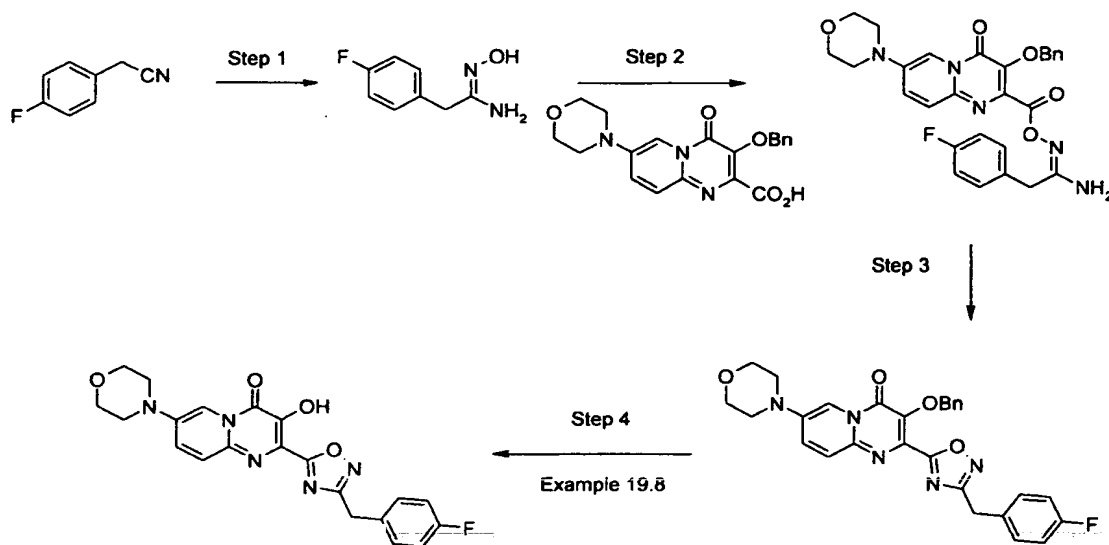
Usando o produto do Exemplo 23.3, 3,4-  
 15 diclorobenzilamina e pela adaptação do procedimento  
 descrito no Exemplo 6 o composto desejado foi obtido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 4,13 (2H, s, Cl<sub>1</sub>F-pH-CH<sub>2</sub>-),  
 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz, (O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,17 (4H, t, J = 6,9  
 Hz, ArH), 7,32 (2H, m, ArH), 7,59 (7H, m, ArH), 8,65 (1H,  
 20 s, ArH), 9,74 (1H, T, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,081H,  
 s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 506 (M[Cl<sup>35</sup>]+ 1)

HPLC<sub>método 7</sub> 99,0%/18,0 min

**Exemplo 24.1: Preparação de 2-[3-(4-fluorbenzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



Trad. para "step" = passo

Trad. para "example" = exemplo

**Passo 1:**

10 O procedimento descrito em J. Med. Chem. 1999, 42  
(20), 4088-4098 foi usado.

**Passo 2:**

Usando o produto do Exemplo 2.3 e adaptando os  
procedimentos do Exemplo 8.1 e 8.2, ácido 3-benzilóxi-7-  
15 morfolin-4-il-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-

carboxílico foi preparado. Esse composto (159 mg) foi combinado com o produto do passo 1 (300 mg, 0,79 mmol), trifenilfosfina (619 mg) e trietilamina (0,3 mL) em acetonitrila (30 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio e foi agitado sob temperatura ambiente por 10 min. Tetracloreto de carbono (0,4 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada por 11h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com salmoura, seco e evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 1:4) e o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (280 mg, 67%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  3,18-3,29 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,74-3,86 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,29-6,72 (m, 2H), 7,11 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,24-7,46 (m, 7H), 7,71 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 9,8, 2,4$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H).

### **Passo 3:**

Uma solução do produto do passo 2  $\square$  260 mg  $\square$  0,49 mmol  $\square$  em tolueno (30 mL) foi aquecida em refluxo por 12 h. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia em coluna (hexano;acetato de etila 1:4)

produziu o composto desejado como um sólido amarelo (183 mg, 73%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  3,27 (t, J = 4,7 Hz, 4H),  
 3,80 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,22 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,17  
 5 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25-7,44 (m, 7H), 7,76 (d, J = 9,6  
 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4  
 Hz, 1H)

**Passo 4:**

O procedimento descrito no Exemplo 19.8 foi adaptado  
 10 para fornecer o composto desejado.

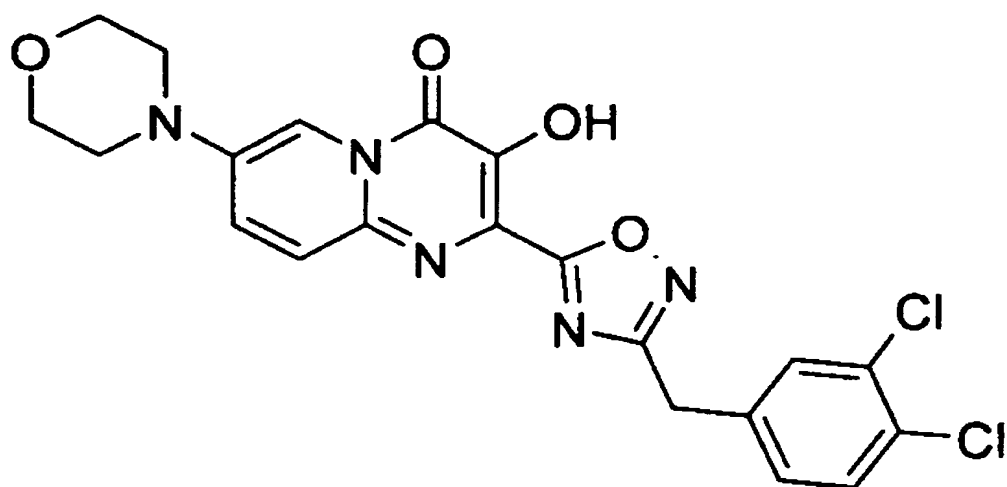
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO):  $\delta$  10,67 (1H, s, OH), 7,97  
 (1H, s, Ar-CH), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz, Ar-CH), 7,62 (1H,  
 d, J = 9,0 Hz, Ar-CH), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz, Ar-CH),  
 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz,  
 15 Ar-CH), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz, Ar-CH), 4,23 (2H, s,  
 ArCH<sub>2</sub>), 3,78 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,20 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 424 (M+1)

HPLC<sub>MÉTODO 7</sub> 91,7%/12,0 min.

