

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

(21) **PI 0620643-3 A2**

BRPI0620643A2

(22) Data de Depósito: 20/12/2006

(43) **Data da Publicação:** 20/12/2011
(RPI 2137)

(51) **Int.Cl.:**

C07D 487/04

A61K 31/519

A61P 3/00

A61P 7/00

A61P 9/00

A61P 25/00

(54) **Título:** COMPOSTOS DE HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE DPP-IV, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, PRODUTOS E USOS DOS COMPOSTOS

(30) **Prioridade Unionista:** 23/12/2005 US 60/753,382

(73) **Titular(es):** NOVARTIS AG

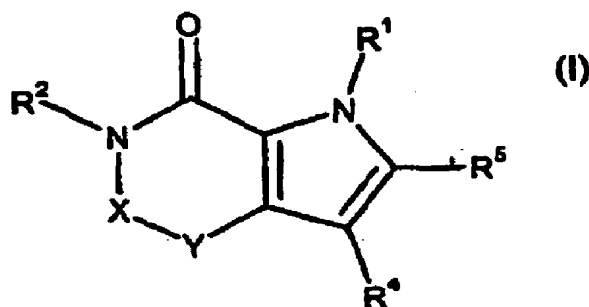
(72) **Inventor(es):** Amanda Fillmore, Christopher Antony Hurley, Christopher Higgs, Daniel Kaspar Baeschlin, David Edward Clark, Finton Sirockin, Garry Fenton, Jonathan Mark Sutton, Neil Victor Harris, Nils Ostermann, Robert Edward Mackenzie, Stephen John Dunsdon, Sussie Lerche Krintel

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006070029 de 20/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/071738de 28/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE DPP-IV, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, PRODUTOS E USOS DOS COMPOSTOS. A invenção refere-se a novos compostos de deazaxantina e de-aza-hipoxantina, de fórmula (1) em que X é -CH= e Y é =N-; ou X é -C(O)- e Y é -N(R³)-; Os compostos podem ser úteis na terapia de doenças e condições em que a dipeptidípeptidase-IV (DPP-IV) está implicada.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE DPP-IV, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, PRODUTOS E USOS DOS COMPOSTOS"**.

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos e o seu uso em terapia.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV) é uma serina protease que cliva dipeptídeos N-terminais de uma cadeia de peptídeo contendo, em geral, um resíduo de prolina na penúltima posição. DPP-IV é amplamente expressa no tecido de mamífero como uma proteína de membrana integral tipo II. A protease é expressa na superfície de células epiteliais diferenciadas do intestino, fígado, túbulos próximos ao rim, próstata, corpo lúteo e em subgrupos de leu-
15 cócito, tais como linfócitos e macrófagos. Uma forma solúvel da enzima é encontrada no soro que tem estrutura e função idênticas à forma ligada à membrana da enzima, porém necessita do domínio de transmembrana hidrofóbico.

DPP-IV tem muitos substratos fisiologicamente relevantes, incluindo quimiocinas (por exemplo eotaxina e quimiocina derivada de macrófago),
20 neuropeptídeos (por exemplo, neuropeptídeo Y e substância P), peptídeos vasoativos, e incretinas (por exemplo GLP-1 e GIP). GLP-1 (peptídeo-1 glucagon-símile) é um hormônio produzido nas células L do intestino delgado distal com respeito a nutrientes ingeridos. Receptor de GLP-1 que liga-se em vários tecidos estimula a expressão de gene de insulina, biossíntese e
25 secreção de insulina dependente de glicose, inibe secreção de glucagon, promove a saciedade, reduz a velocidade de esvaziamento gástrico e promove o crescimento de células beta pancreáticas.

Embora o papel biológico de DPP-IV nos sistemas de mamífero não tenha sido completamente estabelecido, acredita-se que desempenha
30 um importante papel no metabolismo de neuropeptídeo, ativação de célula T, ligação de células de câncer ao endotélio e a entrada de HIV em células linfoides. Foi descoberto da mesma forma que DPP-IV é responsável por

inativação de peptídeo-1 glucagon-símile (GLP-1). Uma vez que GLP-1 é um estimulador principal de secreção de insulina pancreática e tem efeitos benéficos diretos sobre a disposição à glicose, inibição de DPP-IV parece representar um método atrativo para tratar, por exemplo, diabetes melito não-
5 dependente de insulina (NIDDM).

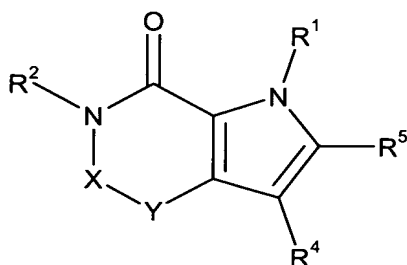
DPP-IV da mesma forma tem mostrado desempenhar uma papel na resposta imune. Expressa por linfócitos de T-CD4+, onde é sinônimo com o antígeno CD26, DPP-IV desempenha um importante papel no mecanismo de rejeição ao transplante (Transplantation 1997, 63 (10), 1495-500). Permi-
10 tindo-se supressão mais seletiva da resposta imune, a inibição de DPP-IV representa um método extremamente promissor na prevenção de rejeição ao transplante em pacientes de transplante.

Inibidores de DPP-IV são descritos entre outros em WO-A-02/068420, WO-A-04/018468, WO-A-04/111051, EP-A-1338595, WO-A-
15 03/104229, WO-A-04/050656, WO-A-04/048379, WO-A-04/096806, WO-A-05/021550, WO-A-04/108730, WO-A-03/004496, WO-A-03/024965 e WO-A-04/033455.

A citação de qualquer documento aqui não é entendida como uma admissão que tal documento é pertinente à técnica anterior, ou conside-
20 rado material para a patentabilidade de qualquer reivindicação do presente pedido. Qualquer declaração sobre o conteúdo ou uma data de qualquer documento, é baseada na informação disponível ao candidato na hora de depositar e não constitui uma admissão sobre a precisão de tal uma declaração.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um primeiro aspecto da invenção é um composto de fórmula (I):



(I)

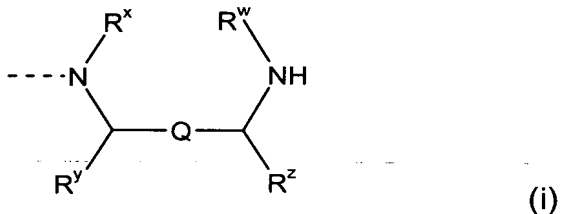
em que

X é -CH= e Y é =N-; ou X é -C(O)- e Y é -N(R³)-;

R¹, R² e R³ são independentemente cada qual hidrogênio, -W-hidrocarbila ou -W-heterociclila qualquer um dos quais é opcionalmente substituído, particularmente na parte hidrocarbila ou heterociclila, com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; em que o ou cada W é independentemente uma ligação ou um ligador que tem a partir de 1 a 8 átomos em cadeia e selecionado a partir de, por exemplo, -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)_m-, -NR^a-, carbociclileno (por exemplo, ciclopropileno), heterociclileno; C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆ alquila; e combinações quimicamente apropriadas destes; e em que o ou cada R^a é independentemente hidrogênio, hidróxi ou hidrocarbila opcionalmente interrompido por uma ligação -O- ou -NH-;

R⁴ é hidrogênio ou um grupo de retirada de elétron, por exemplo, -CF₃, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_mR⁸ ou -CH₂OR¹⁰;

R⁵ é um grupo de fórmula (i):



em que

Q é uma ligação ou alquilenos que compreende 1, 2 ou 3 átomos de carbono em cadeia opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; e

R^w, R^x, R^y e R^z são cada qual independentemente hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²;

ou dois dentre R^w, R^x, R^y e R^z empregados juntos formam uma ponte de alquilenos que compreende 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono em cadeia, a ponte opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; e os outros dois são cada qual hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²;

R⁸ e R⁹ são cada qual independentemente hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; ou R⁸ e R⁹ empregados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam he-

terociclila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

R^{10} é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de R^{11} e R^{12} ;

5 R^{11} é arila ou heteroarila qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

cada R^{12} é independentemente selecionado a partir de:

(i) porções funcionais selecionadas a partir de hidróxi, halogênio, amino e -CN;

10 (ii) alquila que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios;

(iii) alquila que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituída com uma ou duas das referidas porções funcionais (i);

15 (iv) alcóxi que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios; e

(v) alcóxi que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituída com uma ou duas das referidas porções funcionais (i); ou dois R^{12} ligados ao mesmo átomo de carbono formam oxo (isto é, junto com o átomo de carbono ligado formam carbonila); e

20 m é 0, 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

Incluídos na invenção estão compostos nos quais, particularmente quando R^5 for diferente de homopiperazinila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , pelo menos duas das seguintes condições aplicam-se:

25 (i) R^1 seja selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de R^{12} , carbociclila e heterociclila; ou R^1 é carbociclila ou heterociclila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

30 (ii) R^2 é -W-hidrocarbila ou -W-heterociclila qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que W é um liga-

dor; e

(iii) R^4 é ciano;

e sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes.

Um segundo aspecto da invenção é um composto da invenção para uso terapêutico.

Outro aspecto da invenção é uma formulação farmacêutica que compreende um composto da invenção e, opcionalmente, um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da invenção é um produto que compreende um composto da invenção e um agente terapêutico; como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

Outro aspecto da invenção, é o uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição selecionada a partir de diabetes melito não-dependente de insulina, artrite, obesidade, transplante de alóenxerto, calcitonina-osteoporose, parada cardíaca, metabolismo de glicose prejudicado ou tolerância à glicose prejudicada, doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares ou renais e distúrbios neurodegenerativos ou cognitivos.

Outro aspecto da invenção é o uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, atenuar as mudanças catabólicas pós-cirúrgicas ou respostas hormonais ao estresse, reduzir a mortalidade e morbidez depois de infarto miocárdico, modulador a hiperlipidemia ou condições associadas, ou reduzir os níveis de VLDL, LDL ou Lp(a).

Outro aspecto da invenção, é um método de tratar ou prevenir uma doença ou condição em um paciente que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção.

Os compostos da invenção podem existir em formas diferentes, tais como ácidos livres, bases livres, ésteres e outros profármacos, sais e tautômeros, por exemplo, e a descrição inclui todas as formas variantes dos compostos.

Será entendido que a invenção especificamente inclui variantes

de compostos individuais ou exemplares ou classes de composto nas quais uma ou mais porções foram substituídas por alternativas descritas neste pedido.

A extensão de proteção inclui produtos falsificados ou fraudulentos que contêm ou pretendem conter um composto da invenção independente se eles contêm um tal composto na realidade e independente se qualquer tal composto está contido em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Incluídos portanto no escopo de proteção estão pacotes que incluem uma descrição ou instruções que indicam que o pacote contém uma espécie ou
 5 formulação farmacêutica da invenção e um produto que é ou compreende ou
 10 pretende ser ou compreender, uma tal formulação ou espécies.

Ao longo da descrição e reivindicações desta especificação, o singular abrange o plural a menos que o contexto requeira de outra maneira. Em particular, onde o artigo indefinido é empregado, a especificação deve
 15 ser entendida como considerando a pluralidade bem como singularidade, a menos que o contexto requeira de outra maneira.

Aspectos, números inteiros, características, compostos, porções químicas ou grupos descritos junto com um aspecto particular, modalidade ou exemplo da invenção, devem ser entendidos como sendo aplicáveis a
 20 qualquer outro aspecto, modalidade ou exemplo aqui descrito, a menos que incompatível com estes.

Ao longo da descrição e reivindicações desta especificação, as palavras "compreende" e "contém" e variações das palavras, por exemplo, "compreendendo" e "compreender", significa "incluir mas não limitado a" e
 25 não são pretendidos para (e não exclui) excluir outras porções, aditivos, componentes, números inteiros ou etapas.

Outros aspectos e modalidades da descrição são mencionados na seguinte descrição e reivindicações.

DESCRIÇÃO DE VÁRIAS MODALIDADES

30 Os seguintes termos e abreviações são empregados nesta especificação:

Hidrocarbila

O termo "hidrocarbila" quando aqui utilizado inclui referência a uma porção que consiste exclusivamente em hidrogênio e átomos de carbono; uma tal porção pode compreender uma porção alifática e uma aromática. Ciclo-hidrocarbila portanto inclui grupos hidrocarbila cíclicos saturados ou insaturados. A porção pode compreender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 átomos de carbono. Exemplo de grupos hidrocarbila incluem C₁₋₆ alquila (por exemplo, C₁, C₂, C₃ ou C₄ alquila, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila); C₁₋₆ alquila substituída por arila (por exemplo, fenila) ou por cicloalquila; cicloalquila (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila); arila (por exemplo, fenila, naftila ou fluorenila) e similares.

Carbociclila

O termo "carbociclila" quando aqui utilizado, inclui referência a uma porção de anel saturada (por exemplo, cicloalquila) ou insaturada (por exemplo, arila) que tem 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 átomos de anel de carbono. Em particular, carbociclila inclui um anel de 3 a 10 membros ou sistema de anel e, em particular, um anel de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado. Por exemplo, uma porção carbocíclica é, por exemplo, selecionado a partir de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, norbornila, biciclo[2,2,2]octila, fenila, naftila, fluorenila, azulenila, indenila, antrila e similares.

Heterociclila

O termo "heterociclila" quando aqui utilizado, inclui referência para uma porção de anel heterocíclica saturada (por exemplo, heterocicloalquila) ou insaturada (por exemplo, heteroarila) que tem de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 átomos de anel, pelo menos um dos quais é selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. Este termo inclui referência a grupos tais como, pirazolila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, oxiranila, azirinila, 1,2-oxatiolanila, imidazolila, tienila, furila, tetra-hidrofurila, piranila, tiopiranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2H-pirrolila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, imidazolidinila, benzimidazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidinila, piraniol, tiazolila, isotiazolila,

5 ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piperidila (por exemplo, piperidin-1-ila), piperazinila (por exemplo, piperazin-1-ila), piridazinila, morfolinila, tiomorfolinila, indolizinila, isoindolila, 3*H*-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4*H*-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, deca-hidroquinolila, octa-hidroisoquinolila, benzofuranila, dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, β -carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila, cromanila e similares.

Alquila

15 Os termos "alquila" e "C₁₋₆ alquila" quando aqui utilizados, incluem referência a uma porção de alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. Estes termos incluem referência a grupos tais como metila, etila, propila (n-propila ou isopropila), butila (n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), pentila, hexila e similares. Em uma classe de modalidades alquila tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

Alquenila

20 Os termos "alquenila" e "C₂₋₆ alquenila" quando aqui utilizados, incluem referência a uma porção de alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e que tem, além disso, pelo menos uma ligação dupla, de estereoquímica E ou Z onde aplicável. Estes termos incluem referência a grupos tais como etenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila e 3-hexenila e similares.

Alquinila

30 Os termos "alquinila" e "C₂₋₆ alquinila" quando aqui utilizados, incluem referência a uma porção de alquila de cadeia linear ou ramificada que tem 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e tendo, além disso, pelo menos uma ligação tripla. Estes termos incluem referência a grupos tais como etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila e 3-hexinila e similares.

Alcóxi

Os termos "alcóxi" e "C₁₋₆ alcóxi" quando aqui utilizados, incluem referência a -O-alquila, em que alquila é cadeia linear ou ramificada e compreende 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. Em uma classe de modalidades, alcóxi tem 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Estes termos incluem referência a grupos tais como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi, pentóxi, hexóxi e similares.

Cicloalquila

O termo "cicloalquila" quando aqui utilizado, inclui referência a uma porção alicíclica que tem 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. O grupo pode ser um sistema de anel policíclico. Mais frequentemente, grupos cicloalquila são monocíclicos. Este termo inclui referência a grupos tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e similares.

Arila

O termo "arila" quando aqui utilizado, inclui referência a um sistema de anel aromático que compreende 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 átomos de carbono de anel. O grupo é frequentemente fenila, mas pode ser um sistema de anel policíclico, tendo dois ou mais anéis, pelo menos um dos quais é aromático. Este termo inclui referência a grupos tais como fenila, naftila, fluorenila e similares.

Heterocicloalquila

O termo "heterocicloalquila" quando aqui utilizado, inclui referência a uma porção heterocíclica saturada que tem 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de carbono de anel e 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos de anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre. O grupo pode ser um sistema de anel policíclico, porém mais frequentemente pode ser monocíclico. Este termo inclui referência a grupos tais como azetidínla, pirrolidínla, tetra-hidrofuranila, piperidínla, oxiranila, pirazolidínla, imidazolila, indolizidínla, piperazinila, tiazolidínla, morfolínla, tiomorfolínla, quinolizidínla e similares.

Heteroarila

O termo "heteroarila" quando aqui utilizado, inclui referência a um sistema de anel aromático que tem 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou

16 átomos de anel, pelo menos um dos quais é selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. O grupo pode ser um sistema de anel policíclico, tendo dois ou mais anéis, pelo menos um dos quais é aromático, porém é mais frequentemente monocíclico. Este termo inclui referência a grupos tais

5 como pirimidinila, furanila, benzo[b]tiofenila, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirrolidinila, piridinila, benzo[b]furanila, pirazinila, purinila, indolila, benzimidazolila, quinolinila, fenotiazinila, triazinila, ftalazinila, 2H-cromenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isoindolila, indazolila, purinila, isoquinolinila, quinazolinila, pteridinila e similares.

10 Halogênio

O termo "halogênio" quando aqui utilizado, refere-se a F, Cl, Br ou I. Em uma classe particular de modalidades, halogênio é F ou Cl, dos quais F é mais comum.

Será apreciado que porções orgânicas lineares aqui mencionadas podem compreender, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de

15 carbono, ao mesmo tempo que porções cíclicas podem compreender anéis simles que têm 4, 5, 6, 7 ou 8 (por exemplo, 5, 6 ou 7) átomos de anel ou podem compreender anéis fundidos, dos quais cada anel tem 4, 5, 6, 7 ou 8 (por exemplo, 5, 6 ou 7) átomos de anel.

20 Substituído

O termo "substituído" quando aqui utilizado, em referência a uma porção ou grupo, significa que um ou mais átomos de hidrogênio na respectiva porção, especialmente até 5, mais especialmente 1, 2 ou 3 dos átomos de hidrogênio (é)são substituído(s) independentemente um do outro pelo

25 número correspondente dos substituintes descritos. Onde o substituinte é halo, particularmente flúor, qualquer número de hidrogênios, pode ser substituído em princípio.

Claro, será entendido que substituintes só estão em posições onde eles são quimicamente possíveis, a pessoa versada na técnica que

30 pode decidir (experimental ou teoricamente) sem esforço inapropriado, se uma substituição particular é possível. Por exemplo, grupos amino ou hidróxi com hidrogênio livre podem ser instáveis, se ligados a átomos de carbono

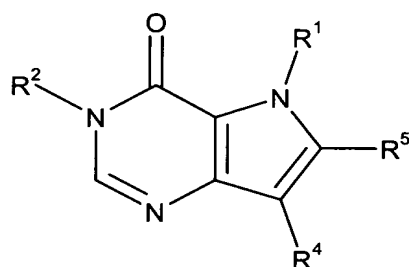
com ligações insaturadas (por exemplo, olefínicas). Adicionalmente, claro, será entendido que os substituintes aqui descritos, podem eles mesmos ser substituídos por qualquer substituinte, sujeito à restrição acima mencionada a substituições apropriadas como reconhecido pela pessoa versada.

5 O termo "farmaceuticamente aceitável" quando aqui utilizado, refere-se a compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos ou animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, 10 comensurável com uma relação de benefício/risco razoável.

O termo "grupo de retirada de elétron" quando aqui utilizado, refere-se a qualquer átomo ou grupo que têm uma eletronegatividade maior do que aquela de um átomo de hidrogênio (isto é, como definido na escala de Pauling). Exemplos de grupos de retirada de elétron incluem halo (por 15 exemplo, bromo, flúor, cloro e iodo); nitro, carbóxi (incluindo, carbóxi esterificado), C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, formila, carboxiamido, sulfonila, arila, amônio quaternário, haloalquila (por exemplo, trifluorometila), ciano e similares. Exemplares são grupos funcionais, por exemplo, ciano, nitro, carbóxi, formila, sulfonila e amônio quaternário; da mesma forma exemplares são C₁₋ 20 C₂ haloalquila, notavelmente trifluorometila.

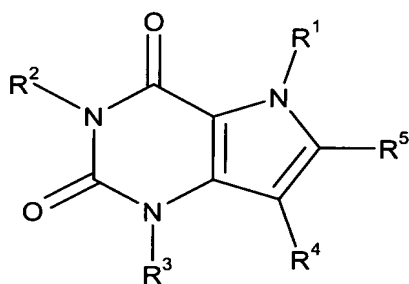
Compostos

Para a evitação de dúvida, compostos de fórmula (I) em que X é -CH= e Y é =N- tem a seguinte estrutura:



(II)

25 Compostos nos quais X é -C(O)- e Y é -N(R³)- têm a seguinte estrutura:



(III)

Modalidades de compostos da invenção são descritas abaixo. Será apreciado que as características especificadas em cada modalidade podem ser combinadas com outras características especificadas, para fornecer outras modalidades.

5

 R^1

Em uma modalidade da invenção, R^1 é hidrogênio.

Em outra modalidade, R^1 é -W-hidrocarbila, em que W é como previamente definido e mais particularmente é selecionado a partir de uma ligação, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_k-$, $(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^a-$, $-(CH_2)_n-NR^a-$, $(CH_2)_n-NR^aC(O)-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)O-$ e $-(CH_2)_n-S(O)_m-$, em que k e n são cada qual independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e hidrocarbila é, por exemplo, arila, em particular feni-
la, opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

15

Em uma outra modalidade, R^1 é -W-heterociclila, em que W é selecionado a partir de uma ligação, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-C(O)-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^a-$, $-(CH_2)_n-NR^a-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)O-$ e $(CH_2)_n-S(O)_m-$, em que k e n são cada qual independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e heterociclila é, por exemplo, heteroarila, em particular piridinila ou tienila e é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

20

Tipicamente, W é $-(CH_2)_n-$, particularmente $-CH_2-$ ou é $-(CH_2)_n-O-$, particularmente $-CH_2-O-$ ou $-CH_2CH_2O-$.

25

Em uma outra modalidade, R^1 é C_{1-6} alquila, por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Alcóxi pode ser não-

substituído ou substituído, por exemplo, por 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios, por exemplo, selecionados a partir de F e Cl. Alcoxialquila substituída e não-substituída que tem 2, 3, 4 ou 5 átomos de carbono podem ser mencionadas como grupos R^1 . Grupos R^1 exemplares incluem alquila linear e alcoxialquila linear, por exemplo, em qualquer caso que tenha um comprimento de cadeia de até 6 átomos, por exemplo, alcoxialquila de cadeia linear tendo 2, 3 ou 4 átomos de carbono. Em uma modalidade particular, R^1 é metila, etila, propila, butila ou 2-metoxietila.

Em uma outra modalidade, R^1 é C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Por exemplo, R^1 pode ser C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquenila (por exemplo, etenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 3-metil-but-2-enila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila ou 3-hexenila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em uma modalidade particular, R^1 é 3-metil-buten-2-ila.

Em uma outra modalidade, R^1 é C_{2-6} alquinila, por exemplo, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquinila (por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila ou 3-hexinila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em uma modalidade particular, R^1 é but-2-ina.

Em uma outra modalidade, R^1 é $-(CH_2)_n-R^6$, em que n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e R^6 é carbociclila (por exemplo, cicloalquila ou arila) ou heterociclila (por exemplo, heterocicloalquila ou heteroarila) qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; em que o ou cada qual R^{12} é selecionado a partir de, por exemplo, hidróxi; halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou 1, 2, 3 ou 3 ou mais halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi,

isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro).

Em uma outra modalidade, R^1 é $-(CH_2)_n$ -arila, em que n é 0, 1 ou 2 e arila é fenila, naftila ou fluorenila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Quando arila for fenila, é substituída preferivelmente em qualquer uma das posições 2, 3, 4 e 5 com um substituinte selecionado a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila.

Em uma outra modalidade, R^1 é benzila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R^{12} , em que o ou cada qual R^{12} é selecionado a partir de hidróxi, halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro). Substituintes exemplares são halogênio. A parte de fenila do grupo benzila é substituída preferivelmente em qualquer uma das posições 2, 3, 4 e 5 com um substituinte selecionado a partir de, por exemplo, halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila. Em uma modalidade particular, R^1 é 2-clorobenzila. Em outra modalidade, R^1 é 2-cloro-5-fluorometilbenzila. Em outra modalidade, R^1 é 3-metil-buten-2-ila, but-2-inila, 2-fluorobenzila ou benzila não-substituída. De referência particular, são os compostos em que R^1 é benzila não-substituída.