**Exemplo 24.2: Preparação de 2-[3-(3,4-diclorobenzil)-  
 20 [1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-il-  
 pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



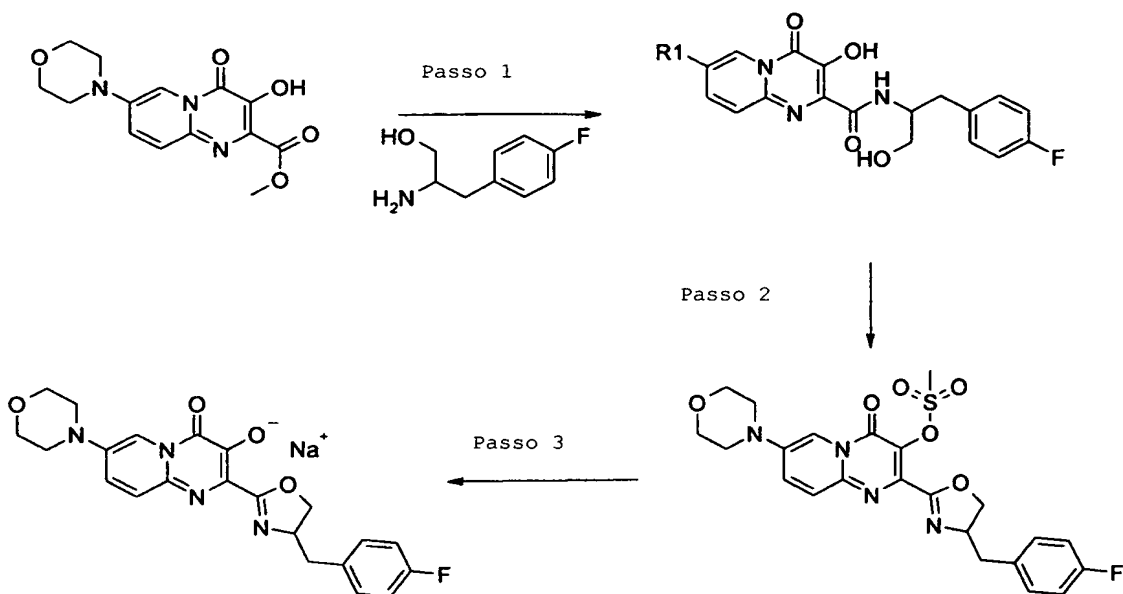


Partindo de 3,4-diclorobenzilnitrila e adaptando o procedimento descrito no Exemplo 24.1, o composto desejado foi obtido.

5        RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, D6-DMSO): δ 10,71 (1H, s, OH), 7,98 (1H, s, Ar-CH), 7,85 (1H, d, J = 9,6 Hz, Ar-CH), 7,66 (3 H, m, Ar-CH), 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz, Ar-CH), 4,24 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 3,78 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,22 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 474 (M[Cl<sup>35</sup>]+1)

10        **Exemplo 25.1: Preparação de 2-[4-(4-fluorbenzil)-4,5-diidroxazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-ilpirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; sal de sódio**

**Passo 1:**

Uma mistura agitada do produto do Exemplo 2.3 (305 mg, 1 mmol) e 2-amino-3-(4-fluorfenil)-propan-1-ol (169 mg, 1 mmol) em etanol (15 mL) foi aquecida até o refluxo por 2 d. O solvente foi evaporado *in vacuo* para produzir um produto bruto o qual foi usado diretamente no próximo passo.

**Passo 2:**

Cloreto de metanossulfonila (228 mg, 2,0 mmol) e trietilamina (0,5 mL, 3,59 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada do produto do passo 2 em diclorometano (50 mL). Depois de 2 h, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 mL) e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL) seca, filtrada e concentrada *in vacuo*. O

resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etila 1:5) para produzir o composto desejado (250 mg, 50% em dois passos).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}^6$ )  $\delta$  2,82 (dd,  $J = 13,8, 6,7$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J = 14,0$  Hz, 6,8Hz, 1H), 3,25-3,31 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 4H), 4,01-4,13 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,50-4,63 (m, 1H), 7,12 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,37 (dd,  $J = 8,6, 5,7$  Hz, 2H), 7,82 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 8,18 (dd,  $J = 9,7, 2,6$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  503 (M+1)

**Passo 3:**

O produto do Passo 3 (228 mg) e hidróxido de sódio sólido (40 mg, 1 mmol) foram misturados em metanol (25 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h a água gelada (100 mL) foi adicionada. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com água gelada para produzir o composto desejado como um sal de sódio (170 mg, 76%).

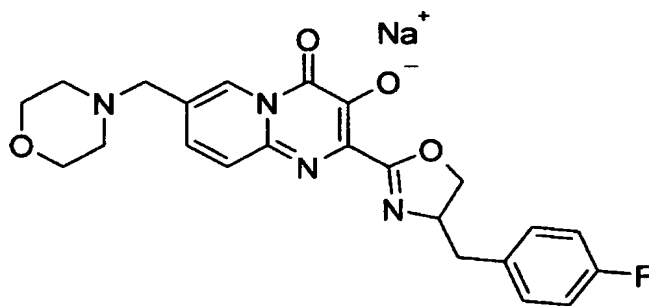
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6$ -DMSO)  $\delta$  3,07 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-Ph-F}$ ), 3,24 (4H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$ ), 3,85 (4H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$ ), 4,54 (1H, m, cíclico- $\text{NCHCH}_2\text{O-}$ ), 7,00 (2H, t,  $J = 9,0$  Hz, ArH), 7,30 (2H, m, ArH), 7,64 (1H, d,  $J = 10,0$  Hz, ArH), 7,80

(1H, dd,  $J = 2,7, 9,9$  Hz, ArH), 8,13 (1H, d,  $J = 2,4A$  Hz, ArH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 423 (M-Na-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 87,0%/17,7 min

- 5 **Exemplo 25.2: Preparação de 2-[4-(4-fluorbenzil)-4,5-diidroxazol-2-il]-3-hidróxi-7-morfolin-4-ilmetilpirido[1,2-a]pirimidin-4-ona; sal de sódio**



10 Usando o produto do Exemplo 13.7 (Passo 4) e adaptando o procedimento no Exemplo 25.1, o composto desejado foi obtido.

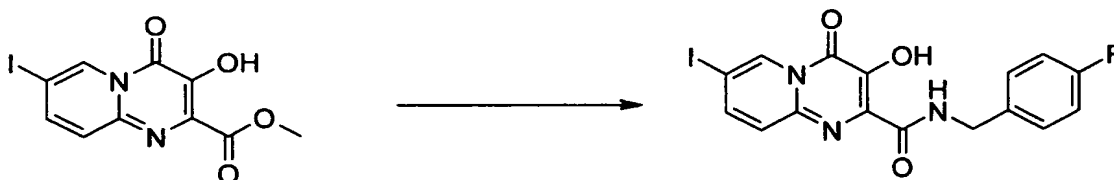
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 461 (M-Na+1)

HPLC<sub>método 7</sub> 85,4%/11,4 min

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8,55 (1H, s, Ar-CH), 7,42 (3H, m, Ar-CH), 6,89 (2H, m, Ar-CH), 6,75 (1H, m, Ar-CH), 4,27 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH[N]), 3,72 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3,59 (2H, s, Ar-CH<sub>2</sub>), 3,25 (1H, m, OCH<sub>2</sub>C[N]), 2,51 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)

**Exemplo 26.1: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 7-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**

**Exemplo 26.1.1: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-7-iodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



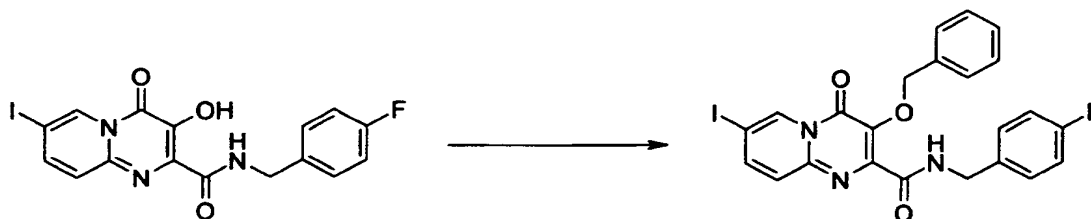
O procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado ao produto do Exemplo 23.1 (Passo1) para produzir o composto desejado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO): δ 4,59 (2H, d, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7,15 (2H, m, ArH), 7,29 (1H, d, J = 9,4 Hz, H9), 7,38 (2H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz, ArH), 7,81 (1H, dd, J = 9,4, 1,7 Hz, H8), 9,71 (1H, t, J = 6,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 12,33 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 440 (M+1).

HPLC<sub>método 7</sub> 97,5%/15,5 min

**Exemplo 26.1.2: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-benzilóxi-7-iodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**

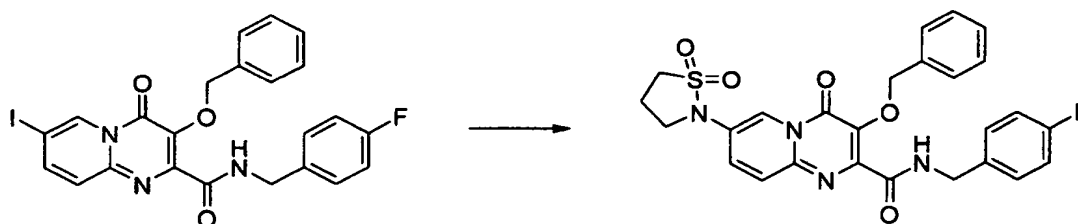


O procedimento descrito no Exemplo 18.1 foi adaptado para produzir produto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 5,12 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>O), 7,04 (2H, t, J = 9,1 Hz, ArH), 7,32-7,39 (7H, m, ArH), 7,50 (1H, dd, J = 0,6, 9,3 Hz, H<sub>9</sub>), 8,06 (1H, dd, J = 2,1, 9,3 Hz, H<sub>8</sub>), 9,01-9,13 (2H, m, H<sub>6</sub> e NHCH<sub>2</sub>)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 530 (M+1)

10 **Exemplo 26.1.3: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-benzilóxi-7-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**

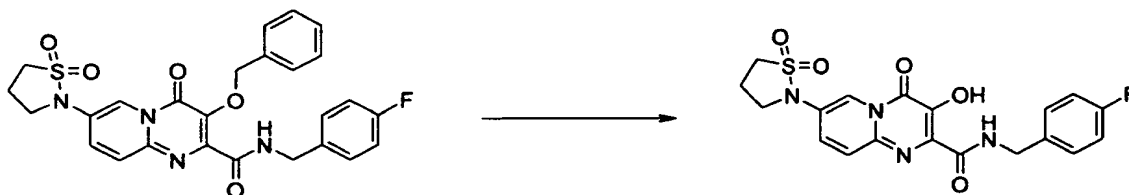


15 O produto do Exemplo 26.1.2 (100 mg, 0,189 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (46 mg, 0,378 mmol), iodeto de cobre (I) (4 mg, 0,019 mmol), N,N-dimetiletildiamina (3 mg, 0,039 mmol) e carbonato de potássio (55 mg, 0,378 mmol)

foram misturados em DMF (4,0 mL) e aquecido até 80°C. Depois de 2 h, CCF indicou que a reação estava completa. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e vertida em ácido clorídrico anidro (1,0 M, 40 mL). O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água, seco e submetido à cromatografia em coluna (diclorometano/metanol 50:1) para produzir o produto desejado (93 mg, 95%).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO) δ 3,64 (2H, t, J = 1,3 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,89 (2H, t, J = 6,5 Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,43 (2H, d, J = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 5,14 (2H, s, CH<sub>2</sub>O) □ 7,06 (2H, t, J = 9,0 Hz, ArH), 7,32-7,48 (7H, m, ArH), 7,84 (1H, d, J = 9,9 Hz, ArH), 8,00 (1H, dd, J = 2,8, 9,7 Hz, ArH), 8,61 (1H, d, J = 2,6 Hz, ArH), 9,07 (1H, t, J = 6,2 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

**Exemplo 26.1.4: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 7-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**

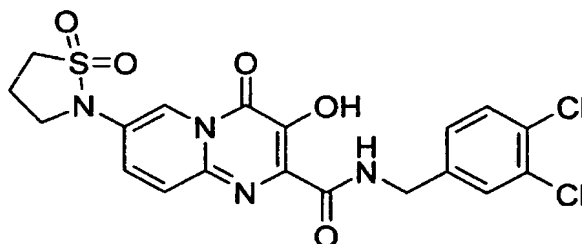


20 O procedimento descrito no Exemplo 19.8 foi adaptado para produzir o composto desejado.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  3,62 (2H, t,  $J = 1,2$  Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,84 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,50 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,16 (2H, t,  $J = 8,7$  Hz, ArH), 7,41 (2H, m, ArH), 7,64 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz, ArH), 7,83 (1H, dd,  $J = 2,7, 9,9$  Hz, ArH), 8,35 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, ArH), 9,74 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,28 (1H, s, OH).

MS (API<sup>+</sup>) m/z 455 (M+Na)

**Exemplo 26.2: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 7-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



O procedimento descrito no Exemplo 26.1 foi adaptado para produzir o composto desejado.