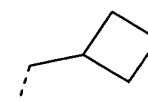
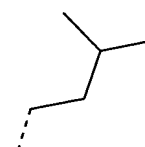
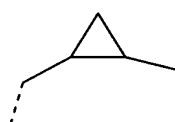
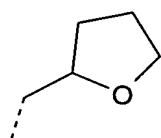
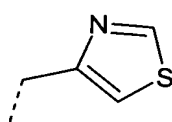
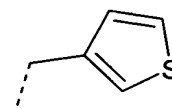
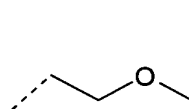
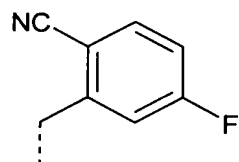
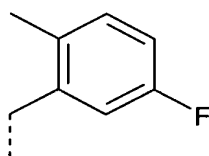
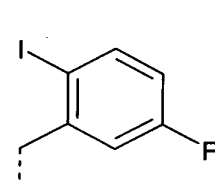
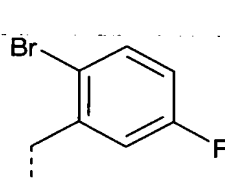
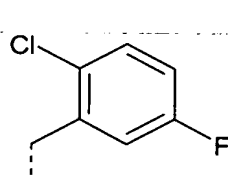
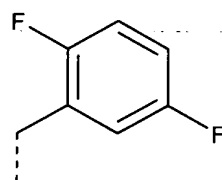
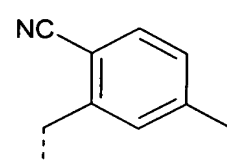
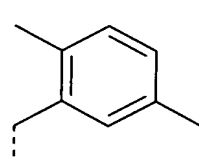
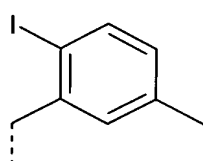
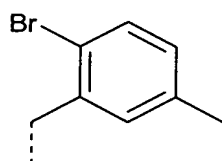
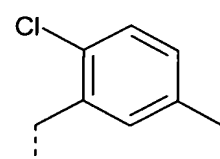
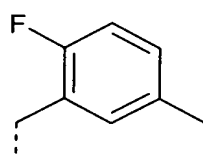
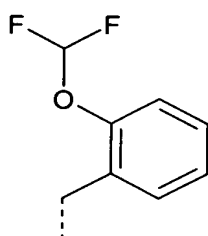
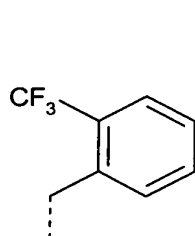
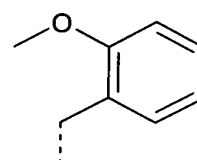
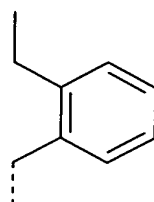
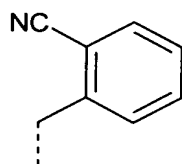
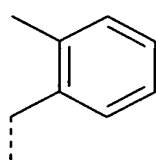
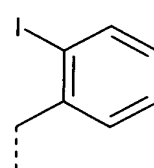
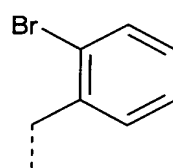
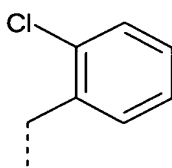
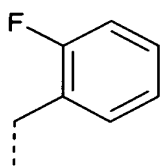
Em uma outra modalidade, R^1 é $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, em que n é 0, 1 ou 2, e cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Quando cicloalquila for ciclopropila, é substituída preferivelmente em qualquer uma das posições 2 e 3 com um substituinte selecionado a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila. Em uma modalidade particular, R^1 é ciclopropilmetila, 2-metilciclopropilmetila, ciclopropiletila ou ciclobutilmetila.

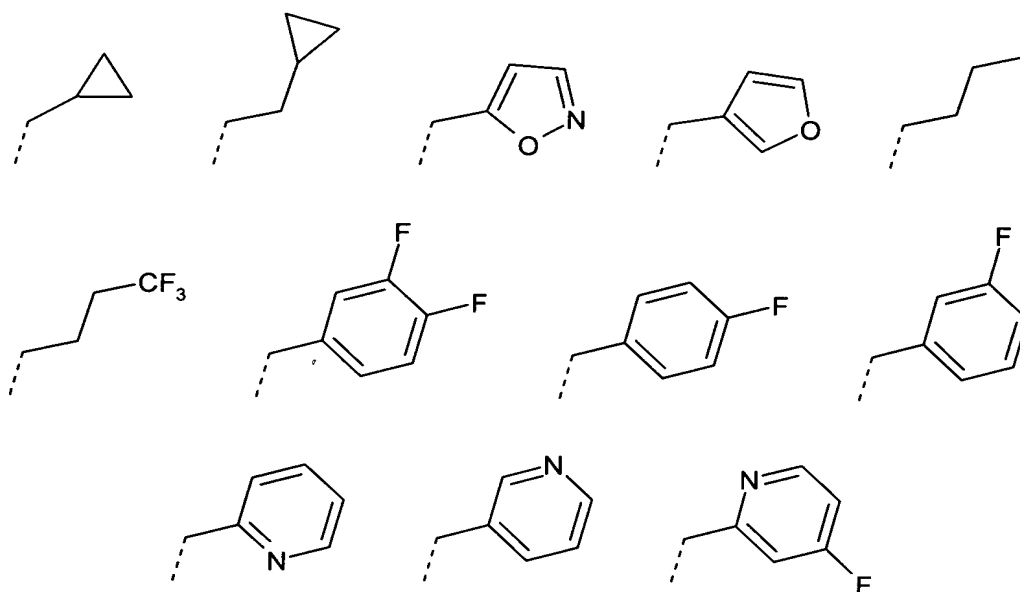
Em uma outra modalidade, R^1 é $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquila, em que n é 0, 1 ou 2 e heterocicloalquila é azetidinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, oxiranila, pirazolidinila, imidazolila, indolizidinila, piperazinila, tiazolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, quinolizidinila, qualquer
 5 uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . De referência, são os compostos em que a porção de heterocicloalquila é não-substituída. Em uma modalidade particular, R^1 é tetra-hidrofuranilmetila, por exemplo, tetra-hidrofuran-2-ilmetila.

Em uma outra modalidade, R^1 é $-(CH_2)_n$ -heteroarila, em que n é
 10 0, 1 ou 2 e heteroarila é pirimidinila, furanila, benzo[b]tiofenila, tiofenila, pirro-lila, imidazolila, pirrolidinila, piridinila, benzo[b]furanila, pirazinila, purinila, indolila, benzimidazolila, quinolinila, fenotiazinila, triazinila, ftalazinila, 2H-cromenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isoindolila, indazolila, purinila, iso-quinolinila, quinazolinila ou pteridinila, qualquer uma das quais é opcional-
 15 mente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada qual R^{12} é sele-cionado a partir de ciano, trifluorometila, hidróxi, halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com
 20 1, 2, 3 ou mais hidróxi ou halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro). De referência, são os compostos em que a porção de heteroarila é não-substituída. Em uma modalidade particular, R^1 é tiazolilmetila, furanilmetila ou oxazolilmetila.

25 Em uma outra modalidade da invenção, R^1 é um grupo selecio-nado a partir de:







Frequentemente, R^1 é 3-metil-buten-2-ila, but-2-inila, 2-fluoro-benzila ou benzila não-substituída.

R^2

Em uma modalidade da invenção, R^2 é hidrogênio.

- 5 Em outra modalidade, R^2 é -W-hidrocarbila, em que W é como definido previamente e mais particularmente é selecionado a partir de uma ligação, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^a-$, $-(CH_2)_n-NR^a-$, $-(CH_2)_n-S(O)_m-NR^a(CH_2)_k$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)O-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-NR^a-(CH_2)_k$ e $-(CH_2)_n-S(O)_m-$, em que k e n são cada qual independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e hidrocarbila é, por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), cicloalquila ou arila, em particular, metila, etila, ciclo-hexila, fenila ou naftila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Da mesma forma de referência, são os compostos em que W é um ligador que compreende uma ligação de carbociclileno ou heterociclileno.
- 10
- 15

- Em uma outra modalidade, R^2 é C_{1-6} alquila, por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Alcóxi pode ser não-
- 20

substituído ou substituído, por exemplo, por 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios, por exemplo, selecionados a partir de F e Cl. Alcoxialquila substituída e não-substituída que tem 2, 3, 4 ou 5 átomos de carbono, podem ser mencionados como grupos R^2 . Grupos R^2 exemplares incluem alquila linear e alcoxi-

5 alquila linear, por exemplo, em qualquer caso que tenha um comprimento de cadeia de até 6 átomos, por exemplo, alcoxialquila de cadeia linear tendo 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

Em uma outra modalidade, R^2 é C_{2-6} alquenila, por exemplo, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquenila (por exemplo, etenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-

10 butenila, 3-butenila, 3-metil-but-2-enila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila ou 3-hexenila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em uma modalidade particular, R^2 é 3-metil-buten-2-ila.

Em uma outra modalidade, R^2 é C_{2-6} alquinila, por exemplo, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquinila (por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-

15 butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila ou 3-hexinila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em uma modalidade parti-

20 cular, R^2 é but-2-ina.

Em uma outra modalidade, R^2 é -W-heterociclila, em que W é selecionado a partir de uma ligação, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^a-$, $-(CH_2)_n-$

25 NR^a- , $-(CH_2)_n-S(O)_m-NR^a(CH_2)_k$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)O-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-NR^a-(CH_2)_k$ e $-(CH_2)_n-S(O)_m-$, em que k e n são cada qual independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e R^a é selecionado a partir de hidrogênio, hidróxi, hidrocarbila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{10} ; e heterociclila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{10} ; e heterociclila é, por exemplo, heterocicloalquila ou heteroarila, em particular piperidin-

30 1-ila, tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila ou quinolin-4-ila qualquer uma das quais é opcional-

mente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Em uma classe de compostos, R^2 é quinolinila ou isoquinolinila, por exemplo, isoquinolin-1-ila. Da mesma forma de referência, são os compostos em que W é um ligador que compreende uma ligação de carbociclileno ou heterociclileno.

5 Tipicamente, W é $-(CH_2)_n-$, por exemplo, $-CH_2-$, ou é $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_m-$, por exemplo, $-CH_2-C(O)-$.

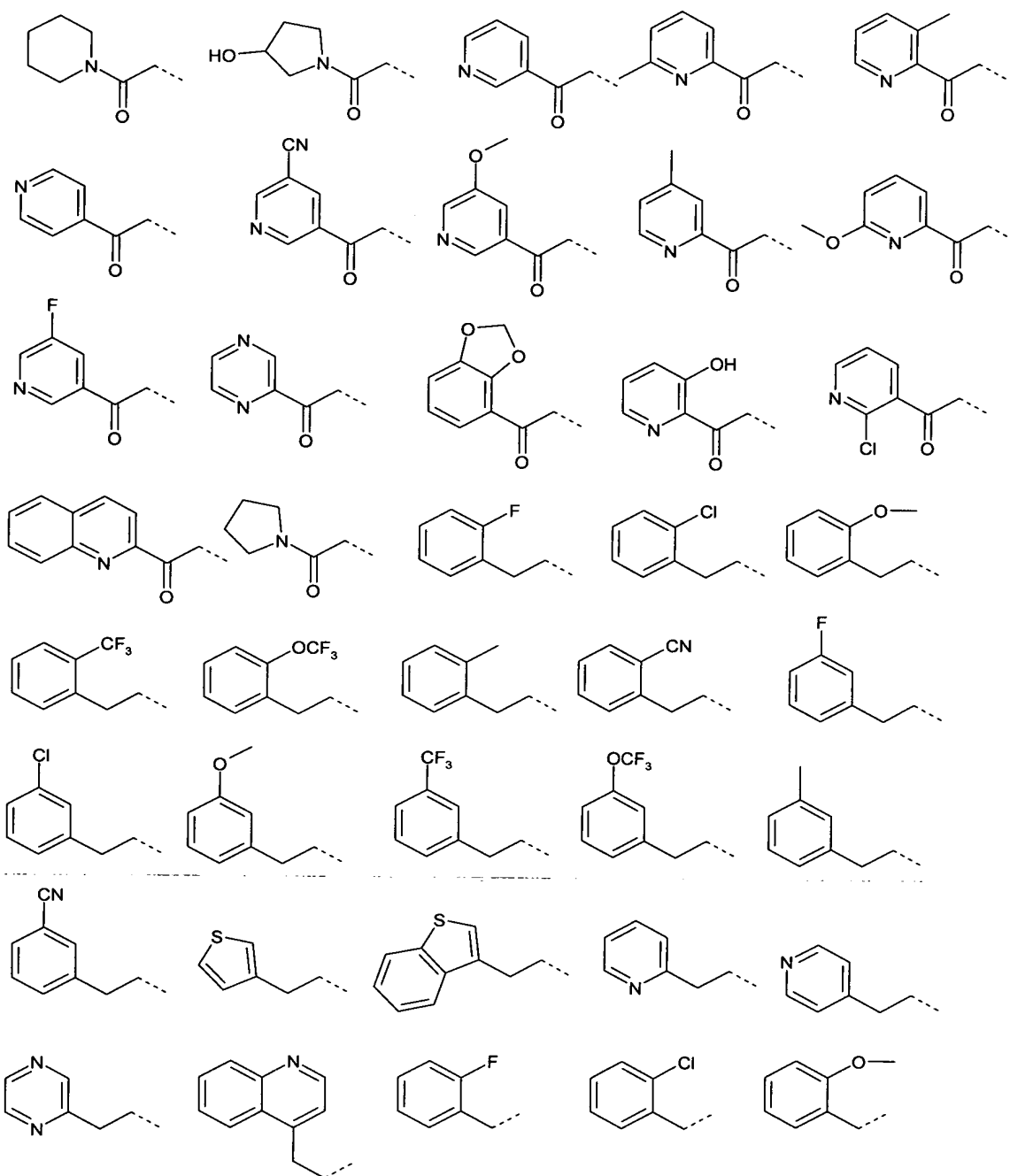
Em uma outra modalidade, R^2 é $-CH_2C(O)$ -hidrocarbila, $-CH_2C(O)O$ -hidrocarbila, $-CH_2C(O)$ -heterociclila ou $-CH_2$ -heterociclila; em que hidrocarbila é em particular, C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), cicloalquila (por exemplo, ciclo-hexila) ou arila (por exemplo, fenila ou naftila); e heterociclila é em particular heterocicloalquila (por exemplo, piperidin-1-ila) ou heteroarila (por exemplo, tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila ou quinolin-4-ila); e em que o grupo é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

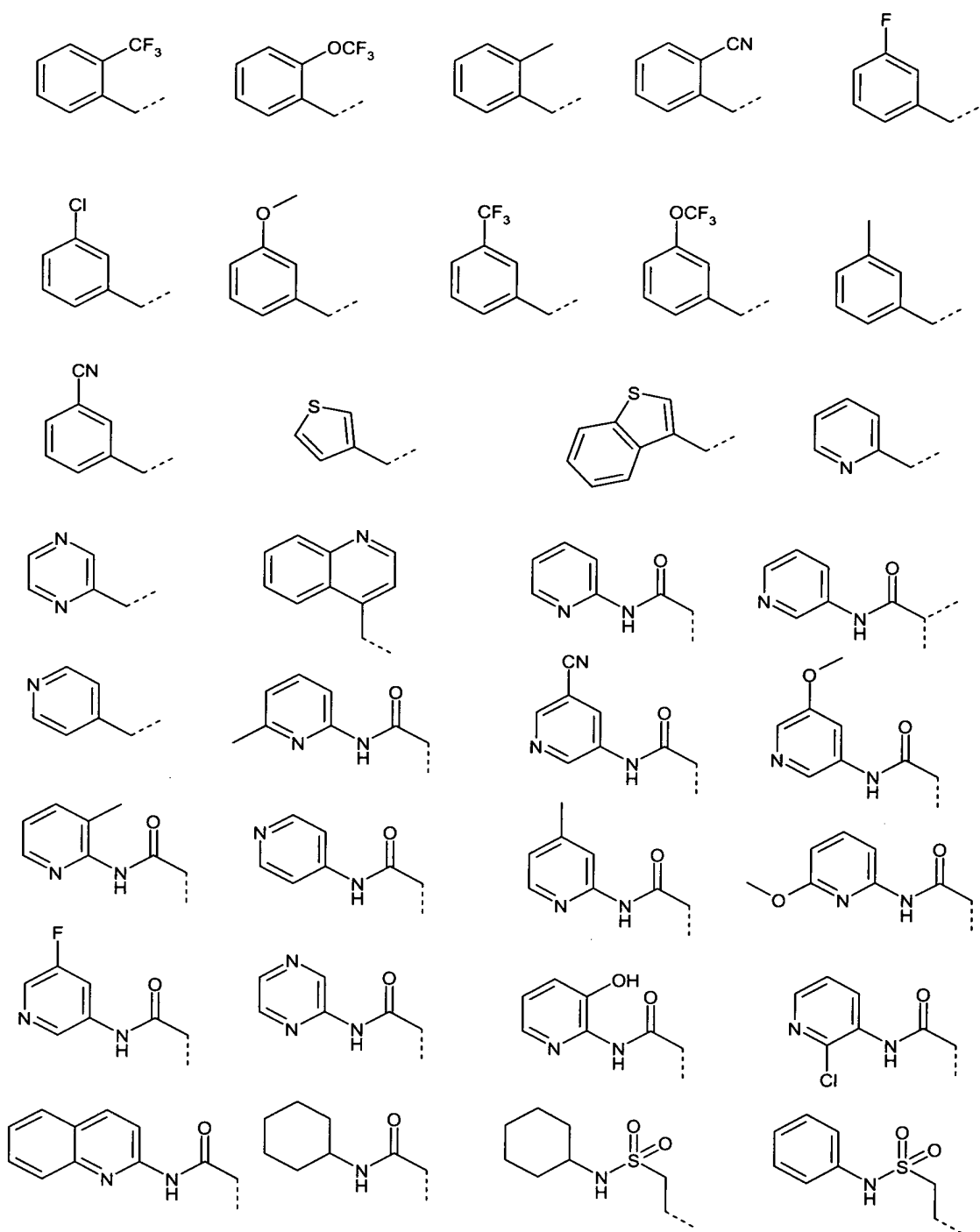
Em uma outra modalidade, R^2 é $-(CH_2)_n-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^7$, $-(CH_2)_n-C(O)R^7$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^7$, $-(CH_2)_n-NR^aS(O)_mR^7$, $-(CH_2)_n-S(O)_mNR^aR^7$ ou $-(CH_2)_n-S(O)_mR^7$, em que n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, e R^7 é carbociclila (por exemplo, arila) ou heterociclila (por exemplo, heteroarila) qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; em que o ou cada qual R^{12} é selecionado em particular de, por exemplo, ciano, trifluorometila, hidróxi; halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou com 1, 2, 3 ou mais halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 ou mais átomos de halogênios (por exemplo, flúor ou cloro). Da mesma forma, particularmente quando R^7 é heterociclila, dois R^{12} ligados ao mesmo átomo de carbono empregados juntos podem formar oxo. Grupo R^{12} particulares são selecionados a partir de metóxi, etóxi, metila, etila e halogênio, em que qualquer um dentre metóxi, etóxi, metila e etila é opcionalmente substituído por um ou mais halogênio(s), por e-

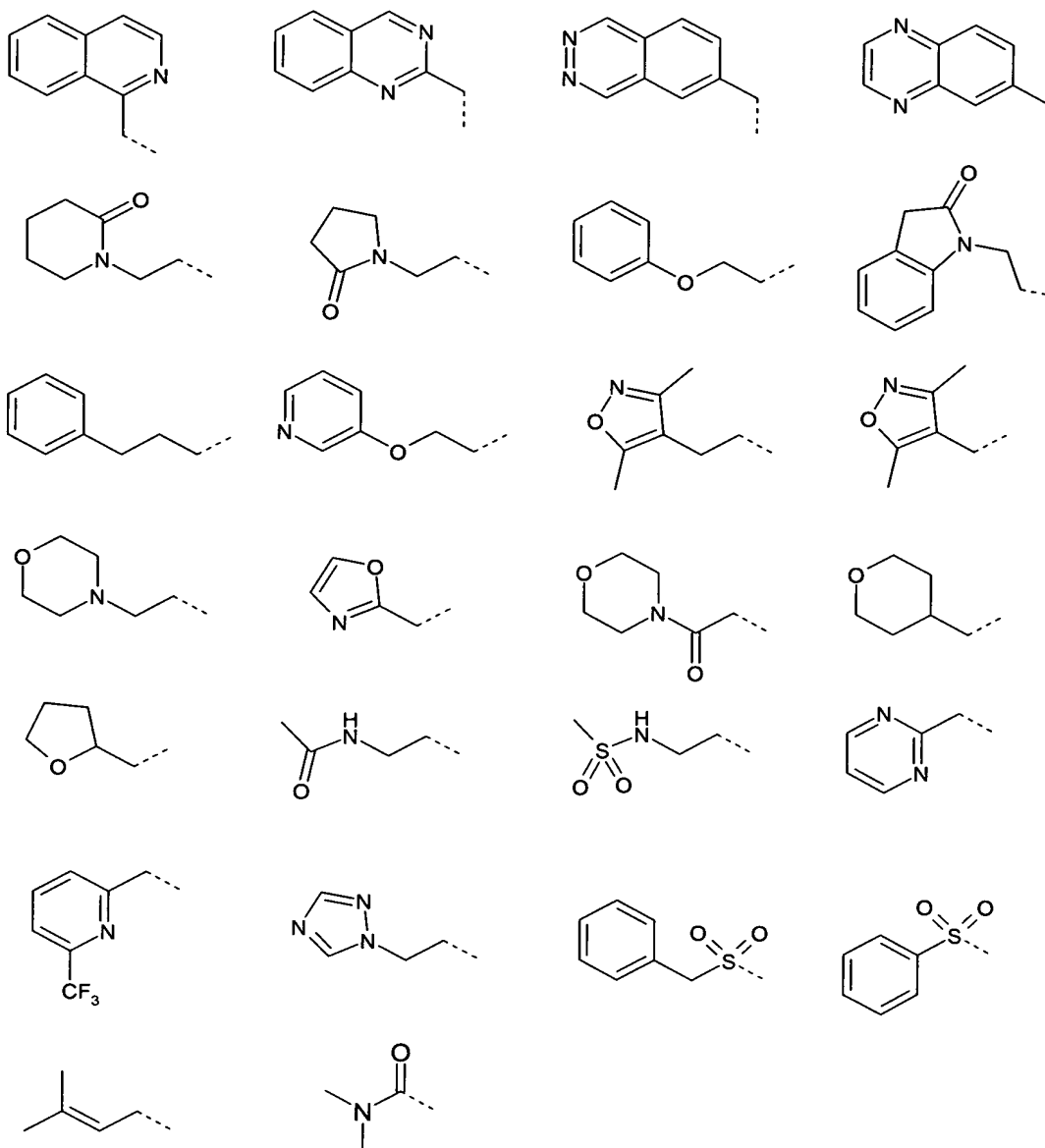
xemplo, para formar CF_3 . Em uma modalidade, R^7 é fenila, naftila, tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila ou quinolin-4-ila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . É tipicamente preferível que n seja 1 ou 2.

5 Em uma outra modalidade, R^2 é $-(CH_2)_n-C(O)-$ arila, em que n é 0, 1 ou 2 (particularmente 1) e arila é fenila ou naftila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R^{12} . Quando arila for fenila, pode ser não-substituída ou substituída, por exemplo, em qualquer uma das posições 2, 3 e 4 com um substituinte selecionado a partir de, por exemplo,
10 halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila. Em uma modalidade particular, R^2 é 2-oxo-2-fenil-etila ou 2-oxo-2-(3-metoxifenil)-etila.

 Em uma outra modalidade, R^2 é $-(CH_2)_n$ -heteroarila, em que n é 0, 1 ou 2 (particularmente 1) e heteroarila é por exemplo, um anel mono ou
15 bicíclico contendo pelo menos um heteroátomo, por exemplo, contendo um ou mais nitrogênio. Grupos heteroarila exemplares são anéis de 6 membros e análogos de heteroarila de naftila, isto é grupos que correspondem a naftila em que pelo menos um carbono foi substituído por um heteroátomo, por exemplo, nitrogênio; quinolinila e isoquinolinila podem ser mencionados.
20 Porções de heteroarila particulares são tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, isoquinolin-1-ila, ftalazin-6-ila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila, quinazolin-2-ila, quinoxalin-6-ila ou quinolin-4-ila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é selecionado ciano, trifluorometila, hidróxi, halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou com 1, 2, 3 ou mais halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou mais
25 átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro). Em uma modalidade particular, R^2 é isoquinolin-1-ilmetila.
30 Frequentemente, R^2 é 2-oxo-2-fenil-etila, isoquinolin-1-ilmetila ou







R^3

Em uma modalidade da invenção, R^3 é qualquer grupo descrito acima em relação a R^1 ou R^2 .

Em outra modalidade, R^3 é hidrogênio.

- 5 Em uma outra modalidade, R^3 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquenila, C_{1-6} alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $(CH_2)_n$ -cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -arila, $(CH_2)_n$ -heterocicloalquila ou $-(CH_2)_n$ -heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada qual R^{12} é, por exemplo, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou
- 10 flúor).