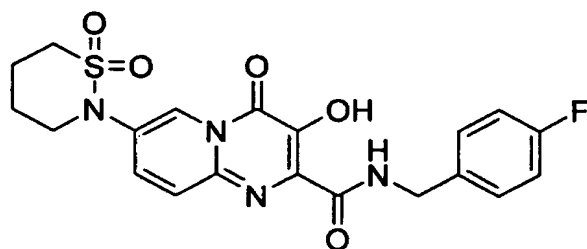
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  3,62 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,84 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,52 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,36 (1H, dd,  $J = 2,1, 8,1$  Hz, ArH), 7,62 (3H, m, ArH), 7,84 (1H, dd,  $J = 2,1, 9,9$  Hz, ArH), 8,36



(1H, d, J = 2,4 Hz, ArH), 9,78 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-),  
12,14 (1H, s, OH).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 481 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

**Exemplo 26.3: Preparação de 4-fluorbenzilamida do**  
5 **ácido 7-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-3-hidróxi-4-oxo-4H-**  
**pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



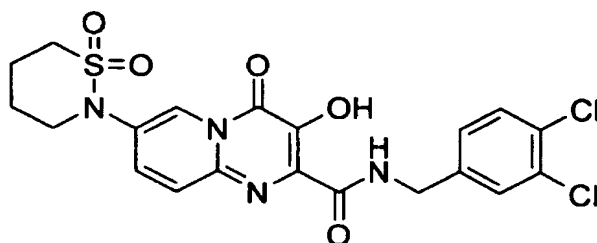
O procedimento descrito no Exemplo 26.1 foi adaptado  
para produzir o composto desejado.

10 RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,32 (1H, s, OH), 9,72  
(1H, t, J = 6,3 Hz, NH), 8,60 (1H, s, Ar-CH), 7,71 (1H, d,  
J = 9,6 Hz, Ar-CH), 7,56 (1H, d, J = 9,6 Hz, Ar-CH), 7,43  
(2H, m, Ar-CH), 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 7,15 (1H,  
d, J = 8,7 Hz, Ar-CH), 4,51 (2H, d, J = 6,3 Hz, NHCH<sub>2</sub>),  
15 3,77 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3,42 (2H, m, CH<sub>2</sub>S), 2,18 (2H, m,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,86 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 447 (M+1)

HPLC<sub>método 7</sub> 96,1%/12,0 min

**Exemplo 26.4: Preparação de 3,4-dicloroenzilamida do ácido 7-(1,1-dioxo-[1,2]tiazinan-2-il)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



5 O procedimento descrito no Exemplo 26.1 foi adaptado para produzir o composto desejado.

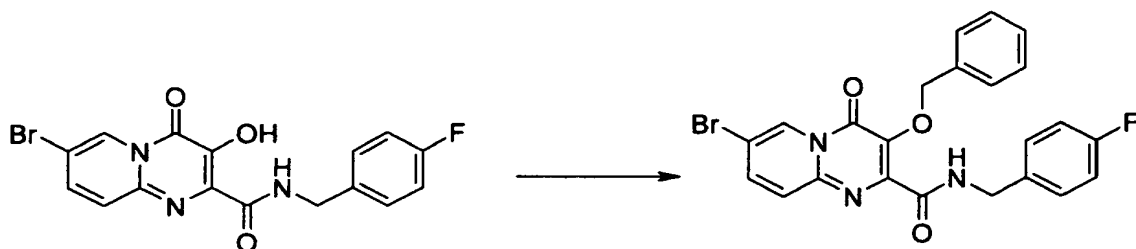
RMN  $^1\text{H}$ : (300 MHz, D6-DMSO)  $\delta$  1,84 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 2,18 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,40 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3,74 (2H, bm, cíclico-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 4,50 (2H, d, J = 6,6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7,50 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz, ArH), 7,58 (3H, m, ArH), 7,69 (1H, dd, J = 2,4, 9,9 Hz, ArH), 8,58 (1H, d, J = 1,8 Hz, ArH), 9,76 (1H, t, J = 6,9 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,16 (1H, s, OH).

15 MS (API<sup>+</sup>) m/z 497

(M[C<sup>135</sup>]+1) HPLC<sub>método 7</sub> 92,0%/13,2 min

**Exemplo 26.5: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoracetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**

**Exemplo 26.5.1: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoracetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**

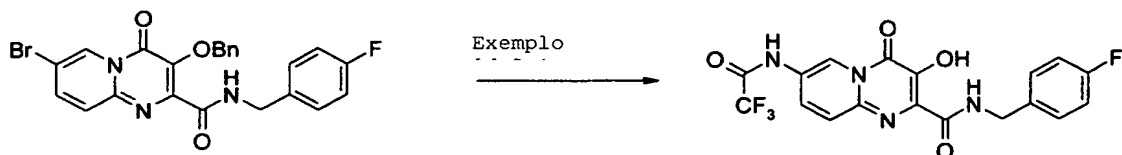


5 O produto do Exemplo 6 reagiu sob condições descritas no Exemplo 8.1 para produzir o produto desejado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) 4,43 (2H, d, J = 6,0 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 5,15 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 7,06 (2H, t, J = 8,8 Hz, ArH), 7,28-7,51 (7H, m, ArH), 7,69 (1H, d, J = 9,5 Hz, H<sub>9</sub>), 8,02  
 10 (1H, dd, J = 1,7, 9,6 Hz, H<sub>8</sub>), 9,02 (1H, d, J = 1,5 Hz, H<sub>6</sub>), 9,09 (1H, t, J = 5,9 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 482 (M[Br<sup>79</sup>]+1), 484 (M[Br<sup>81</sup>]+1)

**Exemplo 26.5.2: Preparação de 4-fluorbenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoracetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



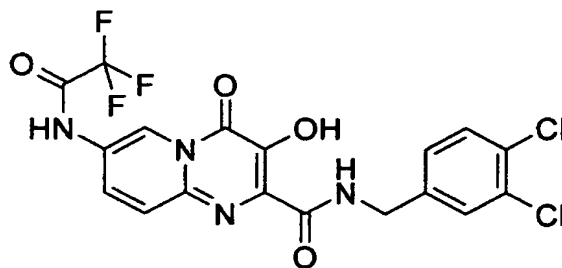
O produto do Exemplo 26.5.1 reagiu sob as condições descritas no Exemplo 26.1.3 usando trifluoracetamida para produzir o composto desejado (22 mg, 31%).

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D6-DMSO) δ 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7,15 (2H, m, ArH), 7,42 (2H, m, ArH), 7,57 (1H, d, J = 9,6 Hz, ArH), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz, ArH), 9,36 (1H, dd, J = 1,8 Hz, ArH), 9,72 (1H, bt, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 11,96 (1H, s, OH)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 423 (M-1)

10 HPLC<sub>MÉTODO 7</sub> 96,7%/12,4 min

**Exemplo 26.6: Preparação de 3,4-diclorobenzilamida do ácido 3-hidróxi-4-oxo-7-(2,2,2-trifluoracetilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidino-2-carboxílico**



15 O procedimento descrito no Exemplo 26.5 foi adaptado para produzir o composto desejado.

RMN <sup>1</sup>H ((300 MHz, D6-DMSO) δ 4,49 (2H, bd, J = 6,6 Hz, -(C=O)NHCH<sub>2</sub>-), 7,34 (1H, m, ArH), 7,60 (3H, m, ArH), 7,89 (1H, dd, J = 2,4, 9,9 Hz, ArH), 9,37 (1H, d, J = 2,1 Hz, ArH), 9,75 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12,14 (1H, s, OH)

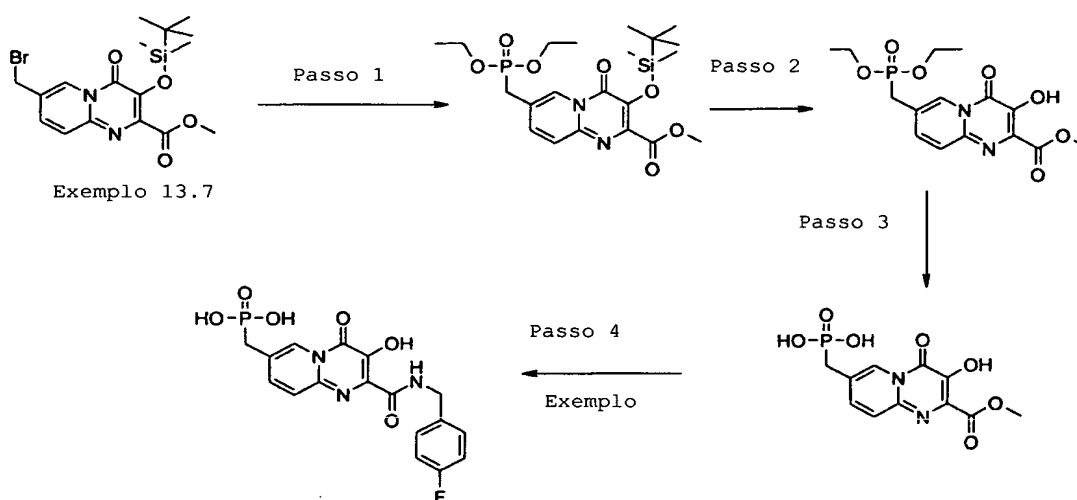
20

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 423 (M-1)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 473 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC<sub>método 7</sub> 82,0%/13,7 min

**Exemplo 27.1: Preparação do ácido [2-(4-fluorbenzilcarbamoil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-ilmetil]-fosfônico**



**Passo 1: (Usando o produto do Exemplo 13.7 (Passo 2))**

A uma solução agitada do produto do Exemplo 13.7 (Passo 2) (347 mg, 0,81 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado trietilfosfito (268 mg, 1,62 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo por 4 h, depois do eu ela foi concentrada até a *secura in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (diclorometano/metanol 30:1) para produzir o composto desejado (373 mg, 95%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,33 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 3,15 (d,  $J = 21,4$  Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,04-4,16 (m, 4H), 7,55-7,68 (m, 2H), 8,75 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H)

5 MS (ESI $^+$ )  $m/z$  507 (M+23)

**Passo 2:**

Uma mistura do produto do Passo 1 (115 mg, 0,24 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (5 mg, 0,024 mmol) em metanol (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o  
10 outro. A solução foi concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto quantitativamente, o qual foi diretamente usado no próximo passo.

**Passo 3:**

O produto bruto do Passo 2 foi dissolvido em  
15 acetonitrila (4 mL) e a solução agitada foi esfriada (banho de gelo/água). Iodeto de trimetilsilila (191 mg, 0,97 mmol) foi adicionado gota a gota e depois de 2 h a solução foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi suprimida com metanol  
20 e a seguir concentrada *in vacuo*. À solução resultante foi adicionada acetonitrila (4 mL) e a mistura foi submetida ao ultra-som por 5 min. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com acetonitrila e seco *in vacuo* para produzir o produto desejado (62 mg, 87%).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,36 (d, sobreposto, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,94 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,95 (s, 1H)

MS ( $\text{ESI}^-$ ) m/z 313 (M-1)

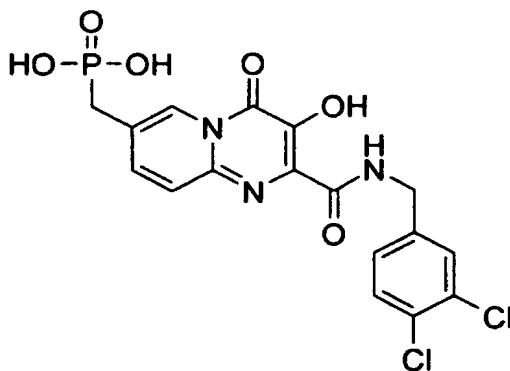
5 **Passo 4:**

O procedimento descrito no Exemplo 6 foi adaptado para fornecer o composto alvo.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  3,07 (2H, d,  $J = 20,7$  Hz, - $\text{PCH}_2\text{Ph}$ -), 4,49 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz, -(O=C)NHCH $_2$ -), 7,15 (2H, m, ArH), 7,50 (4H, m, H7, H8 e 2x ArH), 8,58 (1H, s, H6), 9,74 (1H, bs, -(O=C)NHCH $_2$ -), 12,15 (1H, bs, OH).

MS ( $\text{ESI}^-$ ) m/z 406 (M-1)

15 **Exemplo 27.2: Preparação do ácido [2-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)-3-hidróxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-ilmetil]-fosfônico**



O procedimento descrito no Exemplo 27.1 foi adaptado para produzir o composto desejado.

RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, D6-DMSO) δ 2,97 (2H, d, J = 21,3 Hz, PCH<sub>2</sub>), 4,49 (1H, d, J = 5,4 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7,49 (5H, m, H8, H9 e 2 x ArH), 8,58 (1H, bs, H6), 9,75 (1H, bs, CH<sub>2</sub>NH), 11,8 (1H, bs, OH).

5 MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 456 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

### **Exemplo 28 Ensaios Biológicos**

Os compostos da presente invenção puderam ser testados em relação à atividade biológica usando as técnicas de ensaio abaixo:

#### 10 **Exemplo 28.1. Ensaio combinado de processamento 3'/transferência de fit**

Um ensaio combinado de processamento 3'/transferência de fita semelhante àquele publicado (Ovenden et al. Phytochemistry. Dezembro de 2004; 65(24):3255-9.) pôde ser usado. O ensaio pôde ser adaptado a um formato de placa de 15 96 poços. Resumidamente, 400 ng do composto a ser testado foram incubados com 30 nM de substrato de DNA, consistindo da sequência de oligonucleotídeos U5 LTR anelada marcada com DIG; 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') ou 20 biotina (5'-Bio- GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGC AGT-3') de modo que cada substrato tenha ou uma marcação DIG ou uma Bio nas fitas opostas. As reações são executadas por 2 h a 37°C, os produtos gerados como resultado do processamento 31 e a atividade de transferência de fita são ligadas às



placas de estreptavidina e detectados usando conjugado anti-DIG-fosfatase alcalina e o substrato p-nitrofenilfosfato.