Em uma outra modalidade, R^3 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila.

Em uma outra modalidade, R^3 é hidrogênio ou metila.

R^4

Em uma modalidade da invenção, R^4 é hidrogênio ou um grupo de retirada de elétron, por exemplo, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$ ou $-S(O)_mR^8$; em que R^8 e R^9 são independentemente cada qual hidrogênio ou C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); ou R^8 e R^9 , empregados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila (incluindo heterocicloalquila, por exemplo, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro). Em uma classe de compostos, R^4 não é hidrogênio, porém é um grupo de retirada de elétron, tais como $-CN$, por exemplo.

Em uma outra modalidade, R^4 é hidrogênio ou mais normalmente $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, em que R^8 e R^9 são, em particular, cada qual independentemente hidrogênio ou C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila).

Em uma outra modalidade, R^4 é $-CH_2OR^{10}$, em que R^{10} é C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); ou R^{10} é $-(CH_2)_n$ -arila, por exemplo, fenila ou benzila.

Em uma outra modalidade, R^4 é ciano.

Em uma outra modalidade, R^4 é $-C(O)OR^8$. Em certos compostos, R^8 é hidrogênio ou C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila).

Em uma outra modalidade, R^4 é $-C(O)NR^8R^9$. Em certos compostos, R^8 e R^9 são cada qual independentemente hidrogênio ou C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila). Em outros compostos, R^8 e R^9 são empregados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar heterociclila (por exemplo, heterocicloalquila) opcionalmente substitu-

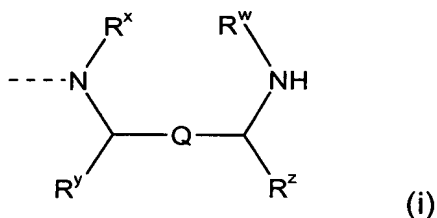
ida com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Em particular, R^8 e R^9 podem ser empregados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar morfolinila, piperidinila ou pirrolidinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

5 Em uma outra modalidade, R^4 é $-C(O)R^8$ ou $-S(O)_mR^8$. Em certos compostos, R^8 é C_{1-6} alquila (por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila) ou carbociclila (por exemplo, cicloalquila ou arila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . De referência, são os compostos em que m é 0 ou 2, por exemplo, 0.

10 Em uma outra modalidade, R^4 é $-S(O)_mNR^8R^9$. Em certos compostos, R^8 e R^9 são cada qual independentemente hidrogênio ou C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila). Em outros compostos, R^8 e R^9 são empregados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar heterociclila (por exemplo, heterocicloalquila) opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Em particular, R^8 e R^9 podem ser empregados
15 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar morfolinila ou pirimidinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Por meio de exemplo, R^4 pode ser $-S(O)_2N(CH_3)_2$.

R^5

20 R^5 é um grupo de fórmula (i):



em que

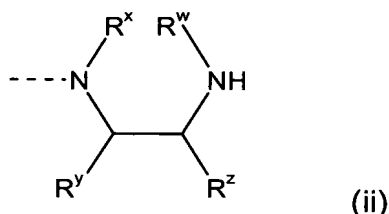
Q é uma ligação ou alquilenos que compreende 1, 2 ou 3 átomos de carbono em cadeia opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e

25 R^w , R^x , R^y e R^z são cada qual independentemente hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

ou dois dentre R^w , R^x , R^y e R^z empregados juntos formam uma ponte de alquilenos que compreende 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono em cadeia, a ponte opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e os ou-

tros dois são cada qual hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²,

Em uma modalidade da invenção, Q é uma ligação, isto é R⁵ é de fórmula (ii):



- 5 Em outra modalidade da invenção, Q é alquilenos que compreende 1, 2 ou 3 átomos de carbono em cadeia opcionalmente substituídos com 1, 2, 3 ou 4 R¹². Mais normalmente, Q é metileno opcionalmente substituído com 1 ou 2 R¹²; ou etileno opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 R¹². Em uma modalidade particular, Q é metileno.
- 10 Em uma outra modalidade, R^w e R^x juntos formam -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- ou (CH₂)₄-; e R^y e R^z são cada qual hidrogênio. Frequentemente, R^w e R^x juntos formam -(CH₂)₂ ou -(CH₂)₃. Em uma classe de compostos, portanto, R^w e R^x formam um etileno substituído ou não-substituído ou ponte de propileno. Nestas modalidades, Q é normalmente uma ligação;
- 15 metileno opcionalmente substituído com 1 ou 2 R¹²; ou etileno opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 R¹². Em particular, Q pode ser uma ligação.

- Em outra modalidade, R^x e R^z juntos formam -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- ou -(CH₂)₄-; e R^w e R^y são cada qual hidrogênio. Frequentemente, R^x e R^z juntos formam -(CH₂)₂ ou -(CH₂)₃-. Em uma classe de compostos, portanto, R^w e R^y formam um propileno substituído ou não-substituído ou ponte de butileno. Nestas modalidades, Q é normalmente uma ligação; metileno opcionalmente substituído com 1 ou 2 R¹²; ou etileno opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 R¹². Em particular, Q pode ser uma ligação.
- 20 Em uma outra modalidade, R^y e R^z juntos formam -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄ ou -(CH₂)₅-; e R^x e R^w são cada qual hidrogênio. Frequentemente, R^y e R^z juntos formam -(CH₂)₃- ou -(CH₂)₄-. Em uma classe de compostos, portanto, R^y e R^z formam uma ponte de propileno substituída ou não-substituída. Nestas modalidades, Q é normalmente uma ligação; metileno

- 25 Em uma outra modalidade, R^y e R^z juntos formam -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄ ou -(CH₂)₅-; e R^x e R^w são cada qual hidrogênio. Frequentemente, R^y e R^z juntos formam -(CH₂)₃- ou -(CH₂)₄-. Em uma classe de compostos, portanto, R^y e R^z formam uma ponte de propileno substituída ou não-substituída. Nestas modalidades, Q é normalmente uma ligação; metileno

opcionalmente substituído com 1 ou 2 R^{12} ; ou etileno opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 R^{12} . Em particular, Q pode ser uma ligação.

Em uma outra modalidade, R^x e R^w empregados juntos formam uma ponte de alquilenos que compreende 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono em cadeia, a ponte opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e R^y e R^z são cada qual hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ,

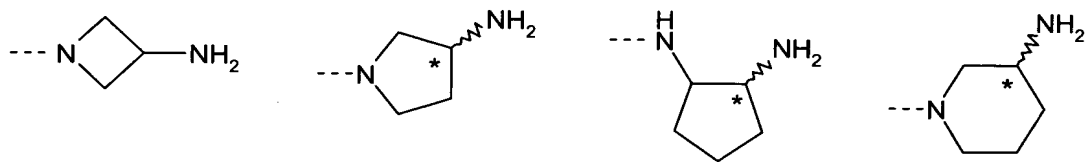
Em uma outra modalidade, R^x e R^w empregados juntos formam uma ponte de alquilenos que compreende 2 ou 3 átomos de carbono em cadeia, a ponte opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e R^y e R^z são cada qual hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

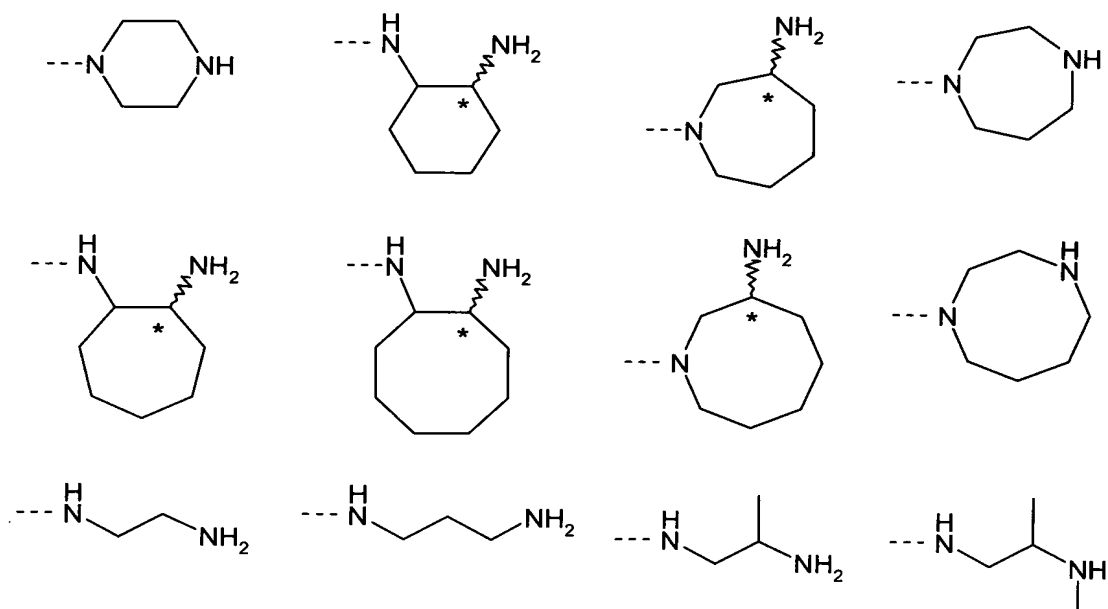
Em uma outra modalidade, R^x e R^w empregados juntos formam uma ponte de alquilenos que compreende 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono em cadeia, a ponte opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e R^y e R^z são cada qual hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

Em uma outra modalidade, R^x e R^w empregados juntos formam uma ponte de alquilenos que compreende 3 átomos de carbono em cadeia, a ponte opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e R^y e R^z são cada qual hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

Em uma outra modalidade, R^5 é opcionalmente de homopiperazinila substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

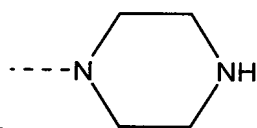
Em uma outra modalidade, R^5 é um grupo selecionado a partir de:



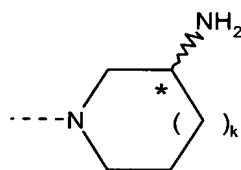


em que o símbolo * significa um centro quiral de configuração (S) ou (R).

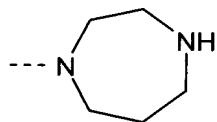
Em uma outra modalidade, R^5 é um grupo de fórmula (iii) ou fórmula (iv):



(iii)



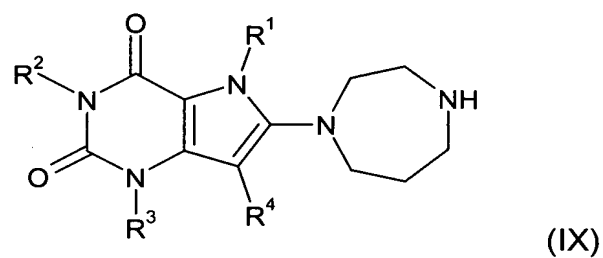
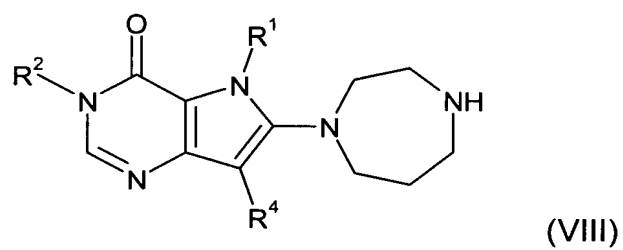
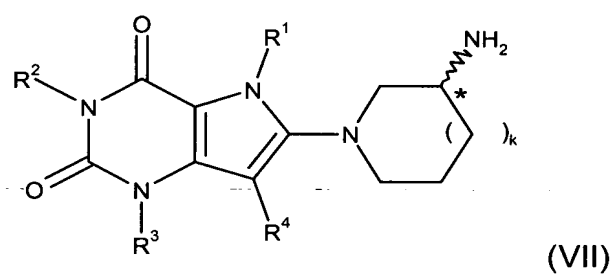
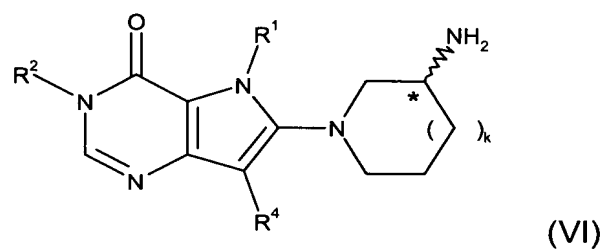
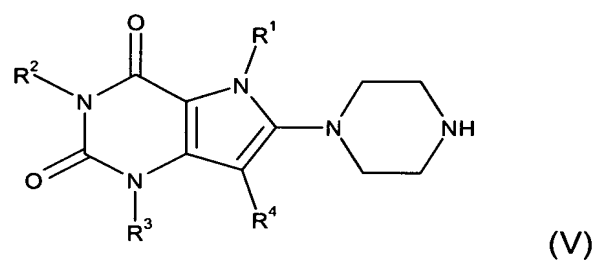
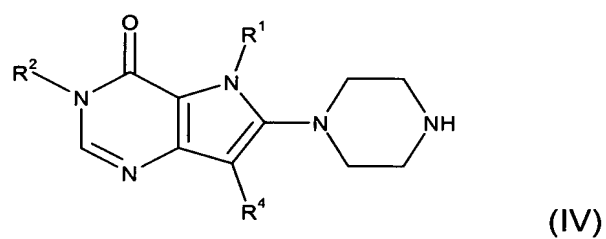
(iv)



(v)

em que o símbolo * significa um centro quiral de configuração (S) ou (R) e k é 0, 1 ou 2, em particular 1.

Modalidades particulares da presente invenção incluem compostos de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) e (IX) e sais farmacologicamente aceitáveis e profármacos destes:



em que o símbolo * designa um centro quiral de configuração (S) ou (R).

R^{12}

Para evitar dúvida, onde um grupo é substituído com mais de um R^{12} , cada R^{12} é independentemente selecionado a partir da faixa de substituintes especificada. O mesmo aplica-se a compostos da invenção que compreendem mais de um substituinte de R^{12} ; cada R^{12} é independentemente selecionado a partir de qualquer outro substituinte de R^{12} presente no composto. Como previamente indicado, onde R^{12} é halo, particularmente flúor, qualquer número de hidrogênio pode em princípio ser substituído. Da mesma forma, quando dois R^{12} são ligados ao mesmo átomo de carbono, eles podem formar juntos oxo.

De referência, são os compostos em que pelo menos duas das seguintes condições aplicam-se:

- (i) R^1 é selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de R^{12} , carbociclila e heterociclila; ou R^1 é carbociclila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;
- (ii) R^2 é -W-hidrocarbila ou -W-heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que W é um ligador; e

- (iii) R^4 é ciano;

e sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes.

De menção particular, são os compostos em que pelo menos duas das referidas condições aplicam-se e em que R^5 é diferente de homopiperazinila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

Em compostos em que a condição (i) aplica-se, R^1 é selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de R^{12} , carbociclila e heterociclila; ou R^1 é carbociclila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

Em uma modalidade, R^1 é C_{1-6} alquila, por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída

com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Alcóxi pode ser não-substituído ou substituído, por exemplo, por 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios, por exemplo, selecionados a partir de F e Cl. Alcoxialquila substituída e não-substituída podem ser mencionadas como grupos R^1 . Grupos R^1 exemplares incluem alquila linear e alcoxialquila linear, por exemplo, em qualquer caso que tenha comprimento de cadeia de até 6 átomos, por exemplo, alcoxialquila de cadeia linear em que o número total de oxigênio e átomos de carbono é 3, 4 ou 5. Em uma modalidade particular, R^1 é 2-metoxietila.

Em outra modalidade, R^1 é C_{2-6} alquenila, por exemplo, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquenila (por exemplo, etenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 3-metil-but-2-enila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila ou 3-hexenila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em uma modalidade particular, R^1 é 3-metil-buten-2-ila.

Em outras modalidades, R^1 é C_{2-6} alquinila, por exemplo, C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquinila (por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila ou 3-hexinila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em uma modalidade particular, R^1 é but-2-inila.

Em outras modalidades, R^1 é $-(CH_2)_n$ -arila, em que n é 0, 1, 2 ou 3 e arila é fenila, naftila ou fluorenila. Quando R^1 é arila (por exemplo, fenila), pode ser substituída em qualquer uma das posições 2, 3 e 4 com um substituinte selecionado a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila.

Em outras modalidades, R^1 é benzila.

Em outras modalidades, R^1 é $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, em que n é 0, 1 ou 2, e cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. Quando R^1 é cicloalquila (por exemplo, ciclopropila), pode ser substituída em qualquer uma das posições 2 e 3 com um substituinte selecionado a partir

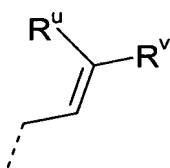
de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila. Em uma modalidade particular, R^1 é ciclopropilmetila, ciclopropiletila ou ciclobutilmetila. De menção particular, são os compostos em que R^1 é ciclopropilmetila.

5 Em outras modalidades, R^1 é $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquila, em que n é 0, 1 ou 2, e heterocicloalquila é azetidinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranila, piperidinila, oxiranila, pirazolidinila, imidazolila, indolizidinila, piperazinila, tiazolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, quinolizidinila. Em uma modalidade particular, R^1 é tetra-hidrofuranilmetila, por exemplo, tetra-hidrofuran-2-ilmetila.

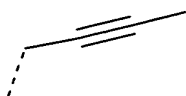
10 Em outras modalidades, R^1 é $-(CH_2)_n$ -heteroarila, em que n é 0, 1 ou 2, e heteroarila é pirimidinila, furanila, benzo[b]tiofenila, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirrolidinila, piridinila, benzo[b]furanila, pirazinila, purinila, indolila, benzimidazolila, quinolinila, fenotiazinila, triazinila, ftalazinila, 2H-cromenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isoindolila, indazolila, purinila, isoquinolinila, quinazolinila ou pteridinila. De menção particular, são os compostos em que a porção de heteroarila é não-substituída. Em uma modalidade particular, R^1 é tiazolilmetila, furanilmetila ou oxazolilmetila.

Em uma outra classe de modalidades, R^1 é selecionado a partir de grupos tipo (i) benzila e/ou tipo (ii) alquenila/alquinila.

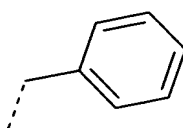
20 Particularmente quando a condição (i) aplica-se, R^1 pode ser, por exemplo, um grupo de fórmula (vi), (vii) ou (viii):



(vi)



(vii)



(viii)

em que R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de

hidrogênio e R^{12} ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila.

Com respeito a fórmula (vi), R^u e R^v podem ser, por exemplo, independentemente cada qual selecionado a partir de hidrogênio, halogênio (por exemplo, flúor, cloro ou bromo), hidróxi, ciano, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de hidrogênio, halogênio (por exemplo, flúor, cloro ou bromo), hidróxi e ciano. Em certos compostos, R^u e R^v são independentemente cada qual selecionado a partir de hidrogênio, flúor, cloro e metila. Em particular, compostos, R_u e R_v são os mesmos e são cada qual flúor, cloro ou metila. Em outros compostos, um dentre R^u e R^v é metila e o outro é selecionado a partir de flúor, cloro e metila. Grupos R^1 exemplares incluem 3-metil-buten-2-ila, 3,3-difluoroprop-2-en-1-ila, 3,3-dicloroprop-2-en-1-ila, 3-fluoroprop-2-en-1-ila e 3-cloroprop-2-en-1-ila.

Em compostos em que condição (ii) aplica-se, R^2 é -W-hidrocarbila ou -W-heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que W é um ligador como definido na fórmula (I).

Em uma modalidade, R^2 é -W-hidrocarbila, em que W é um ligador e mais particularmente é selecionado a partir de $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^a-$, $-(CH_2)_n-NR^a-$, $-(CH_2)_n-S(O)_m-NR^a(CH_2)_k$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)O-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-NR^a-(CH_2)_k$ e $-(CH_2)_n-S(O)_m-$, em que k e n são cada qual independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e hidrocarbila é, por exemplo, C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), cicloalquila ou arila, em particular metila, etila, ciclo-hexila, fenila ou naftila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

Em uma outra modalidade, R^2 é C_{2-6} alquila, por exemplo, C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou ha-

logênio (por exemplo, cloro ou flúor). Alcóxi pode ser não-substituído ou substituído, por exemplo, por 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios, por exemplo, selecionados a partir de F e Cl. Alcoxialquila substituída e não-substituída que tem 2, 3, 4 ou 5 átomos de carbono pode ser mencionada como grupos R^2 .

- 5 Grupos R^2 exemplares incluem alquila linear e alcoxialquila linear, por exemplo, em qualquer caso que tenha um comprimento de cadeia de até 6 átomos, por exemplo, alcoxialquila de cadeia linear tendo 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

- Em uma outra modalidade, R^2 é C_{2-6} alquenila, por exemplo, C_2 ,
 10 C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquenila (por exemplo, etenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 3-metil-but-2-enila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila ou 3-hexenila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em
 15 uma modalidade particular, R^2 é 3-metil-buten-2-ila.

- Em uma outra modalidade, R^2 é C_{2-6} alquinila, por exemplo, C_2 ,
 C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquinila (por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila ou 3-hexinila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída
 20 com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor). Em uma modalidade particular, R^2 é but-2-inila.

- Em uma outra modalidade, R^2 é -W-heterociclila, em que W é um ligador e mais particularmente é selecionado a partir de $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-$
 25 $O-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^a-$, $-(CH_2)_n-NR^a-$, $-(CH_2)_n-S(O)_m-NR^a(CH_2)_k$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)O-$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)-NR^a-(CH_2)_k$ e $-(CH_2)_n-S(O)_m-$, em que k e n são cada qual independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e R^a é selecionado a partir de hidrogênio, hidróxi, hidrocarbila opcionalmente substituída com
 30 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{10} ; e heterociclila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{10} ; e heterociclila é, por exemplo, heterocicloalquila ou heteroarila, em particular piperidin-1-ila, tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, piridin-1-

ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila ou quinolin-4-ila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

Tipicamente, W é $-(CH_2)_n-$, por exemplo, $-CH_2-$, ou é $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_m-$, por exemplo, $-CH_2-C(O)-$.

5 Em uma outra modalidade, R^2 é $-CH_2C(O)$ -hidrocarbila, $-CH_2C(O)O$ -hidrocarbila, $-CH_2C(O)$ -heterociclila ou $-CH_2$ -heterociclila; em que hidrocarbila é em particular C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila), cicloalquila (por exemplo, ciclo-hexila) ou arila (por exemplo, fenila ou naftila); e heterociclila
10 é em particular heterocicloalquila (por exemplo, piperidin-1-ila) ou heteroarila (por exemplo, tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila ou quinolin-4-ila); e em que o grupo é opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

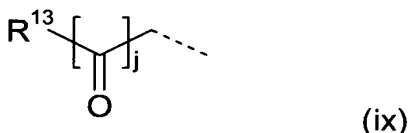
Em uma outra modalidade, R^2 é $-(CH_2)_n-C(O)$ -arila, em que n é
15 0, 1 ou 2 (particularmente 1) e arila é fenila ou naftila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 R^{12} . Quando arila for fenila, pode ser não-substituída ou substituída, por exemplo, em qualquer uma das posições 2, 3 e 4, com um substituinte selecionado a partir de, por exemplo, halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila. Em uma modalidade particular, R^2 é 2-oxo-2-fenil-etila ou 2-oxo-2-(3-metoxifenil)-etila.
20

Em uma outra modalidade, R^2 é $-(CH_2)_n$ -heteroarila, em que n é 1 ou 2 (particularmente 1) e heteroarila é por exemplo, um anel mono ou bi-cíclico contendo pelo menos um heteroátomo, por exemplo, contendo um ou
25 mais nitrogênio(s). Grupos heteroarila exemplares são anéis de 6 membros e análogos de heteroarila de naftila, isto é, grupos que correspondem à naftila, em que pelo menos um carbono foi substituído por um heteroátomo, por exemplo, nitrogênio; quinolinila pode ser mencionada. Porções de heteroarila particulares são tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, isoquinolin-1-ila,
30 ftalazin-6-ila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila, quinoxalin-6-ila de quinazolin-2-ila ou quinolin-4-ila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é em parti-

cular selecionado a partir de ciano, trifluorometila, hidróxi, halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou com 1, 2, 3 ou mais halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro). Em uma modalidade particular, R^2 é isoquinolin-1-ilmetila.

Frequentemente, R^2 é 2-oxo-2-fenil-etila, isoquinolin-1-ilmetila ou 2-oxo-2-(3-metoxifenil)-etila.

Particularmente quando a condição (ii) aplica-se, R^2 pode ser, por exemplo, um grupo de fórmula (ix):



em que

R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e j é 0 ou 1.

Em uma modalidade, R^{13} é carbociclila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

Em outra modalidade, R^{13} é arila ou heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} . Por exemplo, arila e heteroarila podem ter de 6 a 13 membros de anel, por exemplo, a partir de 6 a 12 membros de anel. Arila e heteroarila são frequentemente mono ou bicíclica, por exemplo, um anel de 6 membros ou um anel bicíclico que compreende dois anéis de 6 membros interfundidos. Estruturas que contêm, por exemplo, anéis de 5 membros, bem como ou além de anéis de 6 membros, não são excluídos.

Em outras modalidades, R^{13} é arila, em particular fenila, naftila (por exemplo, naft-1-ila) ou fluorenila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , por exemplo, com um R^{12} simples.

Em uma subclasse de compostos, arila é fenila que é não-substituída ou substituída em qualquer uma das posições 2, 3 e 4 (por exemplo, substituído somente em duas ou, mais frequentemente, uma destas posições, a posição 3 em qualquer caso sendo exemplar); substituintes exemplar no caso da re-
 5 ferida subclasse de compostos (e de outra maneira) são selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, trifluorometóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila, dos quais metóxi pode ser mencionado em particular.

Em outras modalidades, R^{13} é heteroarila, por exemplo, anéis de
 10 6 membros e quinolinila ou outro análogo de heteroarila de naftila. Em particular, R^{13} pode ser tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila ou quinolinila, particularmente quinolin-4-ila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , por exemplo, com um R^{12} simples. Substituintes exemplares são sele-
 15 cionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, trifluorometóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila, por exemplo, halogênio.

Em uma classe de modalidades, R^{13} é selecionado a partir de (i) fenila ou fenila substituída (por exemplo, fenila 3-substituída tal como 3-
 20 metoxifenila, por exemplo) e/ou (ii) quinolinila substituída ou não-substituída, por exemplo, 4-quinolinila. Da mesma forma a ser mencionadas, são naftila e seus análogos de heteroarila, isto é, grupos que correspondem a naftila, em que pelo menos um carbono foi substituído por um heteroátomo, por exemplo, nitrogênio; estes grupos podem ser substituídos ou não-
 25 substituídos.

Em certas modalidades, j é 0; em outras modalidades j é 1.

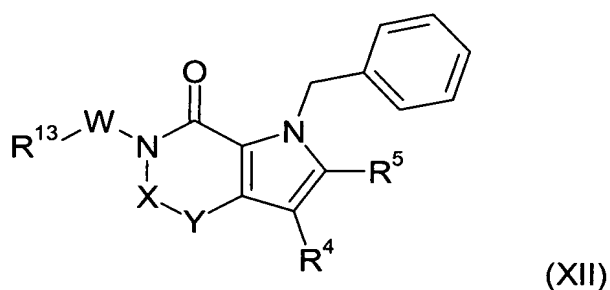
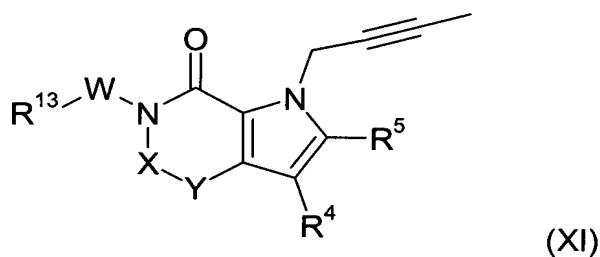
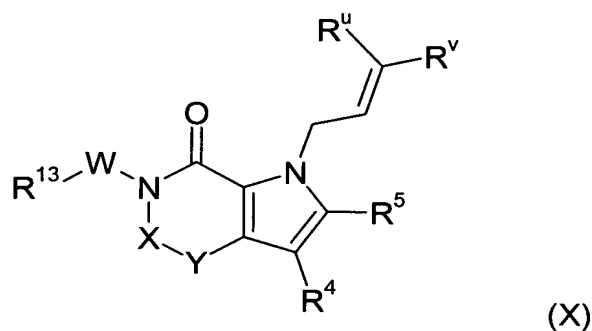
Em uma modalidade, as condições (i) e (ii) aplicam-se. De men-
 ção particular, são compostos deste tipo nos quais R^1 é um grupo de fórmula (vi), (vii) ou (viii); e R^2 é um grupo de fórmula (ix).

30 Em outra modalidade, as condições (i) e (iii) aplicam-se. De menção particular, são compostos deste tipo nos quais R^1 é um grupo de fórmula (vi), (vii) ou (viii).

Em uma outra modalidade, as condições (ii) e (iii) aplicam-se. De menção particular, são compostos deste tipo nos quais R^2 é um grupo de fórmula (ix).

- Em uma outra modalidade, as condições (i), (ii) e (iii) aplicam-se.
 5 De menção particular são compostos deste tipo nos quais R^1 é um grupo de fórmula (vi), (vii) ou (viii); e R^2 é um grupo de fórmula (ix).

Em uma modalidade, o composto é da fórmula (X), (XI) ou (XII):



em que

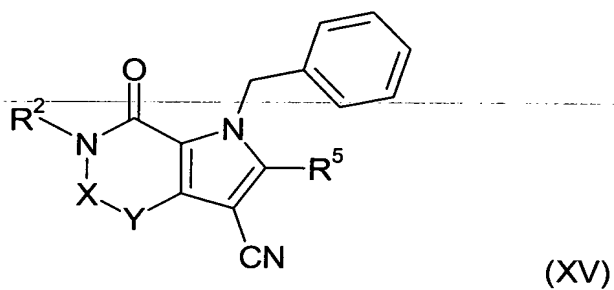
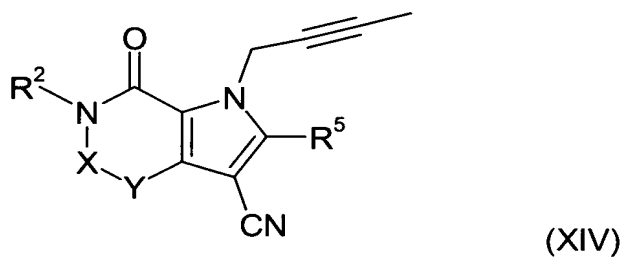
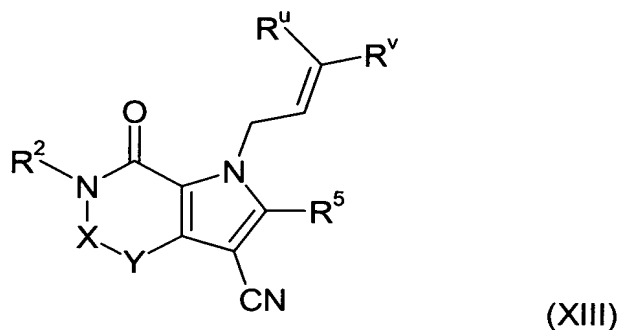
- R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio e R^{12} , ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila;
- 10

R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituídas com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e

W é um ligador;

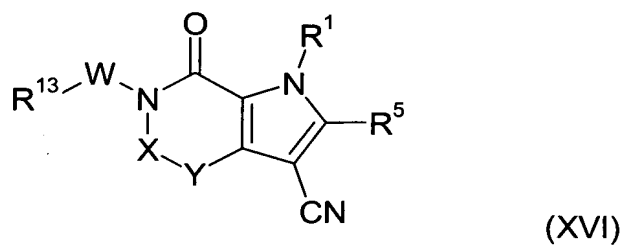
ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

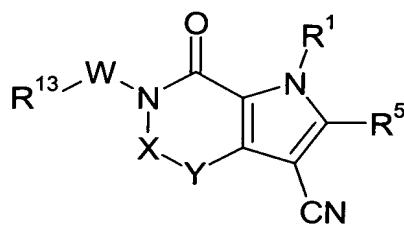
Em uma outra modalidade, o composto é da fórmula (XIII), (XIV) ou (XV):



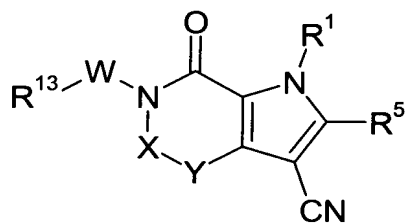
5 ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

Em uma outra modalidade, o composto é da fórmula (XVI), (XVI-I) ou (XVIII):





(XVII)



(XVIII)

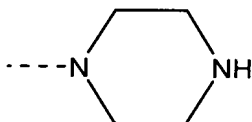
em que

R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e

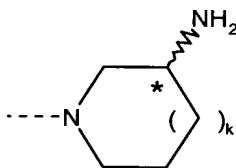
W é um ligador;

- 5 ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

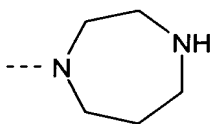
De menção adicional, são compostos sujeitos a pelo menos duas das referidas condições, nas quais R^5 é um grupo de fórmula (iii), (iv) ou (v):



(iii)



(iv)



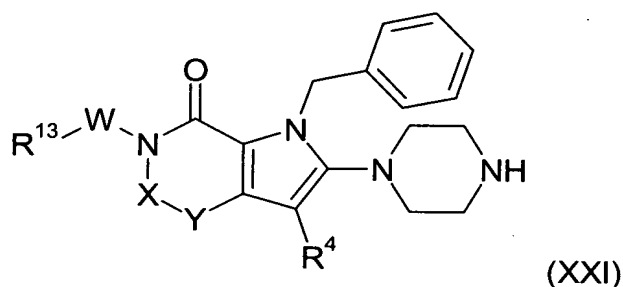
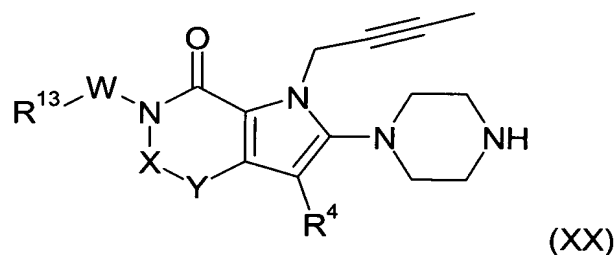
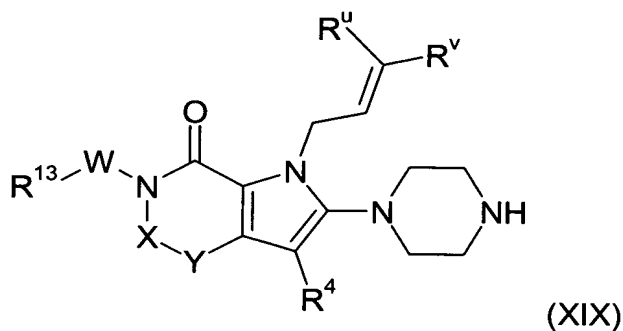
(v)

- 10 e sais farmaceuticamente aceitáveis e profármacos destes.

De menção particular, são os compostos de qualquer uma das

fórmulas (X) a (XVIII) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes ou pró-fármacos nos quais R^5 é um grupo de fórmula (iii), (iv) ou (v).

Em uma modalidade, o composto é da fórmula (XIX), (XX) ou (XXI):



5 em que

R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio e R^{12} , ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila;

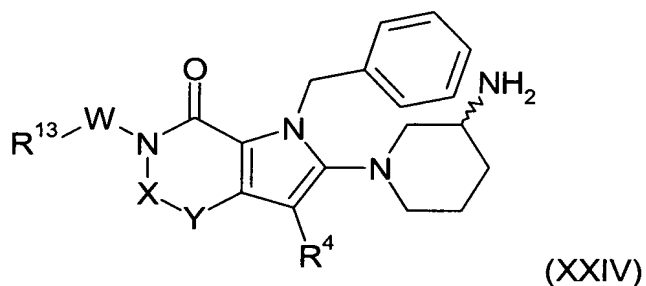
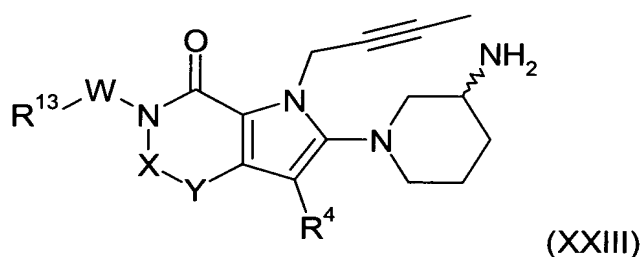
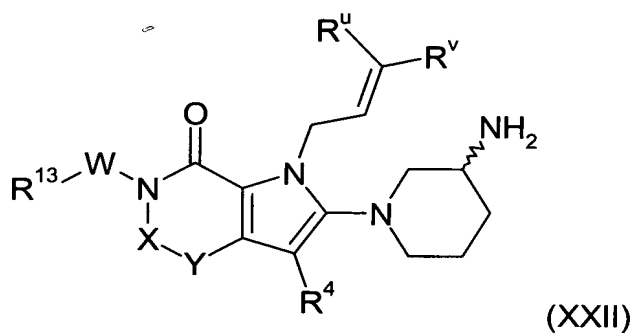
10 R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e

W é um ligador;

ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco deste.

Em outra modalidade, o composto é da fórmula (XXII), (XXIII)

ou (XXIV):



em que

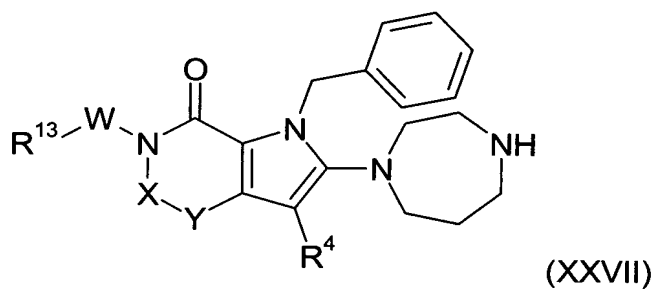
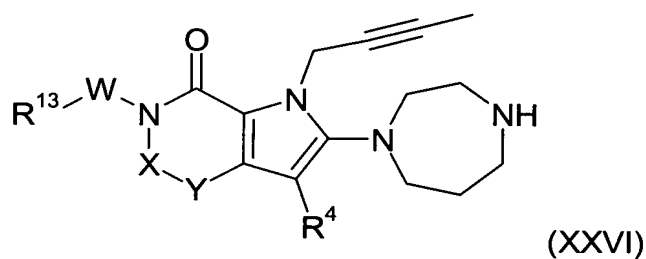
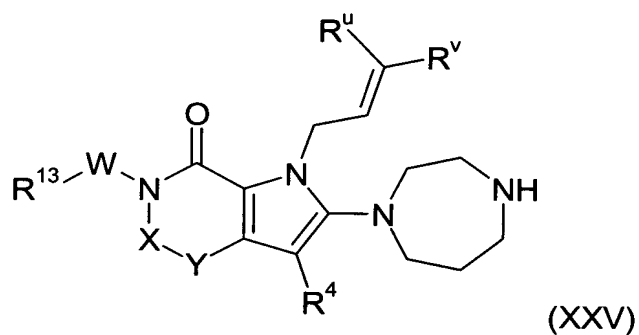
R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio e R^{12} , ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila;

R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e

W é um ligador;

ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-
fármaco deste.

Em uma outra modalidade, o composto é da fórmula (XXV), (XXVI) ou (XXVII):



em que

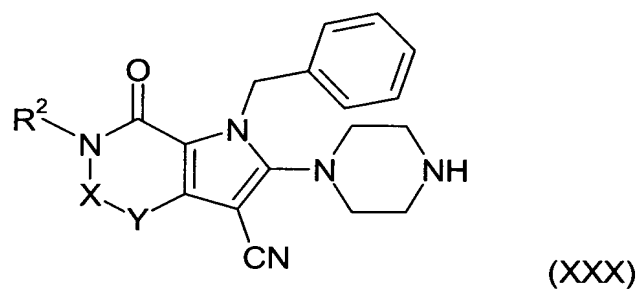
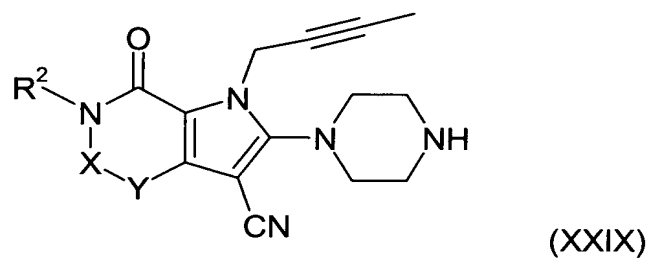
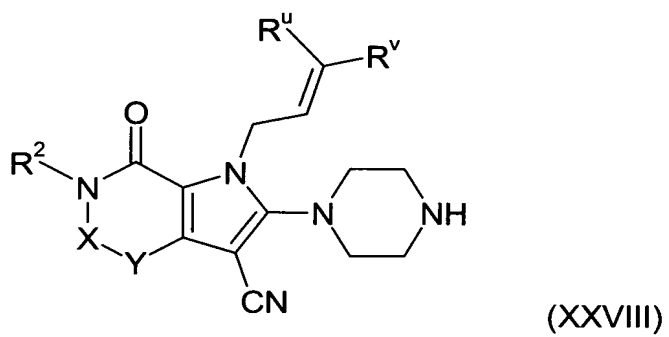
R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio e R^{12} , ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila;

5 R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e

W é um ligador;

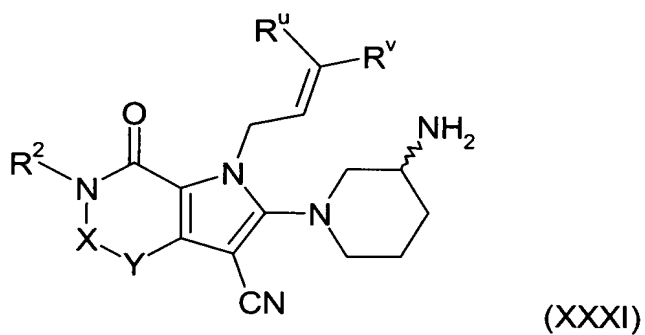
ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-
fármaco deste.

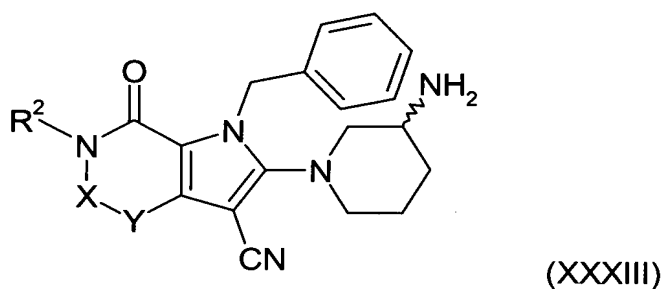
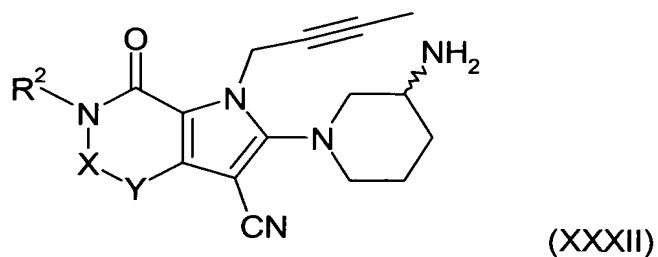
10 Em uma outra modalidade, o composto é da fórmula (XXVIII),
(XXIX) ou (XXX):



ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

Em uma outra modalidade, o composto é da fórmula (XXXI), (XXXII) ou (XXXIII):

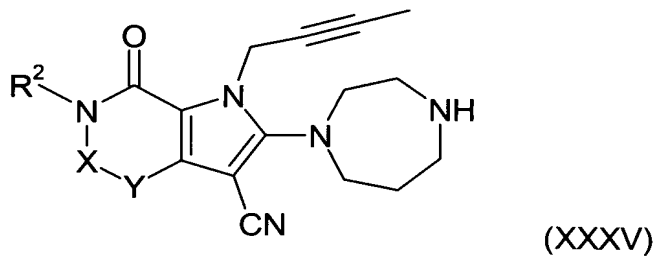
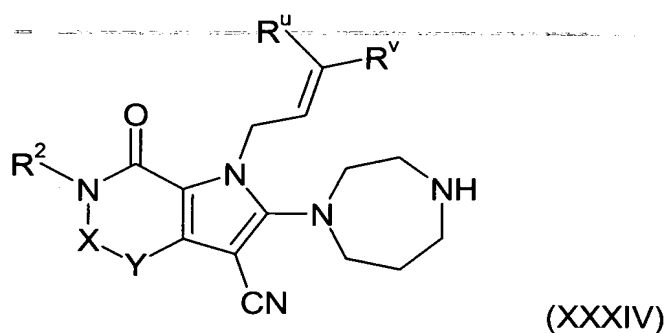


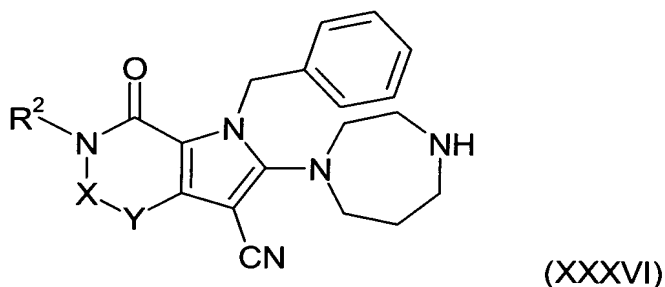


em que R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio e R^{12} ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila;

ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-
5 fármaco deste.

Em uma outra modalidade, o composto é da fórmula (XXXIV), (XXXV) ou (XXXVI):





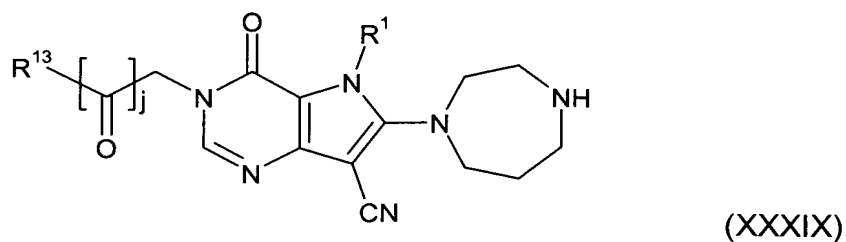
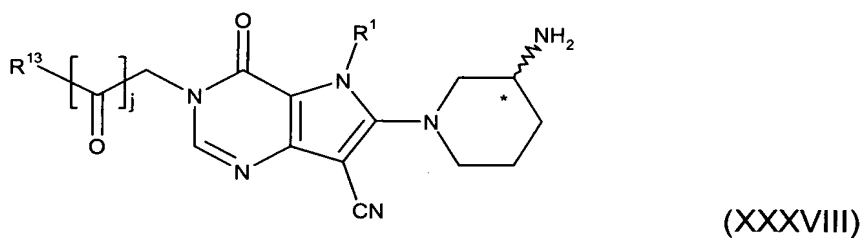
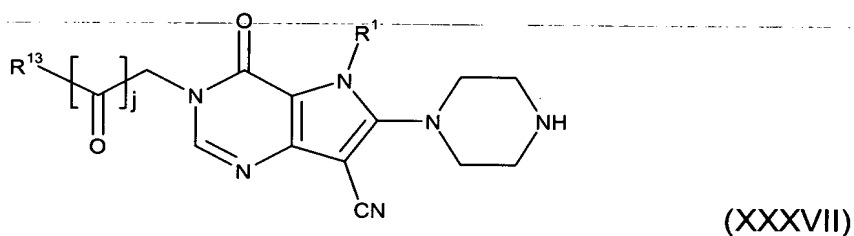
R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio e R^{12} , ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila;

- ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-
5 fármaco deste.

Da mesma forma de referência, são os compostos sujeito a duas ou mais das referidas condições nas quais X é $-CH=$ e Y é $=N-$.

- Da mesma forma de referência, são os compostos sujeitos a duas ou mais das referidas condições nas quais X é $-C(O)-$ e Y é $-N(R^3)-$. Nes-
10 te caso, Y é tipicamente hidrogênio ou metila.

Outras modalidades da invenção incluem compostos de fórmula (XXXVII), (XXXVIII) e (XXXIX):



em que

R^{13} é arila ou heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e

j é 0 ou 1.

5 Exemplos de compostos da invenção incluem os seguintes compostos. Claro, será apreciado que, onde apropriado, cada composto pode estar na forma do composto livre, um sal de adição de ácido ou básico ou um profármaco. Por exemplo, assim onde uma forma de sal particular é mencionada, será apreciado que o composto em questão pode existir em
10 outra forma, por exemplo, na forma do composto livre ou na forma de outro sal.