**Exemplo 28.2. Ensaio específico de transferência de**  
5 **fita:**

O ensaio específico de transferência de fita é de formato similar àquele do ensaio combinado de transferência de fita/processamento 3', exceto pelo uso de um substrato biotinilado que representa uma extremidade LTR pré-  
10 processada (5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3').

Oligonucleotídeos 5'-biotina-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAA  
AATCTCTAGCA-3' e 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-  
DIG-31 são anelados em Tris-Cl 10 mM pH 8,0, NaCl 100 mM,  
EDTA 2 mM em uma concentração final de 30 µM.

15 Cada reação (40 µL) contém 30 nM de DNA substrato e 400 ng de integrase em um tampão reacional compreendendo Tris-Cl 20 mM pH 7,5, NaCl 25 mM, MnCl<sub>2</sub> 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, B-ME 5 mM, BSA 50 µg/mL, Tween-20 0,05% v/v.

Os compostos são adicionados em DMSO em volume  
20 reacional final de 1/10.

As reações são incubadas a 37°C por 2 h seguido pela adição de tampão de ajuste 60 µL contendo Tris-Cl 33 mM pH

7,5, NaCl 664 mM, EDTA 16,6 mM, 0,166 mg/mL de DNA de esperma de salmão submetido ao ultra-som.

As amostras são a seguir transferidas às placas revestidas com esteptavidina e os produtos das reações enzimáticas são deixados se ligar por 1 h em temperatura ambiente.

As placas foram a seguir lavadas com 3 x 5 min com NaOH 30 mM, NaCl 200 mM, EDTA 1 mM, a seguir 3 x 5 min com lavagem 2: Tris-HCl 10 mM pH 8,0, EDTA 6 mM, nuclease 0,1 mg/mL de BSA sem nuclease.

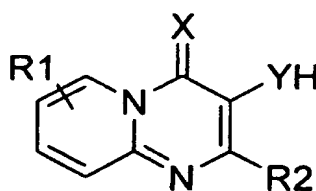
Fab anti-digoxigenina-fosfatase (Roche, 0,1 U/mL), diluído 1/2000 em tampão de lavagem 2 é a seguir adicionado a cada poço e as placas foram incubadas 1 h a 37°C.

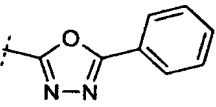
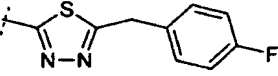
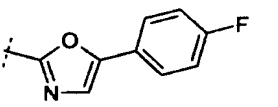
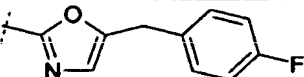
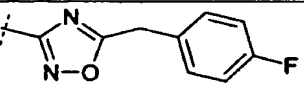
As placas são a seguir lavadas 3 vezes com TBS-Tewwn-20 (0,1%), a seguir duas vezes com TBS e 100 uL de substrato (1 mg/mL de p-nitrofenilfosfato em Tris 0,1 M, pH 9,8) é adicionado e as placas incubadas até o desenvolvimento suficiente de cor.

#### Exemplo 28.3 Inibição da replicação por HIV

As células são semeadas em placas de micro titulação de 96 poços a 50.000 células por 50 µL por poço em RF-10 contendo 2 µg/mL de polibreno (rf-10/2). Os compostos são preparado até 4 x a concentração final em RF-10/2 e 30 µL

adicionados às células. Vírus (40  $\mu\text{L}$  em RF-10/2 contendo 1600 pfu) são adicionados a cada poço ou 40  $\mu\text{L}$  de RF-10/2 para o controles negativos e para avaliar a citotoxicidade do composto. Depois de 24 h, mais 90  $\mu\text{L}$  de meio ou meio  
5 contendo 1 x composto é adicionado a cada poço. Nos dias 4 após a infecção, 100  $\mu\text{L}$  de meio são removidos de cada poço e substituídos com 100  $\mu\text{L}$  de meio fresco com ou sem composto. Quarenta e oito horas depois os sobrenadantes foram coletados e o níveis de p24 extracelular foram  
10 determinados. Os sobrenadantes são diluídos 1 em 10.000 e os níveis de p24 avaliados usando o kit de ensaio Vironostika p24. EC50 é calculada como a concentração necessária para inibir a produção de HIV p24 até 50% daquela dos controles sem fármacos.



X	Y	R1	R2	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	CC50 (μM)
O	O	7-Br	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	++	+++	+
O	O	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	++		NT
O	O	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (3,4-ClPh)	+++	+++	+
O	O	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (3,4-ClPh)	NT	+++	+
O	O	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	NT	+++	+
O	O	7-Me		+	NT	NT
O	O	7-Me		+++	NT	NT
O	O	7-Me		+	NT	NT
O	O	7-Me		+++	NT	NT
O	O	7-Me		+++	NT	NT

N/A não-aplicável

NT não testado

+++ indica um valor entre 0,001 μM e 1 μM.

5 ++ indica um valor entre 1 μM e 10 μM.

+ indica um valor maior do que 1 μM.

Exemplo 28.4 Comparação da atividade contra a HIV integrase o tipo selvagem e a mutante (Q148K)

Exemplo 28.4.1 Ensaio de transferência de fita:

Um procedimento de ensaio de transferência de fita similar àquele publicado (Ovenden et al. *Phytochemistry*. Dezembro de 2004; 65(24):3255-9.) é usado. Resumidamente, 400 ng da enzima, do tipo selvagem ou mutante resistente a fármaco, é misturado com o composto a ser testado e incubado com substrato de DNA 30 nM. O DNA do substrato é projetado para mimetizar o terminal de DNA do HIV que sofreu processamento da extremidade 3' e consiste dos oligonucleotídeos da sequência U5 LTR anelados marcados com digoxigenina (DIG; 5'- ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-S') ou biotina (5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3') de modo que cada substrato tenha ou uma etiqueta DIG ou Bio em filamentos opostos. As reações são efetuadas por 1 h a 37°C. Os produtos gerados como resultado da atividade de transferência de filamentos são ligados às placas de estreptavidina e detectados usando o conjugado da fosfatase alcalina anti-DIG e substrato p-nitrofenilfosfato.

Figura 1 representa como um exemplo os resultados do ensaio de transferência de fita dos compostos selecionados contra a integrase do tipo selvagem e a integrase contendo a mutação Q148K.