A1

5-but-2-inil-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2 - d]pirimidina-7-carbonitrila;

15

A2

5-but-2-inil-4-oxo-6-piperazin-1-il-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

B1

20 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C1

5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C2

25 3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C3

5-(2-Cloro-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

30

C4

5-(2-Cloro-5-flúor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C5

5-(2-Metóxi-etil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C6

5 5-benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C7

3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

10 C8

3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-butil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C9

15 5-Ciclopropilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C10

5-Ciclobutilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C11

20 3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-5-(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C12

6-[1,4]Diazepan-1-il-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25 C13 (1S,2S)

3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1S,2S-2-metil-ciclopropil metil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C13 (1R,2R)

30 3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1R,2R-2-metil-ciclopropilmetil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C14

3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-5-tiazol-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C15

5 5-(2-Ciclopropil-etil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C16

10 5-Furan-3-ilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C17

6-(2-amino-etilamino)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C18

15 5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C19

dicloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C20

20 cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C21

cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25 C22

cloridrato de 5-but-2-in-1-il-3-metil-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C23

30 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

C24

3-(Isoquinolin-1-ilmetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-6-pipera-

- zin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 C25
 6-(1,4-Diazepan-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 5 C26
 3-((3-Cianopiridin-2-il)metil)-6-(1,4-diazepan-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 D1
 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-
 10 (3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 D2
 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 15 D3
 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 D4
 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-
 20 (3-metil-butil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 D5
 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-ciclopropilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 D6
 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-ciclobutilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 25 D7
 6-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
 30 D8
 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiazol-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D9

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

5 D10 (1S,2S)

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1S,2S)-2-metil-ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D10 (1R,2R)

10 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1R,2R)-2-metil-ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D11

15 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3,5-bis-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D12

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

20 D13

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(2-ciclopropil-etil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D14

25 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-isoxazol-5-ilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D15

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D16

30 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-furan-3-ilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D17

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D18

5 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D19

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D20

10 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-3-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D21

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-3-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

15 D22

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D23

20 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D24

6-(3-amino-azetidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D25

25 6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinolin-6-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D26

30 6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D27

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-butil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-

etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D28

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-butil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

5

D29

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(4,4,4-triflúor-butil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D30

10

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3,4-diflúor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D31

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(2,4,5-triflúor-benzil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

15

D32

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3,4-diflúor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

20

D33

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D34

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(4,4,4-triflúor-butil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25

D35

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(3,4-diflúor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

30

D36

6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(4-flúor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D37

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(4-flúor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D38

5 6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-benzil-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D39

cloridrato de 6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-benzil-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

10 D40

cloridrato de 6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D41

15 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-((3-fluorofenil)metil)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D42

20 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D43

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D44

25 6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D45

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

30 D46

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D47

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((3-cianopiridin-2-il)metil)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

5

D48

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D49

10

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D50

15

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-buta-2,3-dien-1-il-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D51

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-buta-2,3-dien-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

20

D52

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila; ou

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(2-(3-

25

(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D53

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila; e/ou

30

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-

carbonitrila;

D54

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-

5 carbonitrila; e/ou

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D55

10 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila; e/ou

6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-

15 carbonitrila;

D56

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(2-(3-(metilóxi) fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D57

20 6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-(3,3-difluoroprop-2-en-1-il)-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

D58

25 6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-(2-ciclopropilideno-etil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E1

5-(2-Cloro-fenil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

30

E2

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E3

6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E4

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E5

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

10

E6

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E7

15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E8

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

20

E9

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E10

25 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E11

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E12

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-3-

(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E13

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E14

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

10 E15

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E16

15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

E17

20 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-piridin-2-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

F1

6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25 F2

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

F3

30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

F4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

F5

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

F6

Cloridrato de 1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

10 G1

metil éster de ácido 5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico;

G2

15 metil éster de ácido 3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico;

H1

20 metil éster de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico;

H2

metil éster de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico;

25 I1

5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-piperazin-1-il-3,5-di-hidro-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona;

J1

30 amida de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico;

J2

metilamida de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico;

J3

5 dimetilamida de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico;

J4

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-N,N-dimetil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

K1

6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-3,5-di-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

15 L1

Dicloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi) fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

M1

20 Dicloridrato de 3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

M2

Dicloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25 M3

6-((S)-Aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

M4

30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

M5

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-

4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

M6

Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-3-metil-4-oxo-5-(fenilmetil)-

4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

5

M7

Cloridrato de 3-metil-4-oxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

M8

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-

10 (2,2,2-trifluoroetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N1

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(quinolin-8-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N2

15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-3-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N3

20 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(2-(fenilóxi)etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N4

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25

N5

Dicloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-morfolin-4-iletel)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N6

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N7

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((2-cianofenil)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N8

5 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N9

N-(2-(6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-7-ciano-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)etil)benzenossulfonamida;

10 N10

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N11

15 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N12

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N13

20 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(piridin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N14

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25 N15

Cloridrato de 2-(6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-ciano-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)-N,N-DMA;

N16

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N17

Cloridrato de 2-(6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-ciano-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)-N-fenilacetamida;

N18

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N19

10 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N20

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(etilóxi)etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N21

15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N22

20 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N23

25 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N24

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-3-(2-feniletil)-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N25

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-3-(3-fenilpropil)-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N26

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-ciano-N,N-dimetil-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-3-carboxamida;

N27

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N28

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N29

10 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(ciclopropilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N30

15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((2E)-3-fenilprop-2-en-1-il)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N31

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-ciclo-hexiletil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N32

20 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N33

25 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N34

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

N35

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((1-metil-1H-

benzimidazol-2-il)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila;

N36

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(quinazolin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

O1

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-N,N-dimetil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carboxamida;

10

O2

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

O3

15

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

O4

20 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-N,N-dimetil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

O5

25 Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

O6

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

O7

30 Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

O8

- Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
O9
- 5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;
O10
- 10 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
O11
- 15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;
O12
- 20 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
O13
- 25 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
P1
- 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
P2
- 30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;
P3
- 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

P4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

P5

5 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

P6

5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

10 Q1

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-3-(quinazolin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q2

15 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-4-oxo-3-(quinolin-4-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q3

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q4

20 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q5

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((2-cianofenil)metil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

25 Q6

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((2-cianofenil)metil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q7

30 5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q8

4-((5-But-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)metil)-quinolina-3-carbonitrila;

Q9

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-3-((3-cianopiridin-2-il)metil)-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q10

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-3-(quinoxalin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q11

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-((4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q12

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((2-oxidoisoquinolin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q13

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

Q14

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

R1

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

R2

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1,3-dimetil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

S1

Cloridrato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-

2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

S2

Cloridrato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

5

S3

Cloridrato de 3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

S4

10

Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

S5

Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

15

S6

Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

20

T1

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

T2

25

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

T3

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-1-metil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

30

U1

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U2

5 6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U3

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U4

15 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U5

1-Metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

20 U6

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U7

25 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U8

30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(cianometil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U9

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-etil-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U10

5 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((2-cianofenil)metil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U11

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(piridazin-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U12

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(pirimidin-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

15 U13

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U14

20 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U15

25 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(etilóxi)etil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U16

30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-([1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U17

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((5-

metilisoxazol-3-il)metil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U18

5 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((3-cianopiridin-2-il)metil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U19

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(quinoxalin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U20

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(pirazin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

15 U21

6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-[(2-oxidoisoquinolin-1-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila;

U22

20 4-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]quinolina-3-carbonitrila;

U23

25 6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U24

30 6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-[(4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U25

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-metil-5-

(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;

U26

2-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]nicotinato de metila;

U27

2-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]-N-etilnicotinamida;

U28

2-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]nicotinamida;

U29

3-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]isoquinolina-4-carbonitrila;

U30

4-[[5-But-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]quinolina-3-carbonitrila;

U31

3-[[5-But-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]isoquinolina-4-carbonitrila;

25 V1

Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

V2

30 Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

V3

5-Benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona;

V4

5 Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

V5

Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-N,N,1,3-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

10

W1

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

W2

15

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

W3

20 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona;

W4

25 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona;

W5

5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida;

30

X1

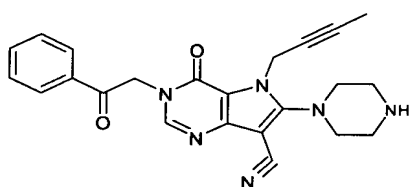
6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

Y1

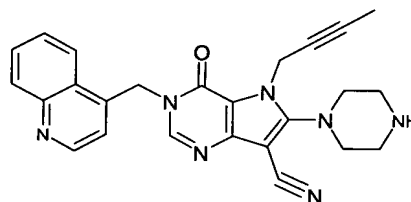
5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-N,N,1,3-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; e

Z1

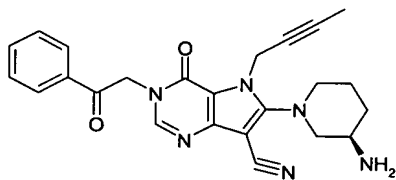
- 5 6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-benzil-1,3-dimetil-7-(metiltio)-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona;
as estruturas correspondentes as quais são mencionadas abaixo, respectivamente (ordenadas da esquerda para a direita):



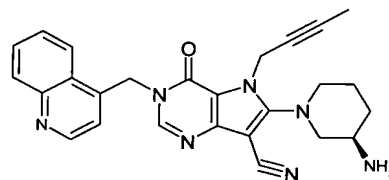
A1



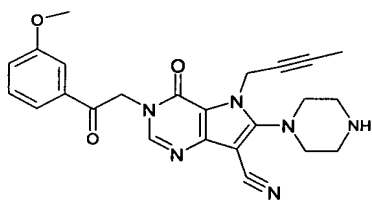
A2



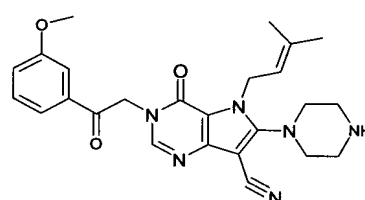
B1



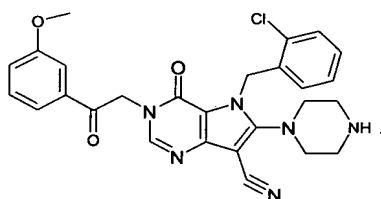
B2



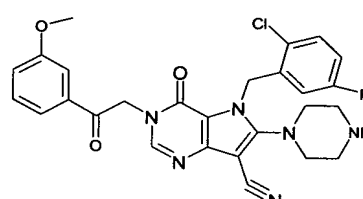
C1



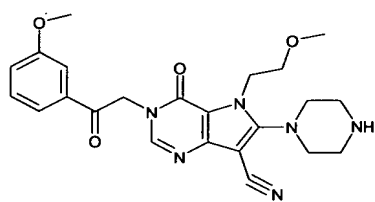
C2



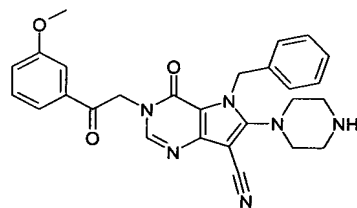
C3



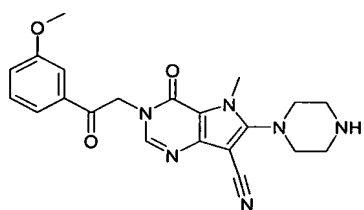
C4



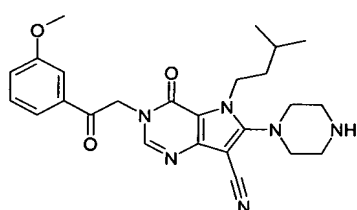
C5



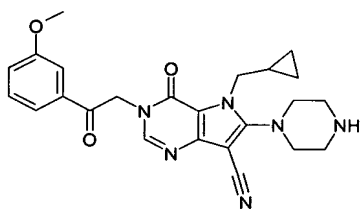
C6



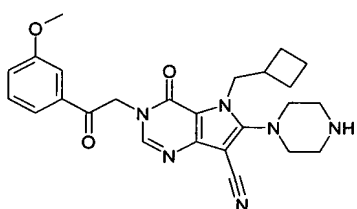
C7



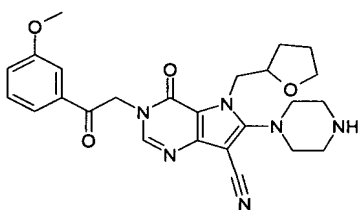
C8



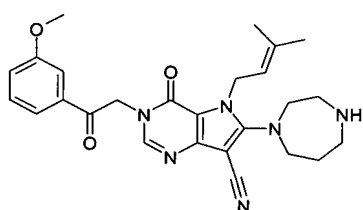
C9



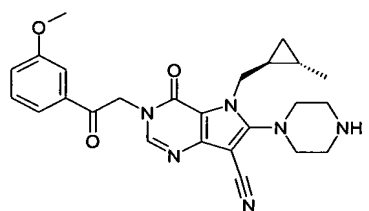
C10



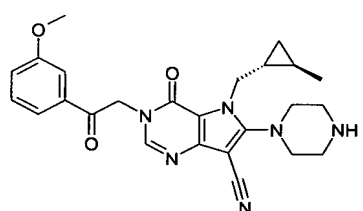
C11



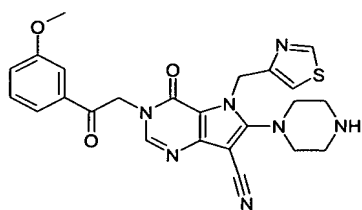
C12



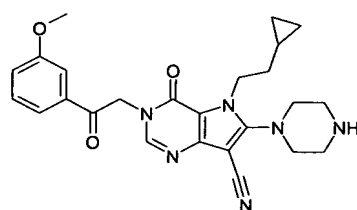
C13 (1S,2S)



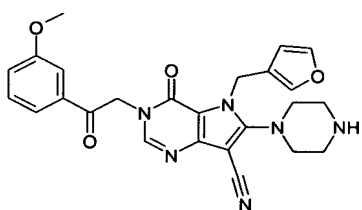
C13 (1R,2R)



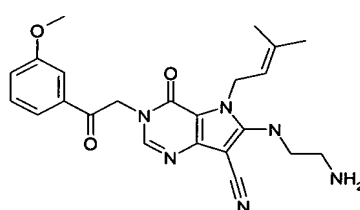
C14



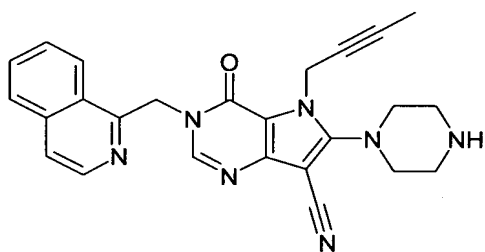
C15



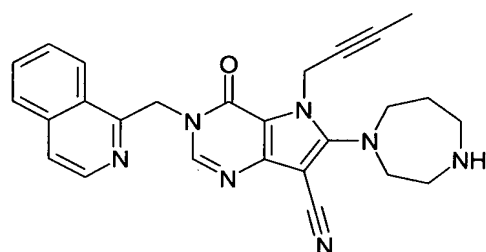
C16



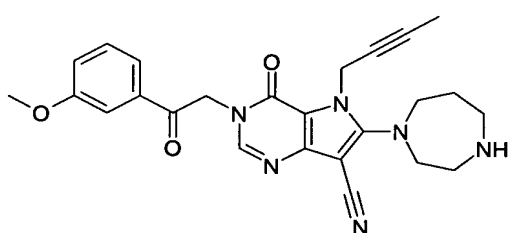
C17



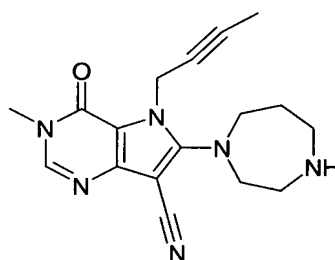
C18



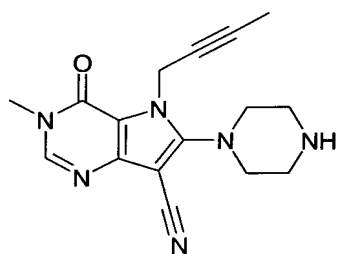
C19



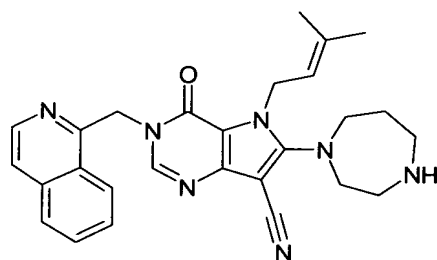
C20



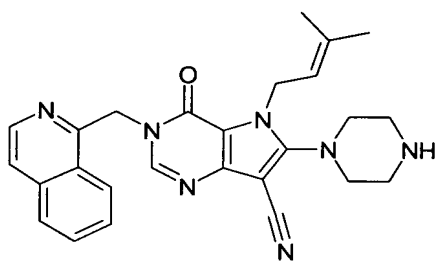
C21



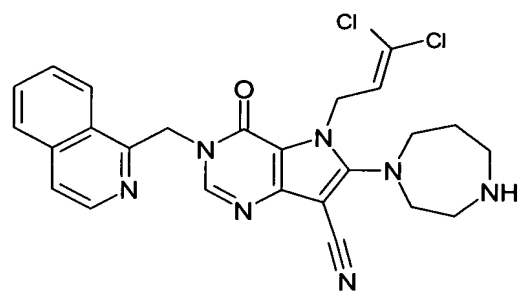
C22



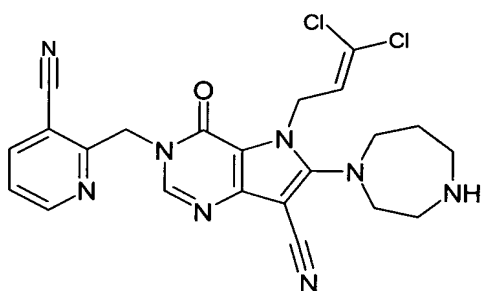
C23



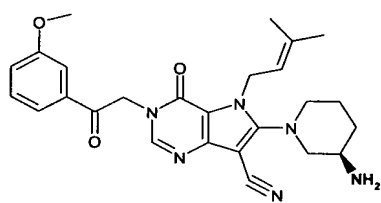
C24



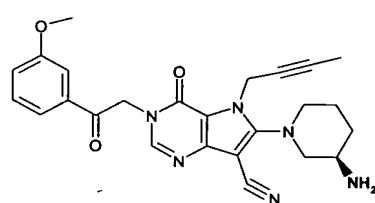
C25



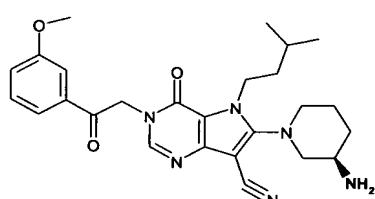
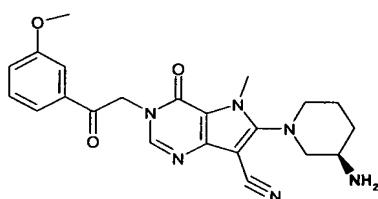
C26



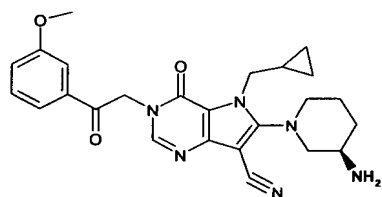
D1



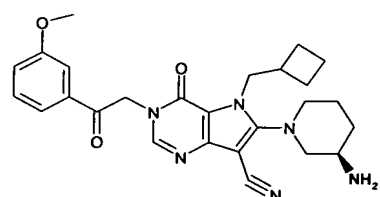
D2



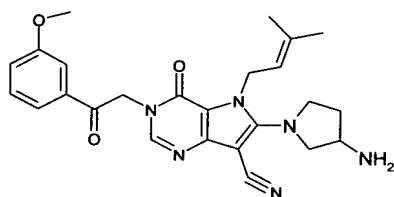
D3



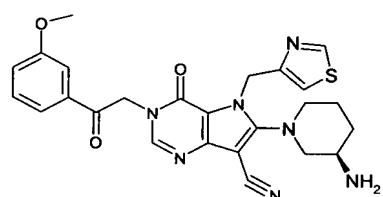
D4



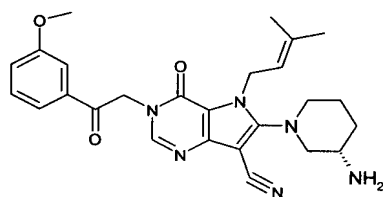
D5



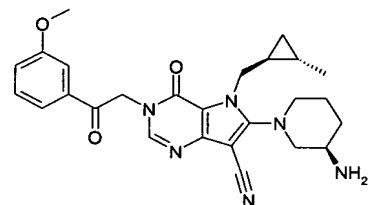
D6



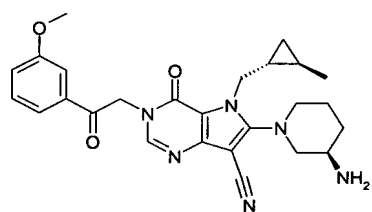
D7



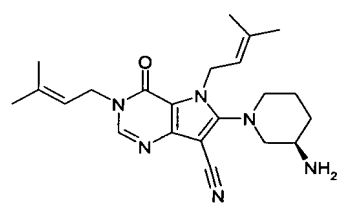
D8



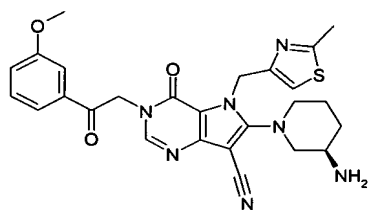
D9



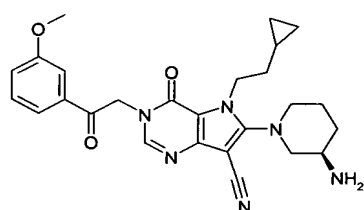
D10 (1S,2S)



D10 (1R,2R)

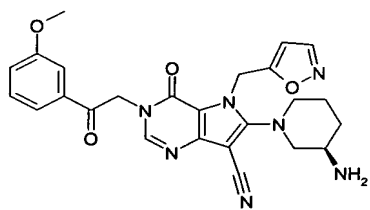


D11

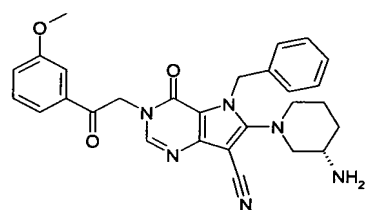


D12

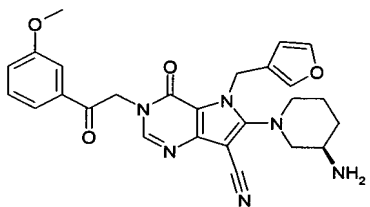
D13



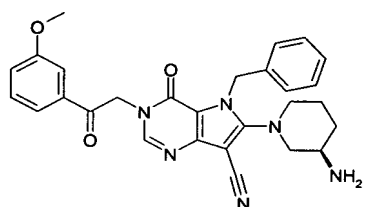
D14



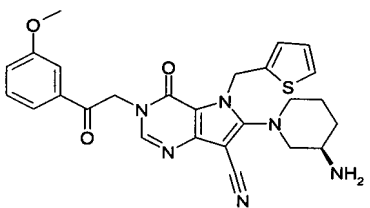
D15



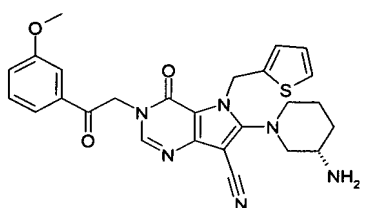
D16



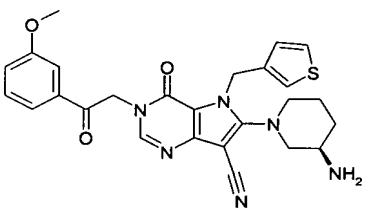
D17



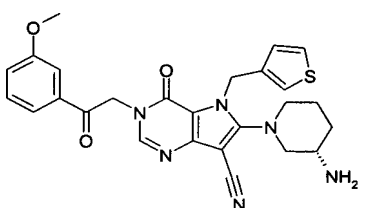
D18



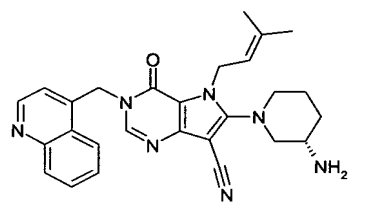
D19



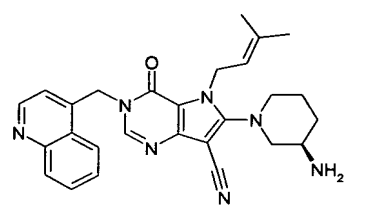
D20



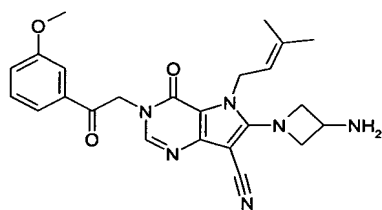
D21



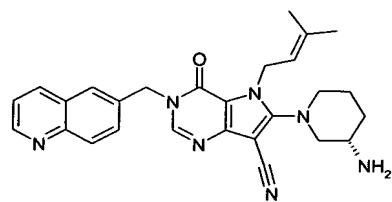
D22



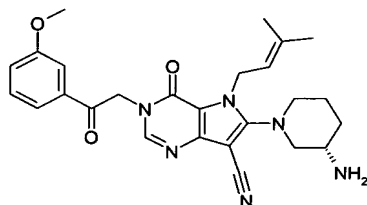
D23



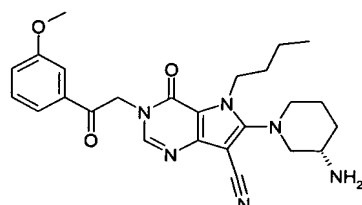
D24



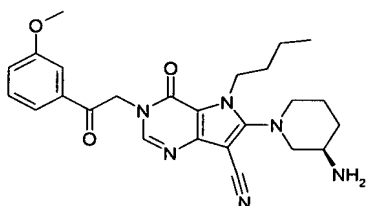
D25



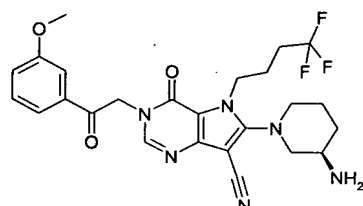
D26



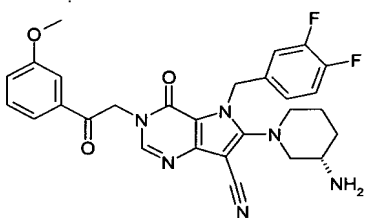
D27



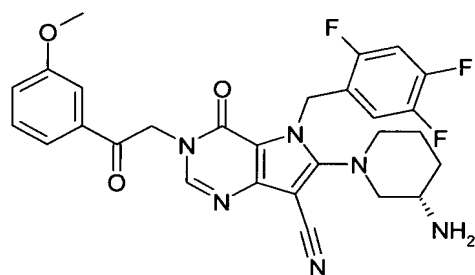
D28



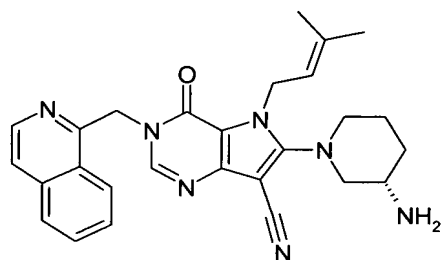
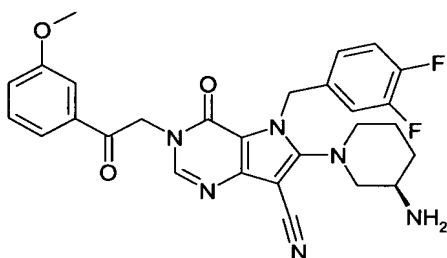
D29



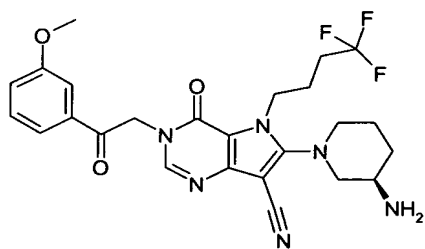
D30



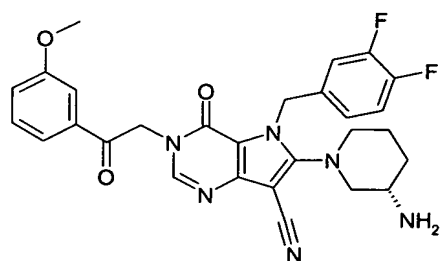
D31



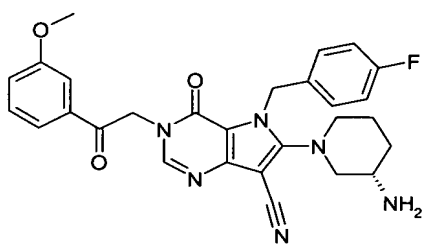
D32



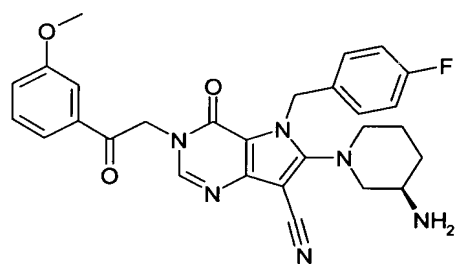
D33



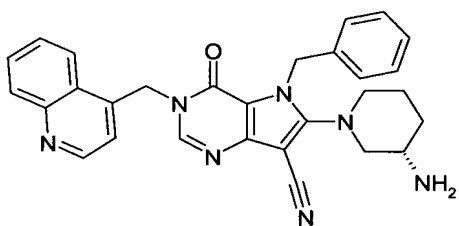
D34



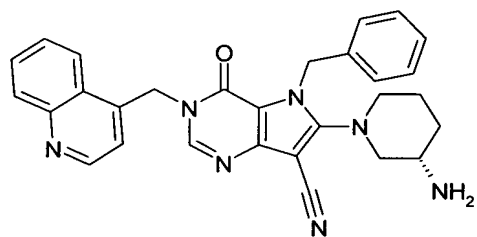
D35



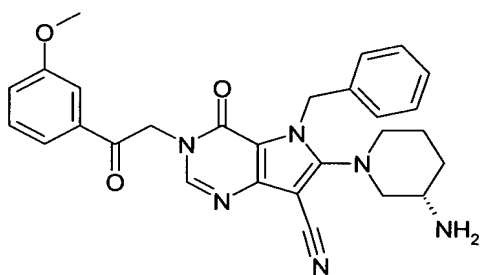
D36



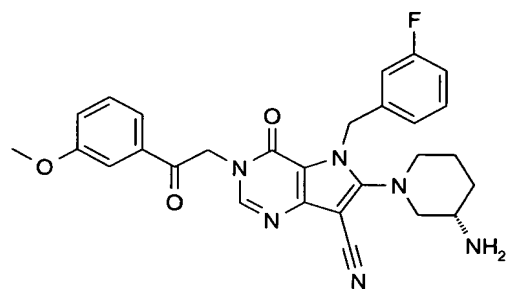
D37



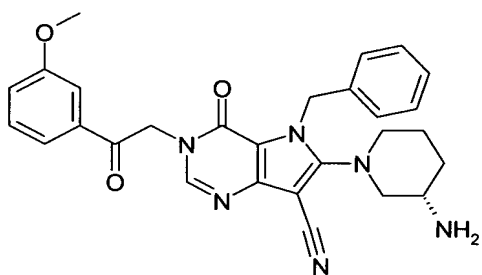
D38



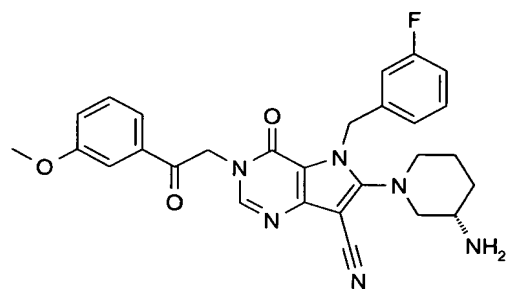
D39

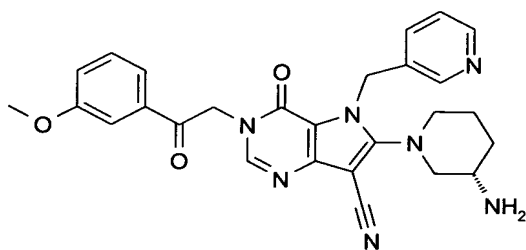


D40

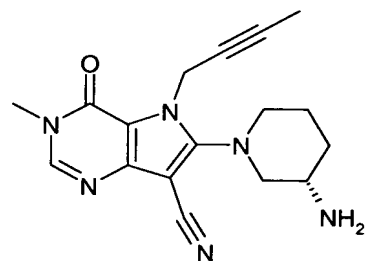


D41

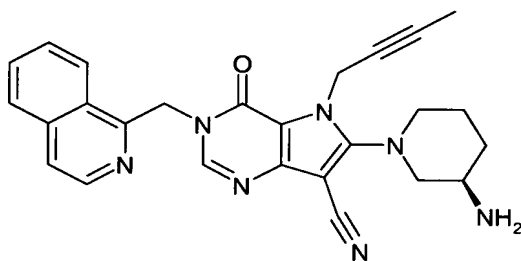




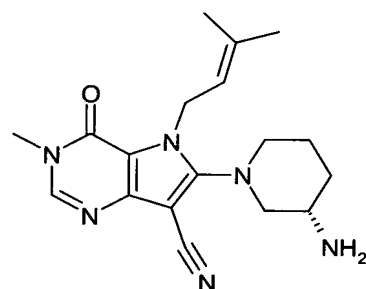
D42



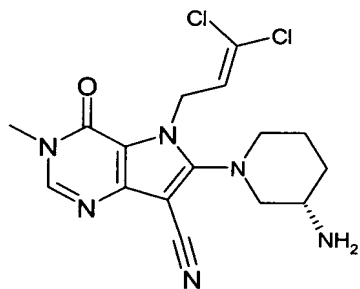
D43



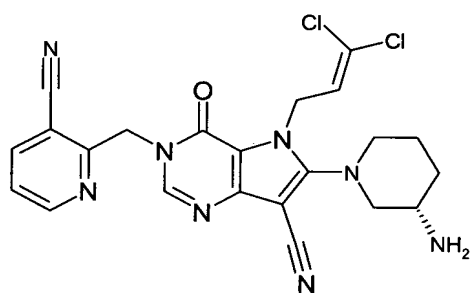
D44



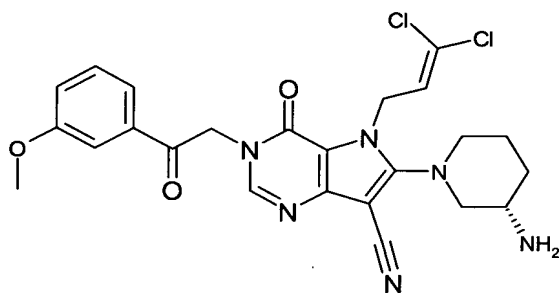
D45



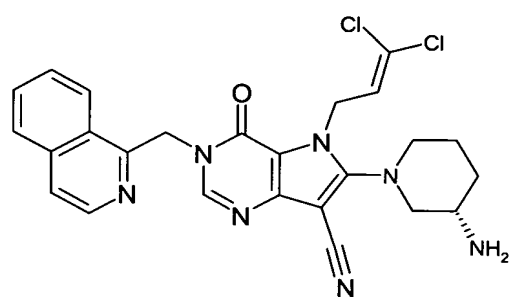
D46



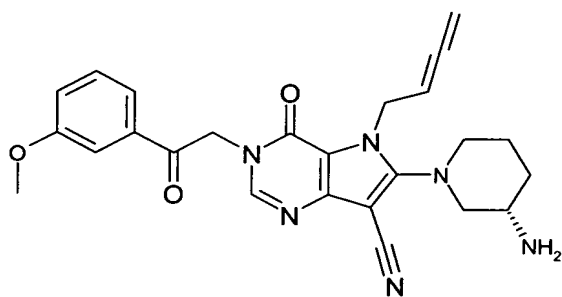
D47



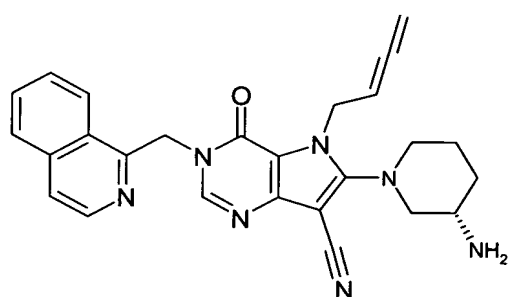
D48



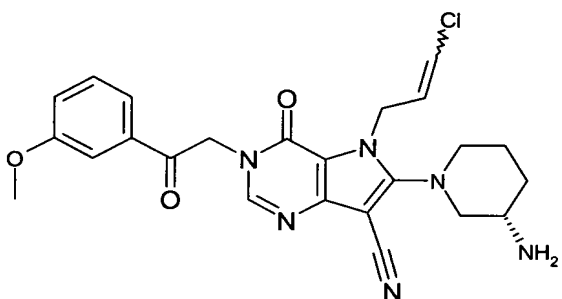
D49



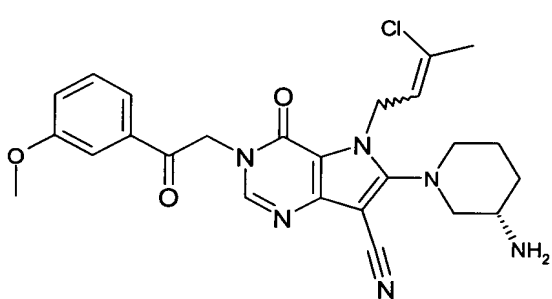
D50



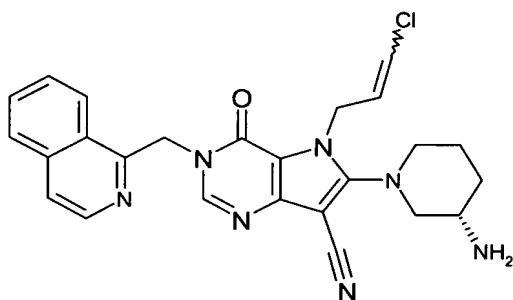
D51



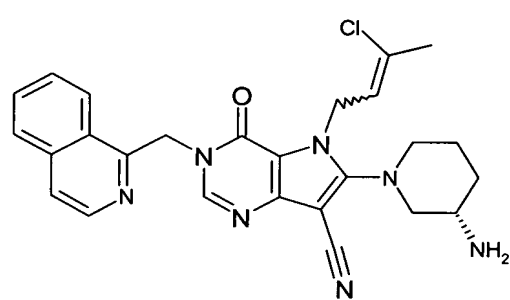
D52



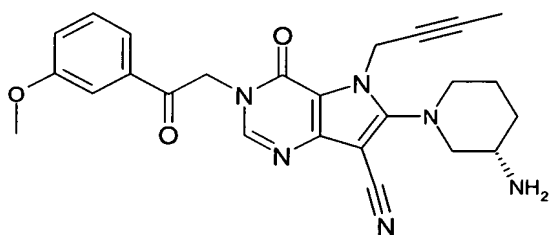
D53



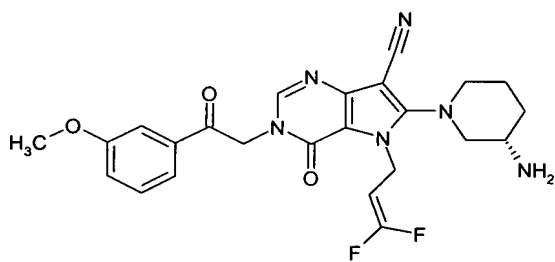
D54



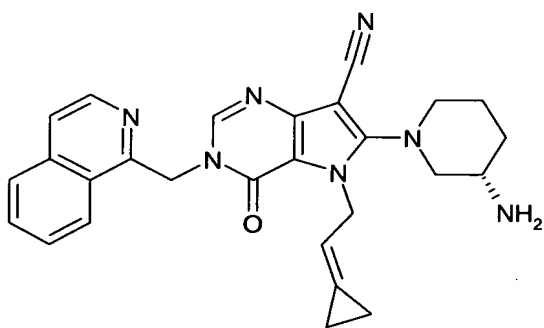
D55



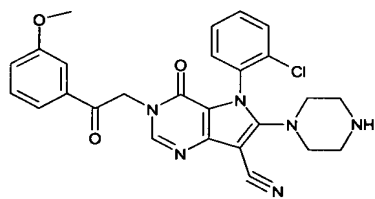
D56



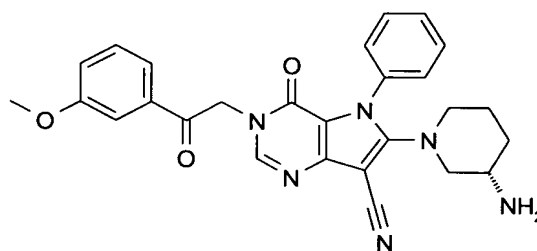
D57



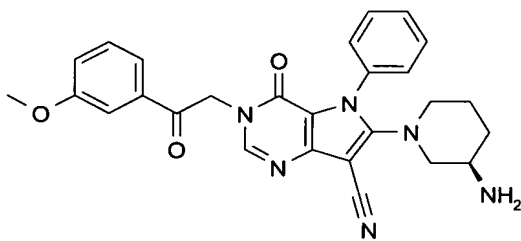
D58



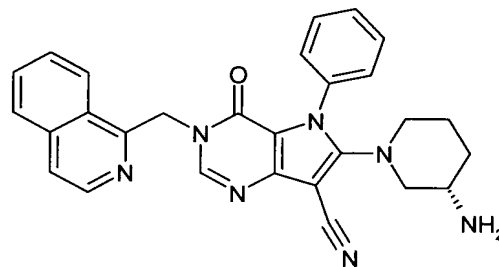
E1



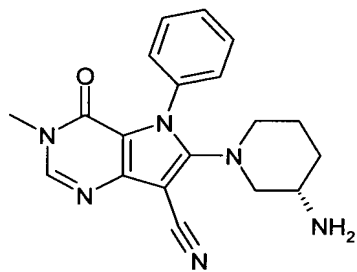
E2



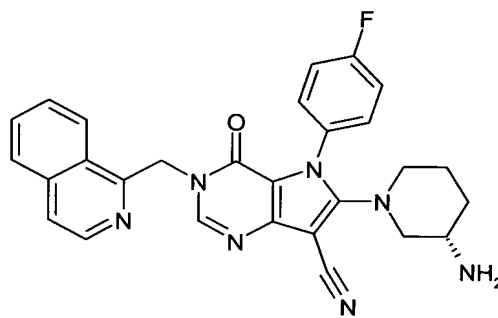
E3



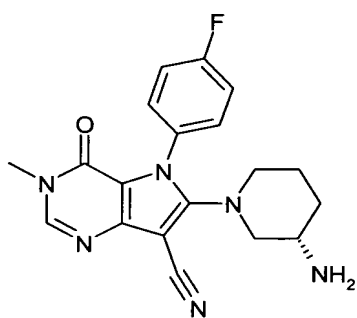
E4



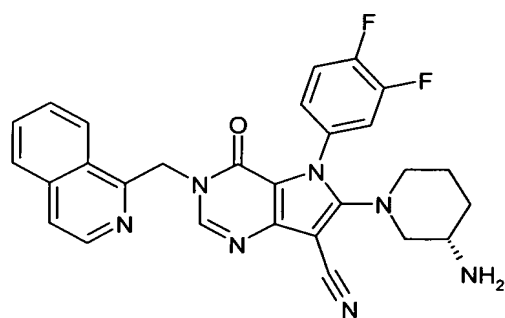
E5



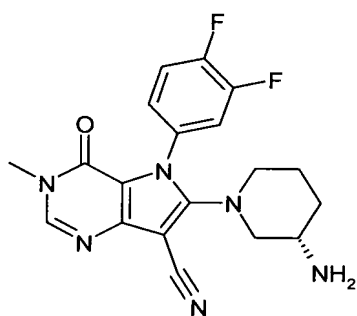
E6



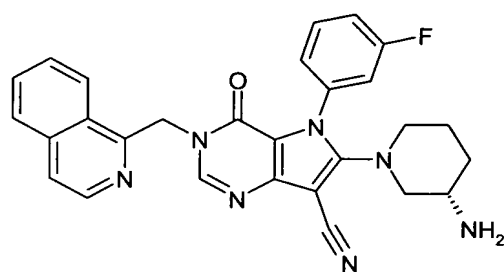
E7



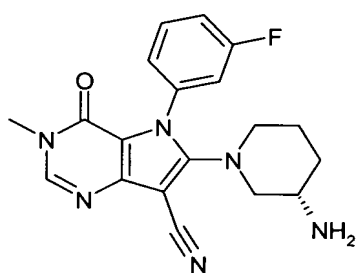
E8



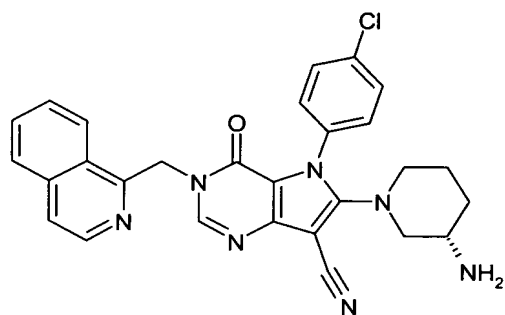
E9



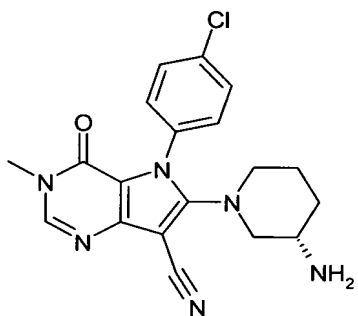
E10



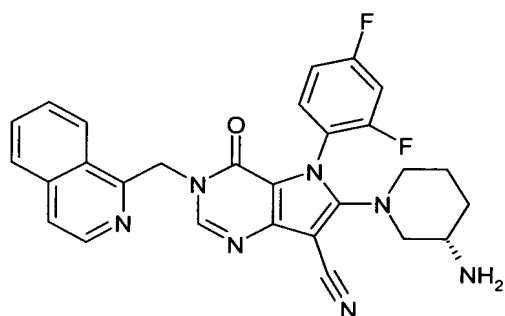
E11



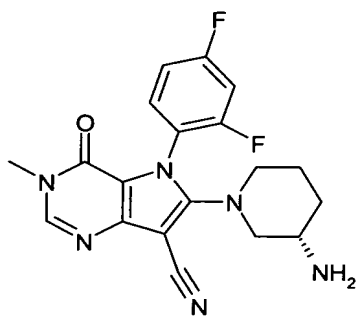
E12



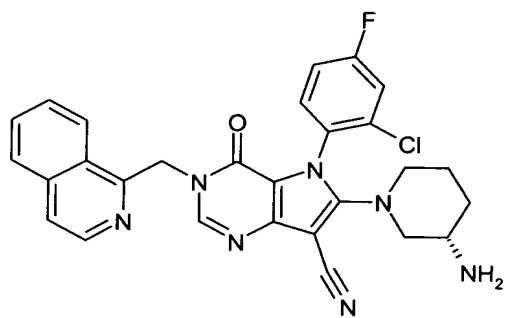
E13



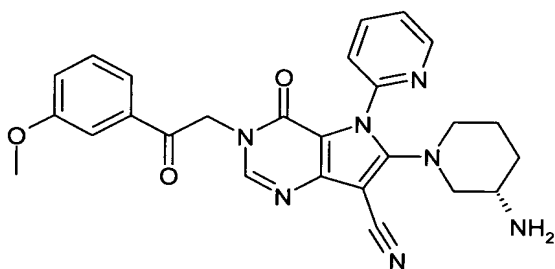
E14



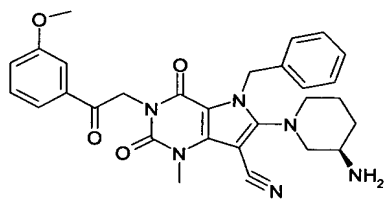
E15



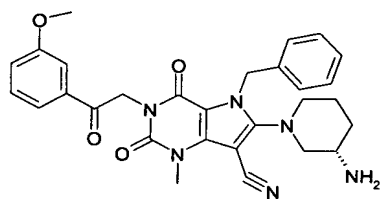
E16



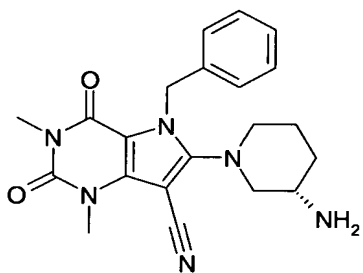
E17



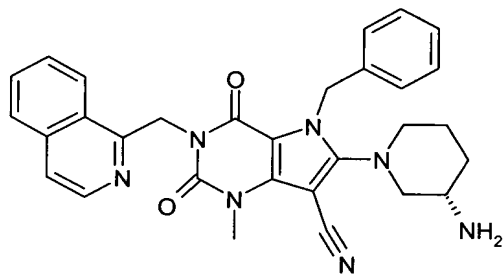
F1



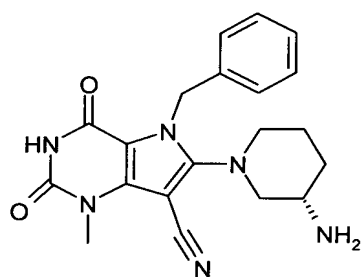
F2



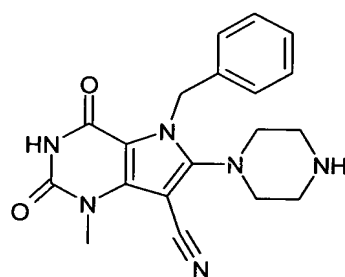
F3



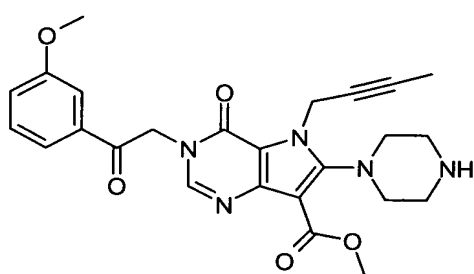
F4



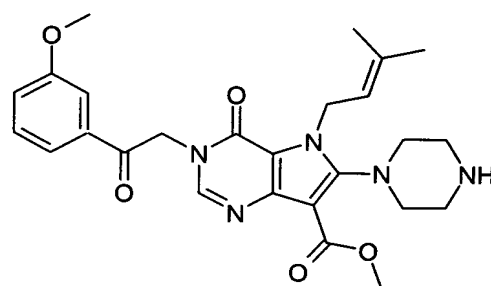
F5



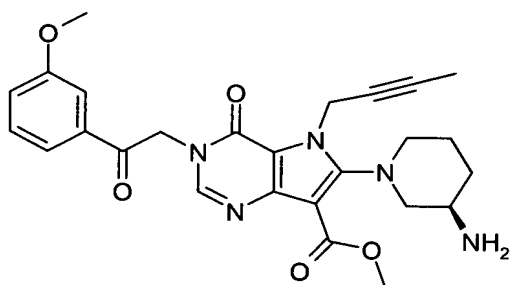
F6



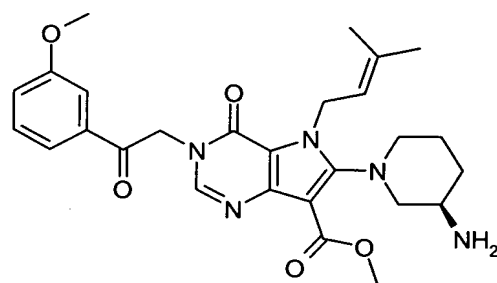
G1