#### Exemplo 28.4.2 Enzimas mutantes:

HIV integrase foi modificada em um vetor *shuttle* (pGEM) contendo a maior parte da sequência gag e pol do

HIV-1 usando mutagênese direcionada a sítio para gerar sequências de integrase que tenham sido publicadas como conferidoras de resistência aos inibidores da integrase publicados. Estes incluem, porém não estão limitados, às 5 mutações tais como Q148K. A região codificadora da integrase foi então submetida a PCR e clonada em um vetor de expressão bacteriano. A introdução específica da(s) mutação(ões) desejadas foi confirmada por análise de sequência. As proteínas foram expressas, purificadas e 10 usadas em ensaios de transferência de fitas.

Por todo este relatório a palavra "compreende (*comprise*)" ou variações tais como "compreende (*comprises*)" ou "compreendendo" serão entendidas como implicando na inclusão de um elemento formal, totalidade ou passo, ou 15 grupo de elementos, totalidade ou passos, porém não a exclusão de qualquer outro elemento, totalidade ou passo, ou grupo de elementos, totalidade ou passos.

Todas as publicações mencionadas neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência. Qualquer 20 discussão dos documentos, atos, materiais, dispositivos, artigos ou semelhantes que tenham sido incluídos no presente relatório descritivo, é feita somente com o propósito de fornecer um contexto para a presente invenção. Isto não deve ser tomado como uma consideração de que

qualquer um ou todos esses assuntos formam parte da base da técnica anterior ou eram de conhecimento geral comum no campo relevante à presente invenção, conforme existente na Austrália ou em qualquer outro lugar antes da data de  
5 prioridade de cada reivindicação deste pedido.

Será percebido pelas pessoas versadas na técnica que numerosas variações e/ou modificações podem ser feitas à invenção conforme mostrado nas modalidades específicas sem sair do espírito ou escopo da invenção, conforme amplamente  
10 descrito. Estas modalidades devem ser, conseqüentemente, consideradas em todos os sentidos como ilustrativas e não como restritivas.

#### Referências

Tisler, M. e Zupet, R., Organic Preparations and  
15 Procedures International, 22(4), 1990, 532-534.

Vompe A.F. & Turitsyna N.F., J.Gen.Chem.of the USSR,  
1957, 27, 3318-3325.

Martinez-Barrasa V., Delgado F., Burgos C, Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L. & Alvarez-Builla J.,  
20 Tetrahedron, 2000, 56, 2481-2490.

Carceller R., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M. L., Alvarez-Builla J., Fajardo M., Gomez-Sal P. & Gago F., Tetrahedron, 1994, 50(17), 4995-5012.

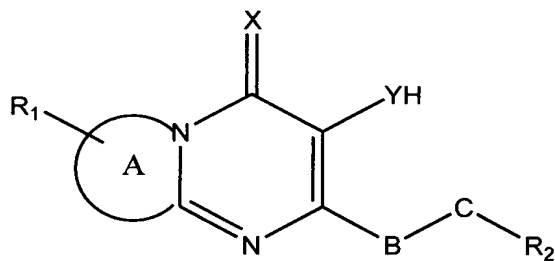
Burgos C, Delgado F., Garcia-Navio J.L., Izaquierdo M.L. & Alvarez-Builla J., Tetrahedron, 1995, 51(31), 8649-8654.

de La Rosa R., Martinez-Barrasa V., Burgos C. & 5 Alvarez-Builla J., Tet.Let, 2000, 41, 5837-5840. Behrman E.J., Kiser R.L., Garas W.F., Behrman E.C. & Pitt B.M., J.Chem.Res.(M), 1995,1051-1063.



## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I ou um derivado, sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo **caracterizado pelo** fato de que:



I

A é uma porção heteroaromática ou bicíclica aromática ou monocíclica fundida ao anel contendo nitrogênio;

X é selecionado do grupo consistindo de O e S;

10 Y é selecionado do grupo consistindo de O e S;

R<sub>1</sub> é 0-3 substituintes, cada um dos quais é independentemente selecionado do grupo consistindo de CN, C<sub>1-10</sub>alquila, C<sub>2-10</sub>alquenila, C<sub>1-10</sub>alquilPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-10</sub>alquila, C<sub>1-10</sub>alquilNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-C<sub>1-10</sub>alquilNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halo, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, 15 alquilarila, alquilheteroarila, arila, heteroarila, -O-alquilarila, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquila, C(O)C<sub>1-4</sub>alquila, C<sub>1-10</sub>alquila, C<sub>1-10</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NH(CO)(CO)NHC<sub>1-4</sub>alquila; 20 ou R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>, tomados junto com o nitrogênio preso, formam um

anel heterocíclico de 5 a 7 elementos o qual contém zero a dois heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S onde S pode estar no estado de oxidação S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub> e em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituído nos átomos de carbono ou nitrogênio com um ou mais substituintes selecionados de halo, arila, C(O)C<sub>1-4</sub>alquila, SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquila, SO<sub>2</sub>H, C<sub>1-4</sub>alquila, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquila, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; C<sub>1-4</sub>alquilNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de H, e C<sub>1-4</sub>alquila ou R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub>, junto com o nitrogênio preso, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 elementos o qual contém zero a dois heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S onde S pode estar no estado de oxidação S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub> e em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituído nos átomos de carbono ou nitrogênio por um ou mais substituintes selecionados de halo e C<sub>1-4</sub>alquila;

quando R<sub>1</sub> é alquilarila ou -O-alquilarila, o grupo arila do referido substituinte alquilarila é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de C<sub>1-10</sub>alquila, -O-C<sub>1-10</sub>alquila, C<sub>1-10</sub>alquilNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-C<sub>1-10</sub>alquilNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, halo, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilarila, -O-alquilarila, SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>

B é -C(O)-;

C é selecionado do grupo consistindo de -O-, -NH- e -

NH-NH-C(O)-;

$R_2$  é selecionado do grupo consistindo de heteroarila, heterociclila, e  $R_7$ ;

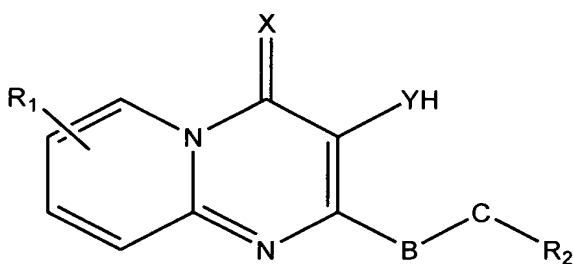
$R_7$  é selecionado de H, alquilarila e  $C_{1-10}$ alquila;

5 contanto que, se  $R_2$  é  $R_7$ , então, B e C devem estar presentes.

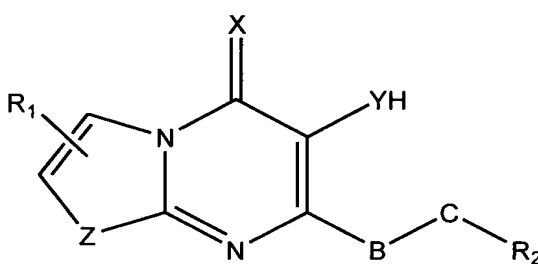
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que  $R_2$  é heteroarila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que  $R_2$  é substituído por arila ou alquilarila.