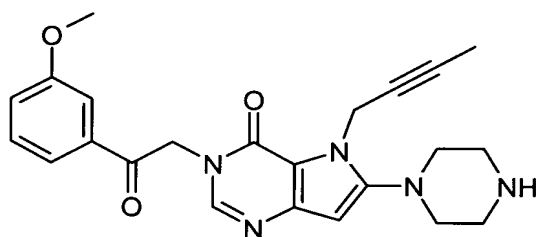
G2



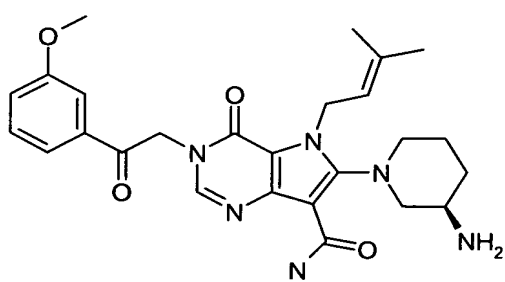
H1



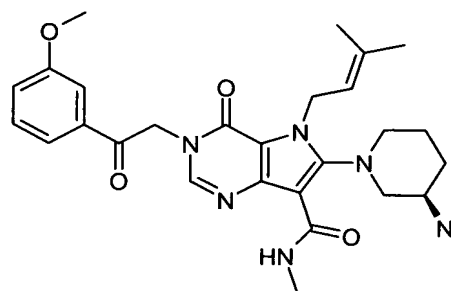
H2



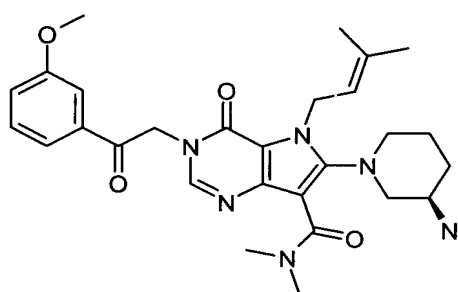
I1



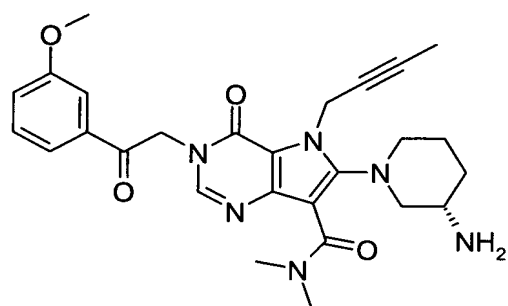
J1



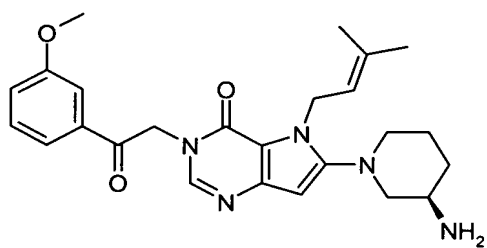
J2



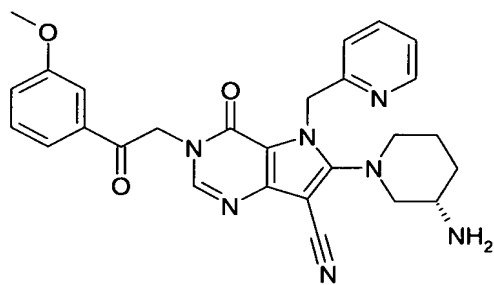
J3



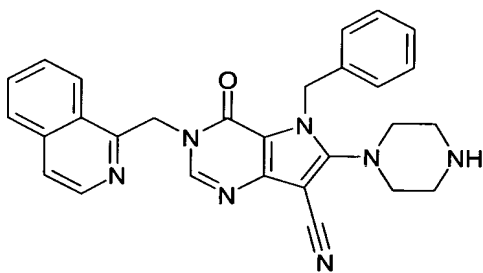
J4



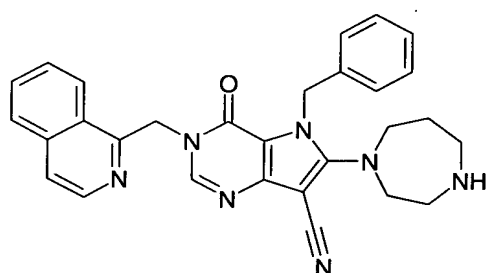
K1



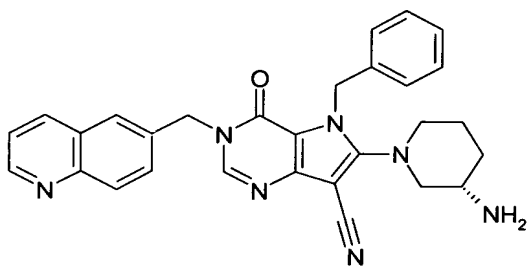
L1



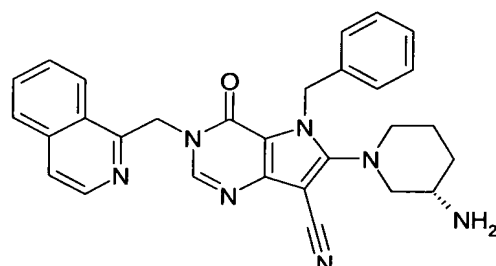
M1



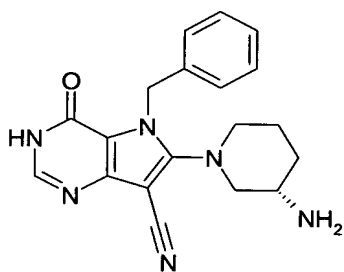
M2



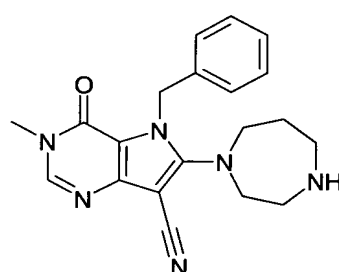
M3



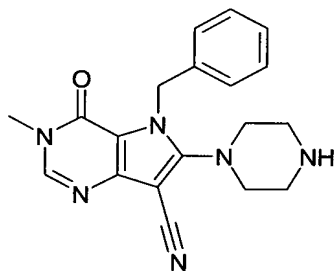
M4



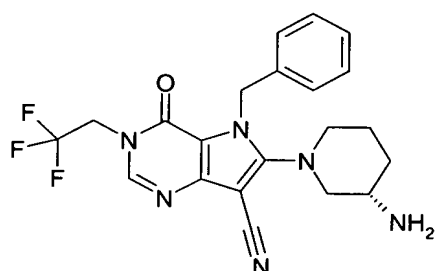
M5



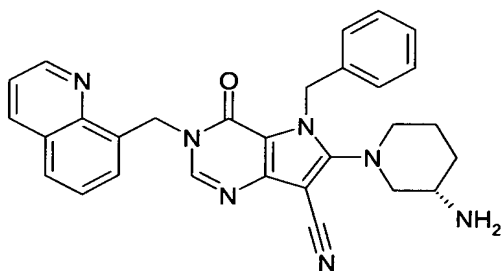
M6



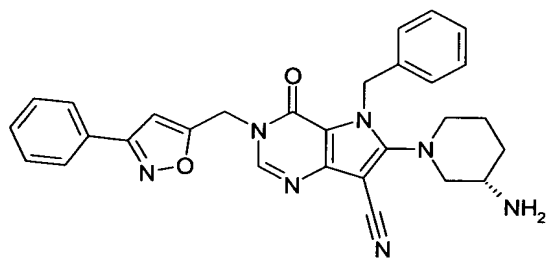
M7



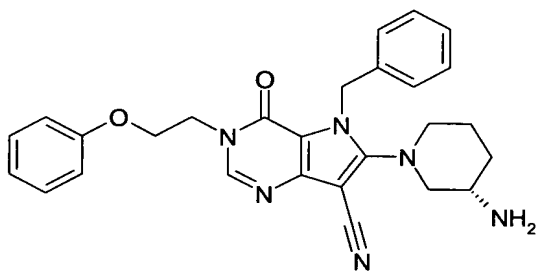
M8



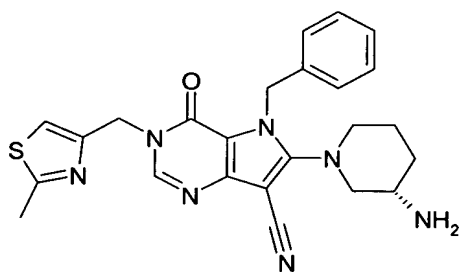
N1



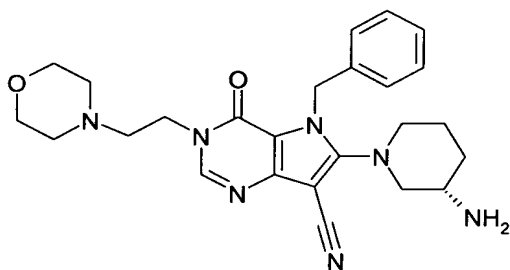
N2



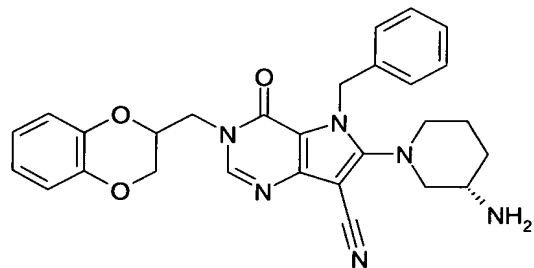
N3



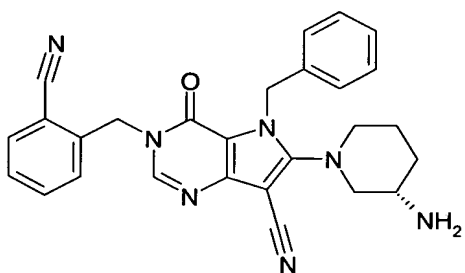
N4



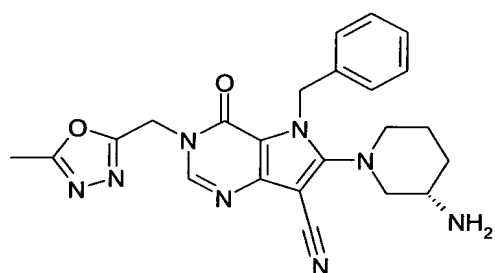
N5



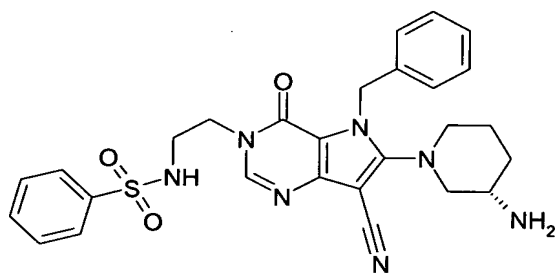
N6



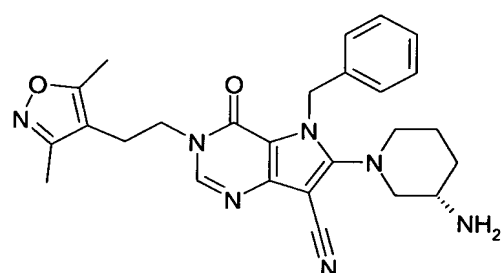
N7



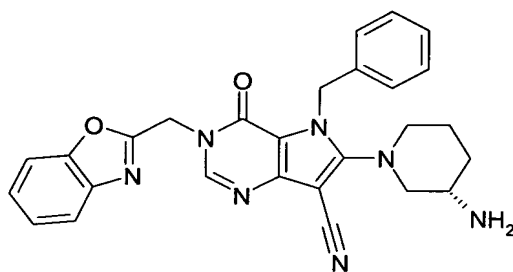
N8



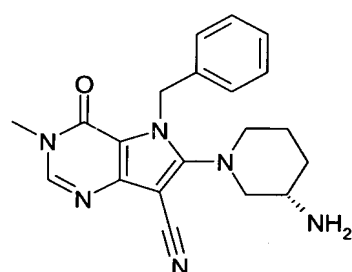
N9



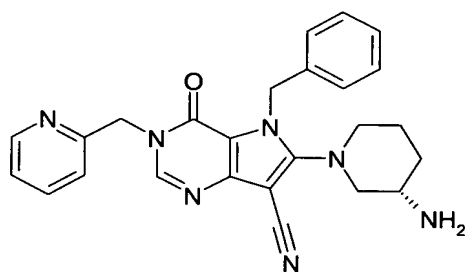
N10



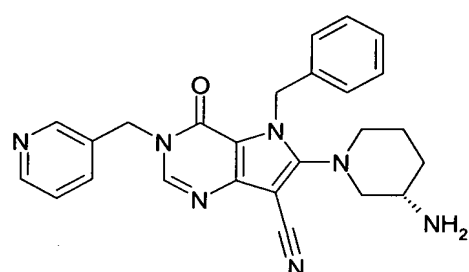
N11



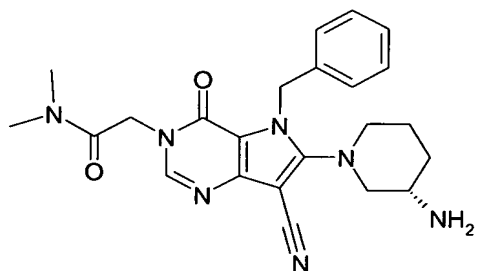
N12



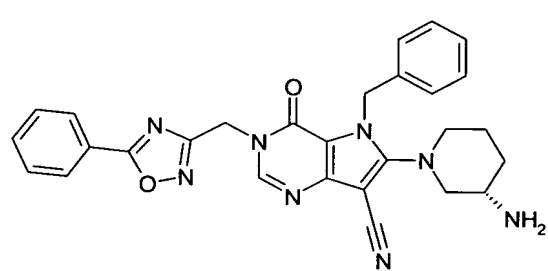
N13



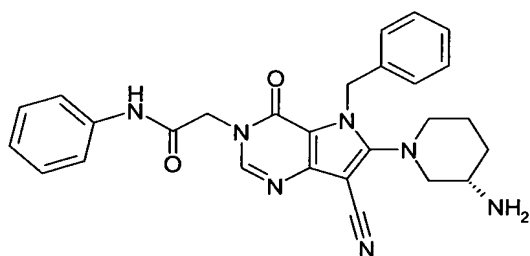
N14



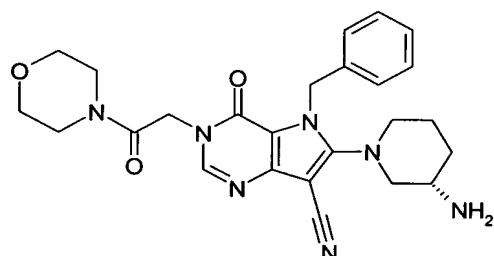
N15



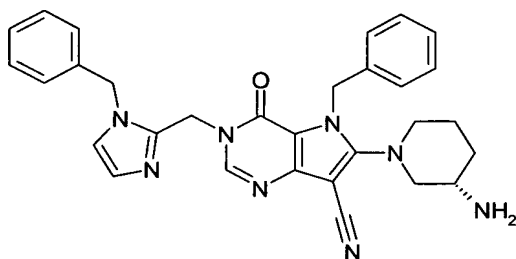
N16



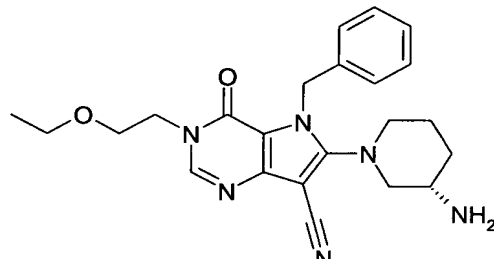
N17



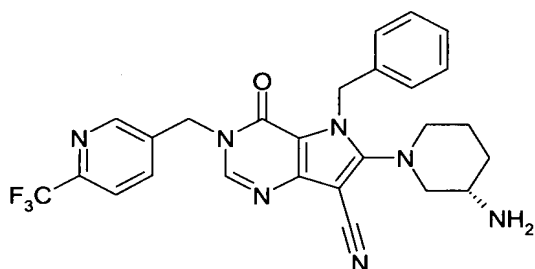
N18



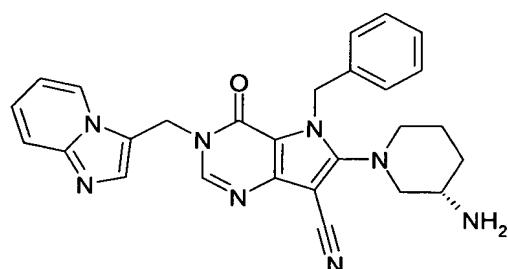
N19



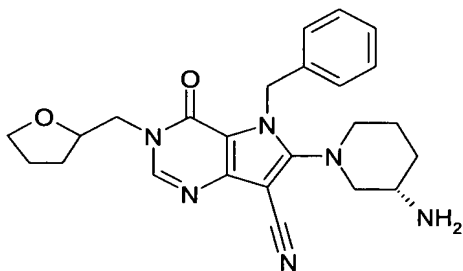
N20



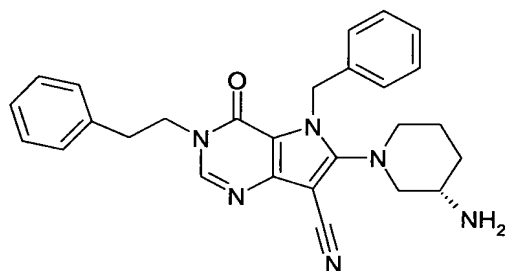
N21



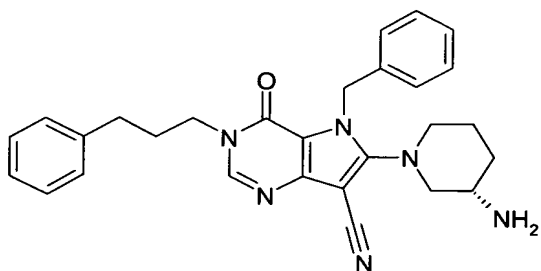
N22



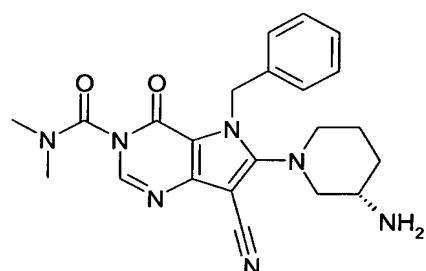
N23



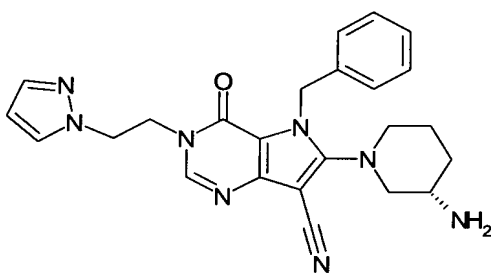
N24



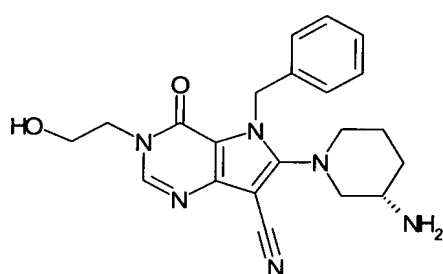
N25



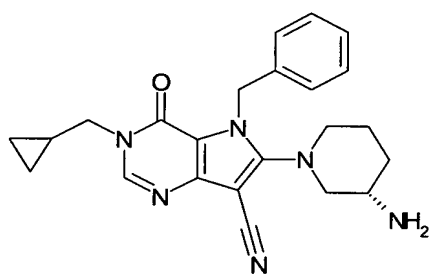
N26



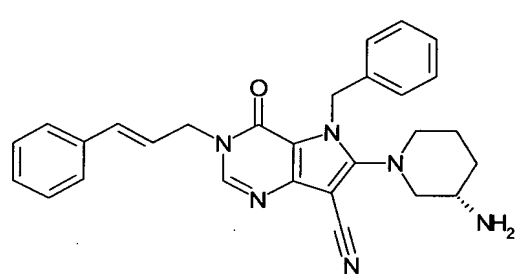
N27



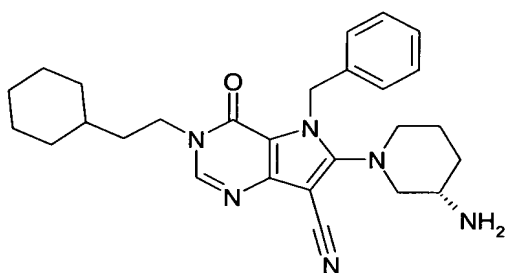
N28



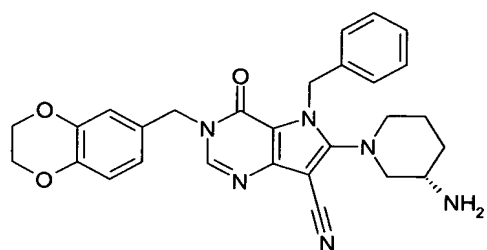
N29



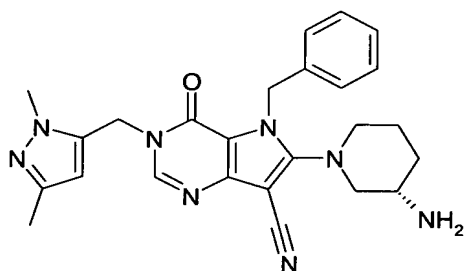
N30



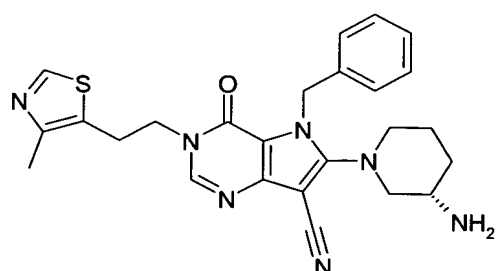
N31



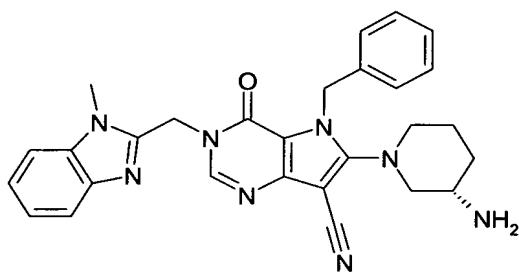
N32



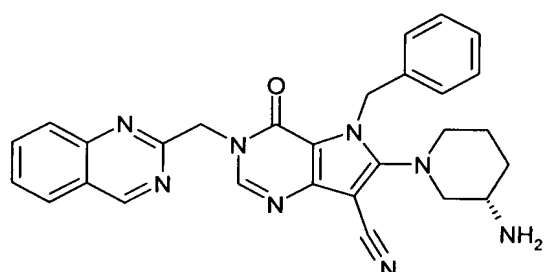
N33



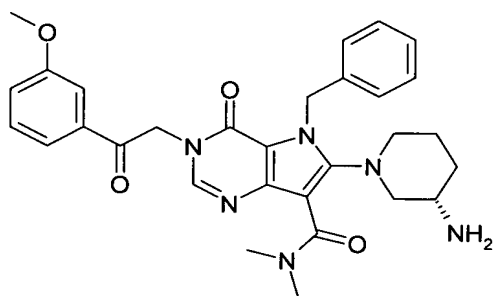
N34



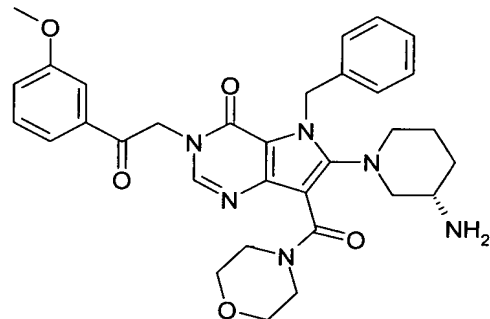
N35



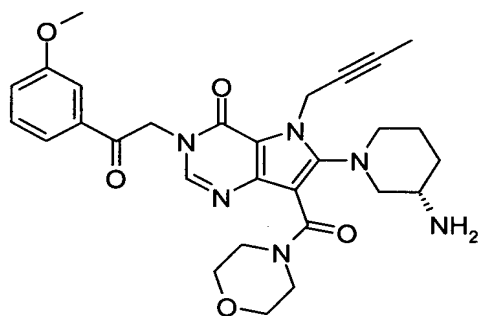
N36