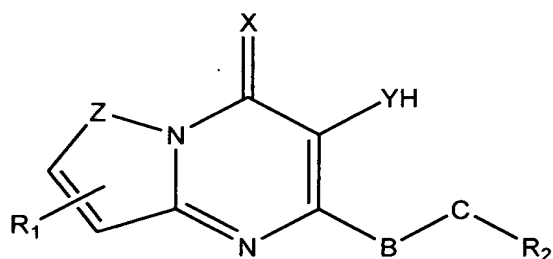
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o composto de fórmula I é selecionado do grupo consistindo de  
15 compostos de fórmula II, III, IV, V e VI:



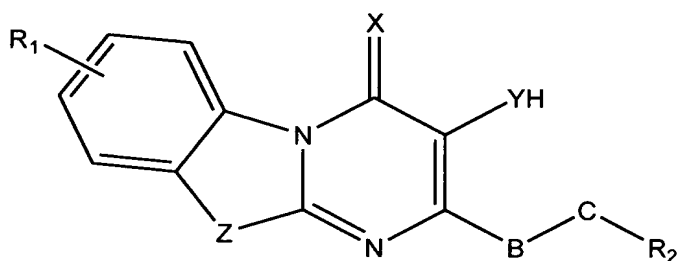
II



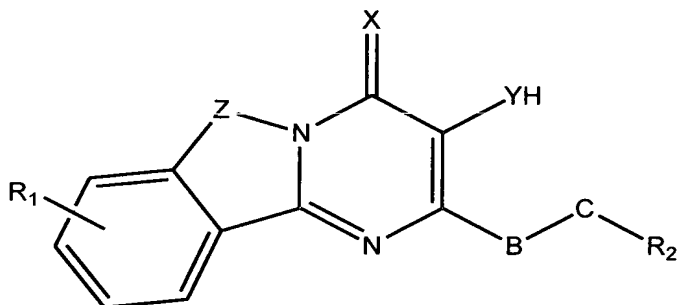
III



IV



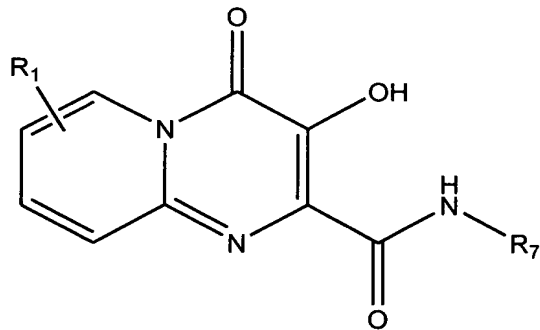
V



VI

em que Z é O, S ou NR<sub>8</sub> em que R<sub>8</sub> é H, C<sub>1-10</sub>alquila, C<sub>1-10</sub>alquilNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilarila, alquilheteroarila, arila e heteroarila.

10 5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o composto de fórmula I é um composto de fórmula VII:



VII

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo** fato de que NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> é morfolina.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que R<sub>1</sub> é um a três substituintes, cada um independentemente selecionado de NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos um dos substituintes R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>, tomados junto com o nitrogênio preso, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 elementos, o qual contém zero a dois heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S onde S pode estar no estado de oxidação S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub> e em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituído nos átomos de carbono ou nitrogênio por um ou mais substituintes selecionados de halo, arila, C(O)C<sub>1-4</sub>alquila, SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquila,

SO<sub>2</sub>H, C<sub>1-4</sub>alquila, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquila, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; C<sub>1-4</sub>alquilNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo** fato de que o referido anel heterocíclico de 5 a 7 elementos compreende um heteroátomo de S adicional no estado de oxidação S(O)<sub>2</sub>.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos um substituinte R<sub>1</sub> é 4-metil-piperazina-1-ila.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, **caracterizado pelo** fato de que R<sub>1</sub> é dois substituintes.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** fato de que R<sub>7</sub> é difluorobenzila.

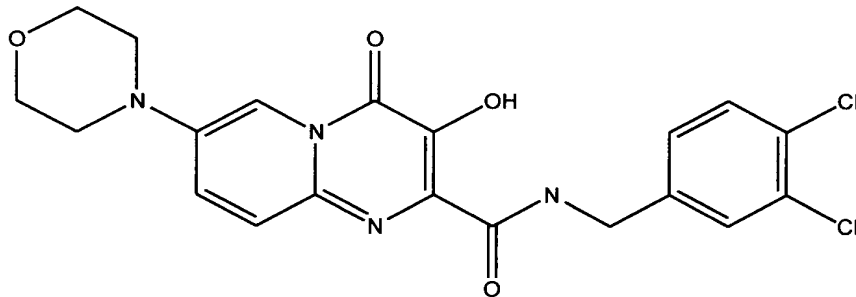
13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** fato de que R<sub>7</sub> é fluorobenzila, mais preferivelmente 4-fluorobenzila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** fato de que R<sub>7</sub> é diclorobenzila, mais preferivelmente 3,4-diclorobenzila.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo** fato de que a heteroarila é selecionada do grupo consistindo de tetrazola, triazola, pirazola, imidazola, oxazola,

oxadiazola, tiazola, tiadiazola.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de ser da fórmula:



5 17. Método de tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo **caracterizado pelo** fato de compreender administração, ao referido indivíduo, de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um derivado, sal ou pró-  
10 fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

18. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou um derivado, sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo **caracterizado pelo** fato de ser para o preparo de um medicamento para o  
15 tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17 ou uso de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado pelo** fato de que a infecção viral é uma infecção pelo HIV ou SIV.

20 20. Composição farmacêutica **caracterizada pelo** fato de

compreender um composto como definido por qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das  
5 reivindicações 1 a 8, ou um derivado, sal ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado pelo** fato de que ser para uso no tratamento ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 13,  
10 **caracterizado pelo** fato de ser para uso no tratamento ou profilaxia de uma infecção por HIV ou SIV.



Resumo da Patente de Invenção para: **"PIRIMIDINONAS BICÍCLICAS E SEUS USOS"**.

(Dividido do pedido de patente PI 0720564-3 de 22/06/2009).

A presente invenção fornece um composto de Fórmula I  
5 ou um derivado, sal ou pró-droga farmacologicamente  
aceitável deste. É ainda fornecido um método de tratamento  
ou profilaxia de uma infecção viral em um indivíduo  
compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma  
quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um  
10 derivado, sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável  
deste. Uma composição farmacêutica ou medicamento  
compreendendo um composto de Fórmula I também é fornecido.