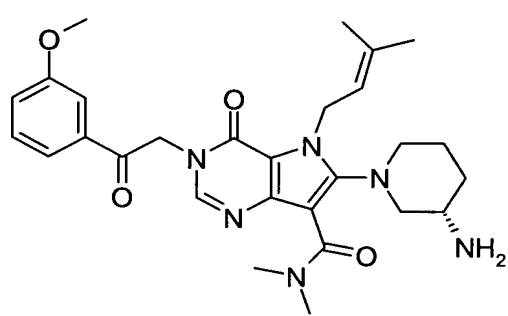
O1



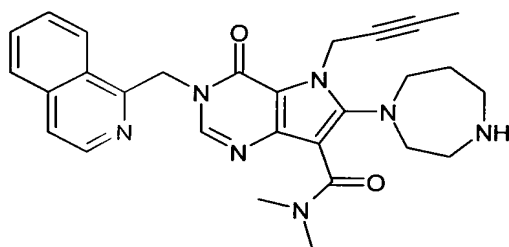
O2



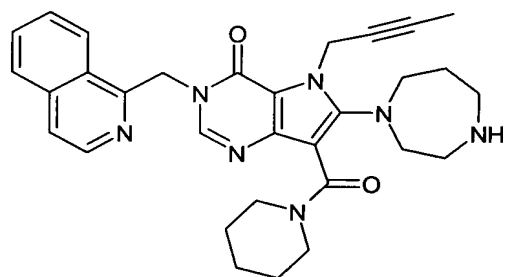
O3



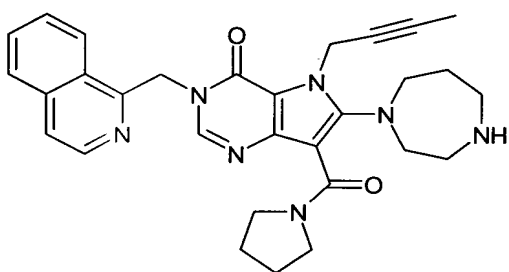
O4



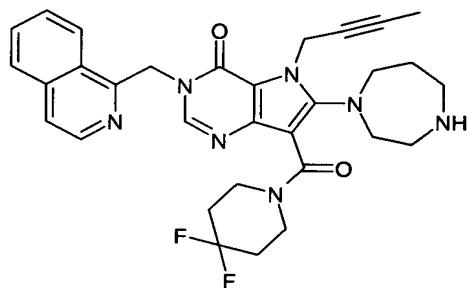
O5



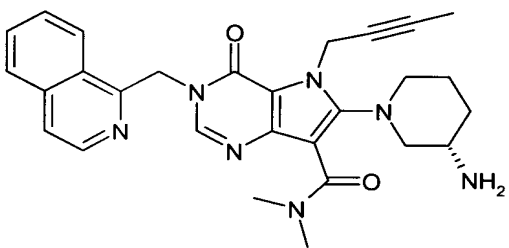
O6



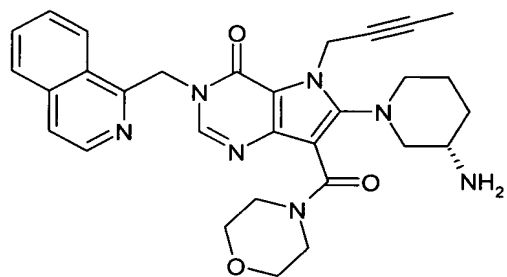
O7



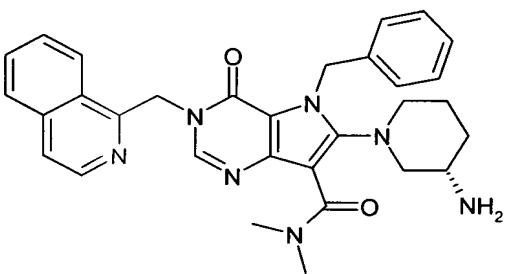
O8



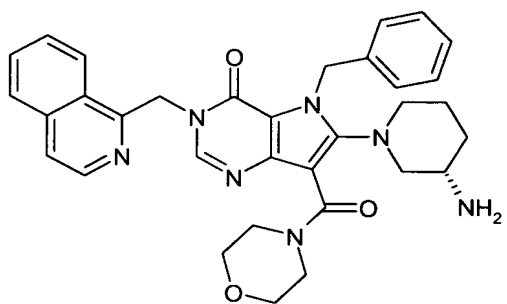
O9



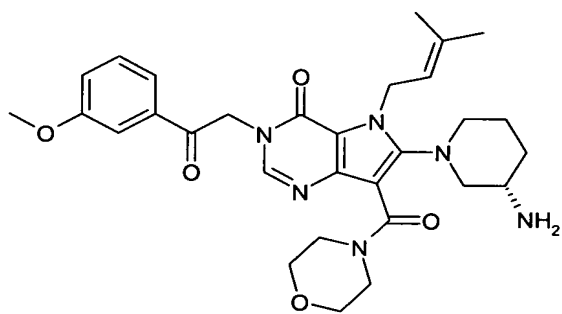
O10



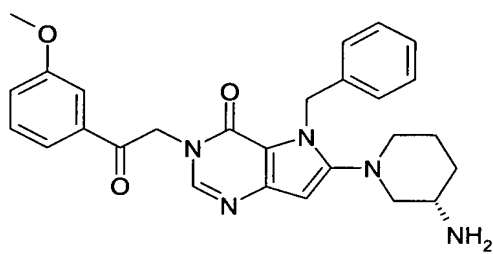
O11



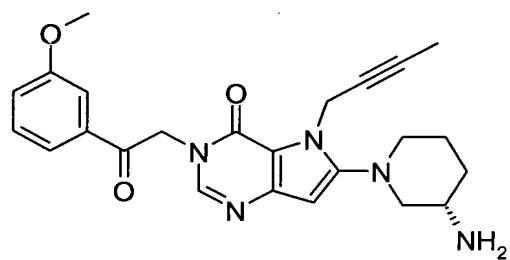
O12



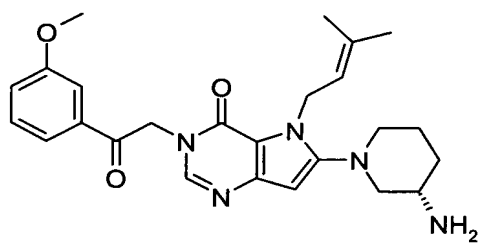
O13



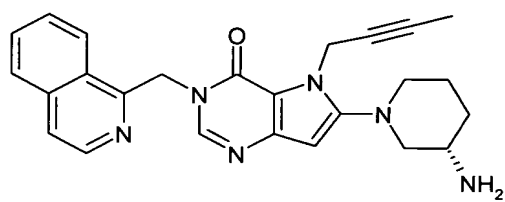
P1



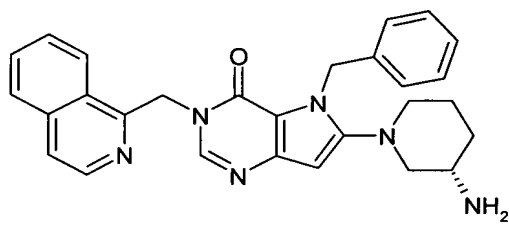
P2



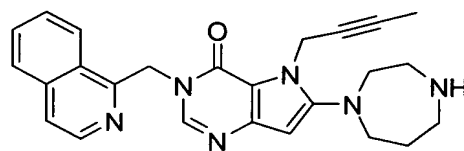
P3



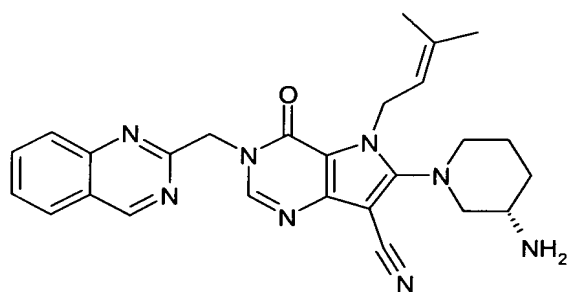
P4



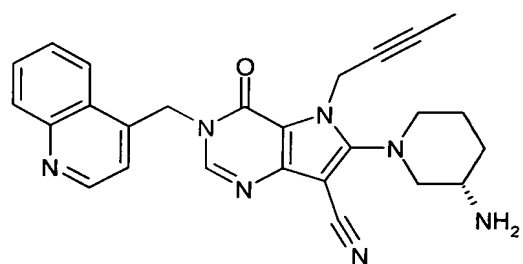
P5



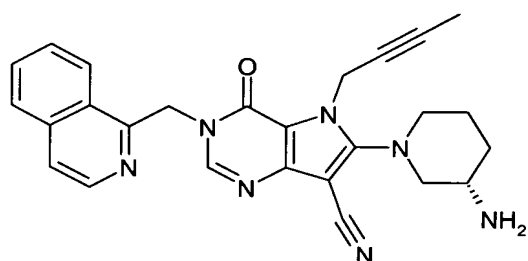
P6



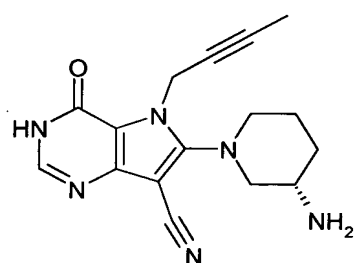
Q1



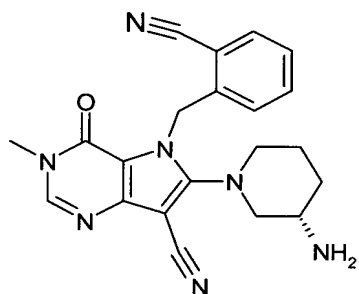
Q2



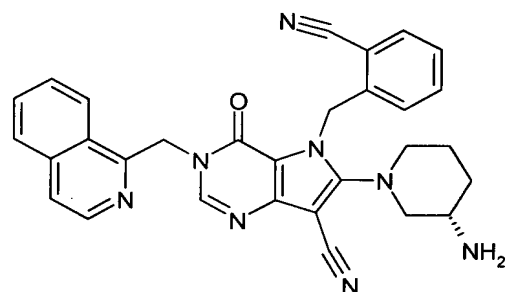
Q3



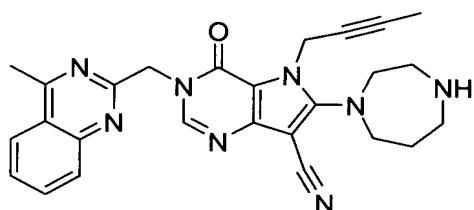
Q4



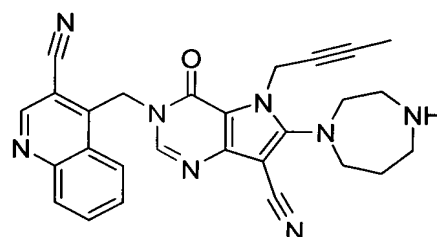
Q5



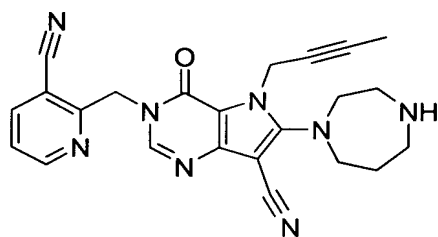
Q6



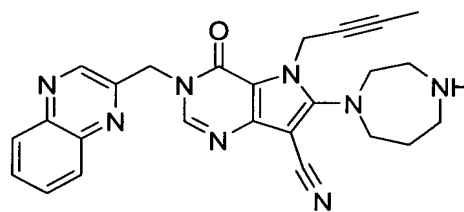
Q7



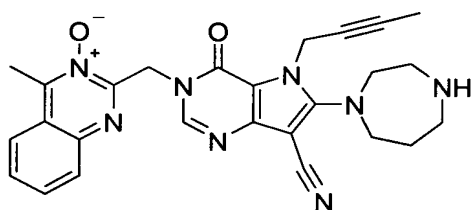
Q8



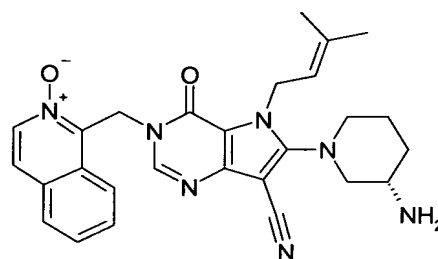
Q9



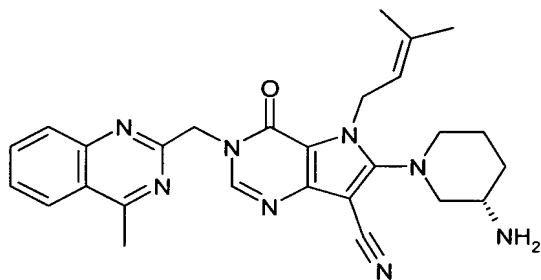
Q10



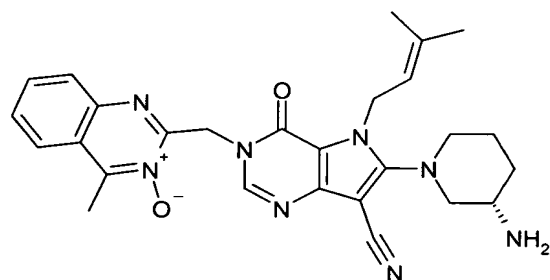
Q11



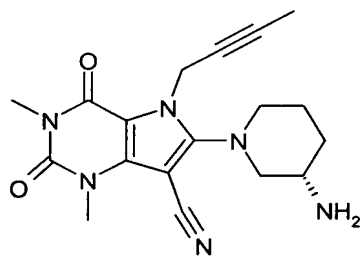
Q12



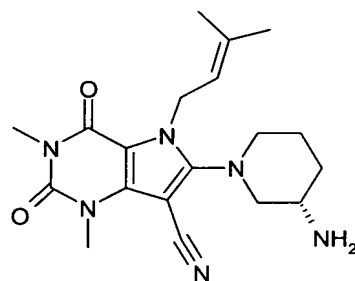
Q13



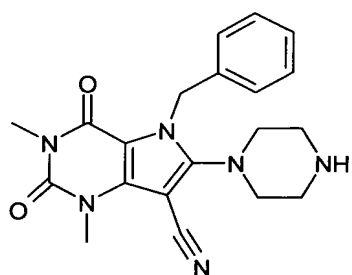
Q14



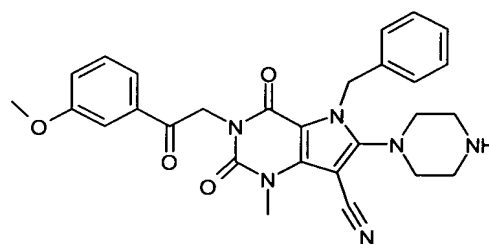
R1



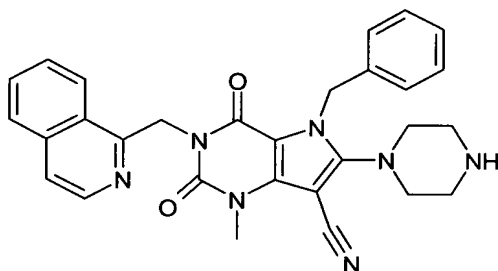
R2



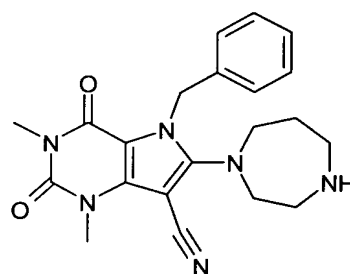
S1



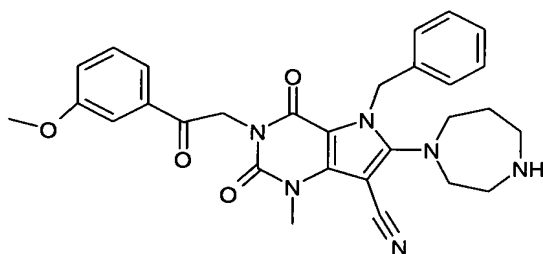
S2



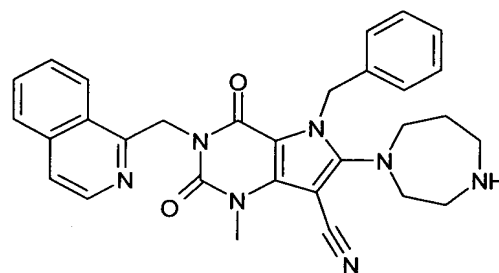
S3



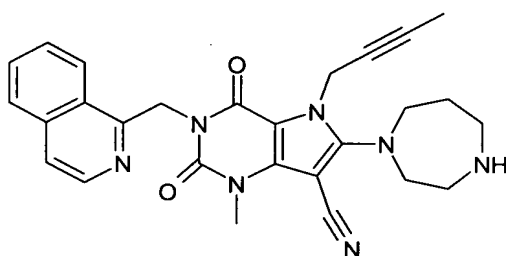
S4



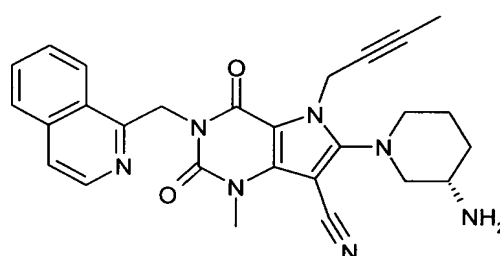
S5



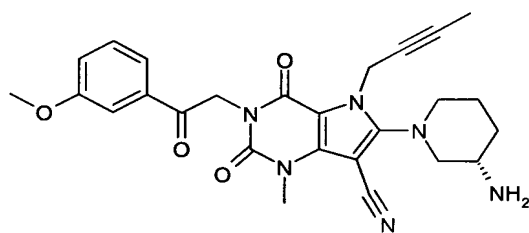
S6



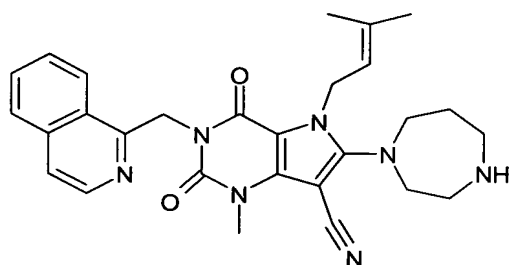
T1



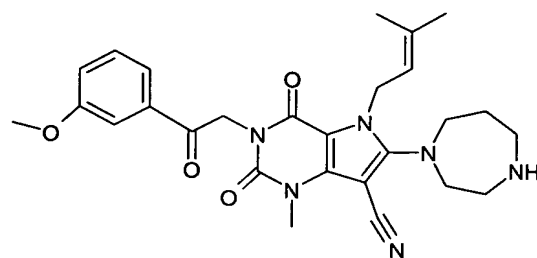
T2



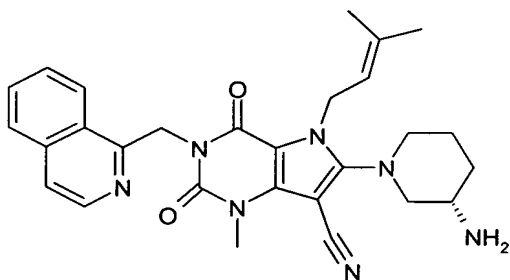
T3



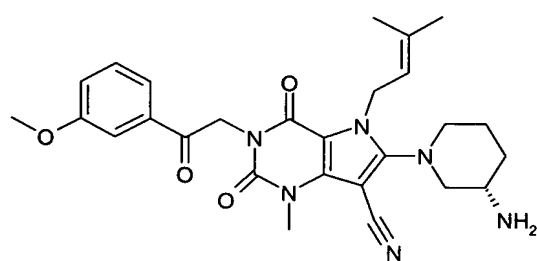
U1



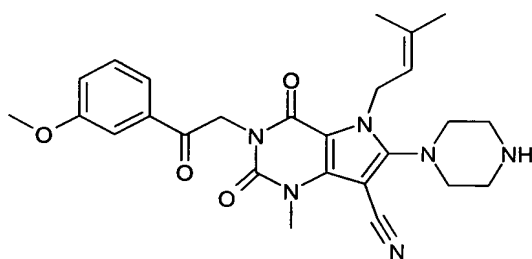
U2



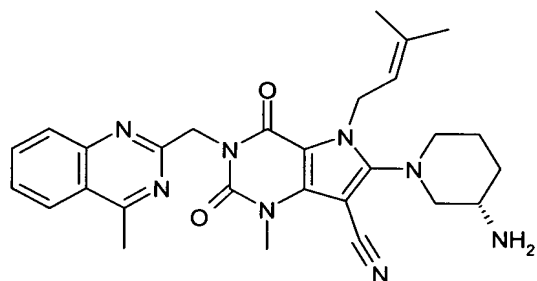
U3



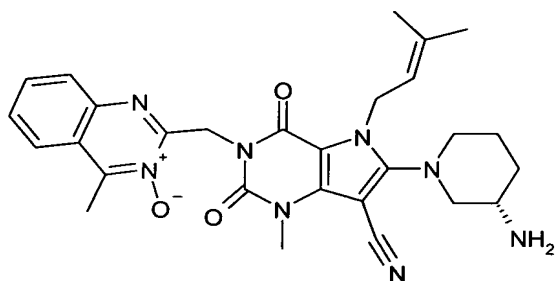
U4



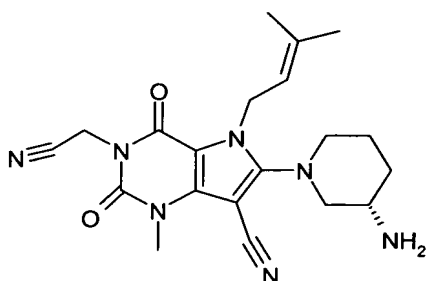
U5



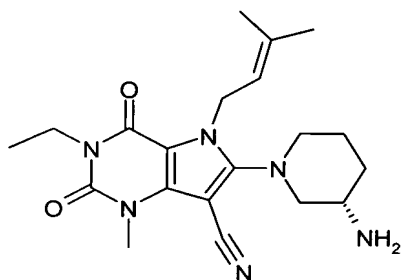
U6



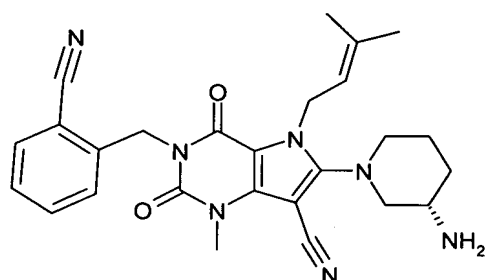
U7



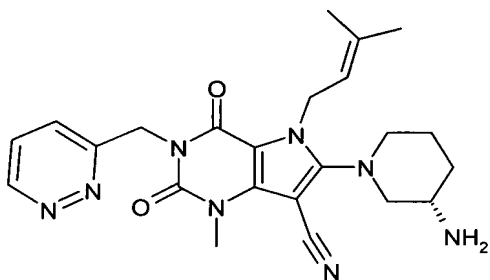
U8



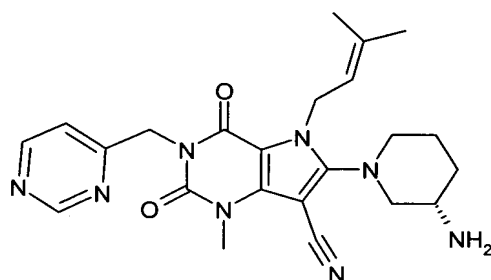
U9



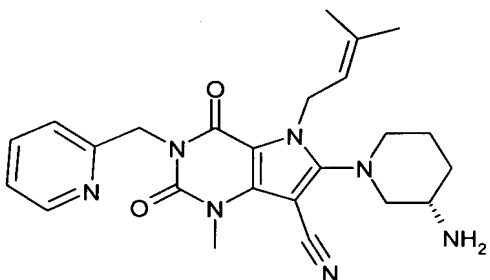
U10



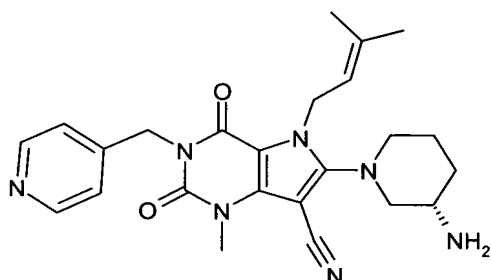
U11



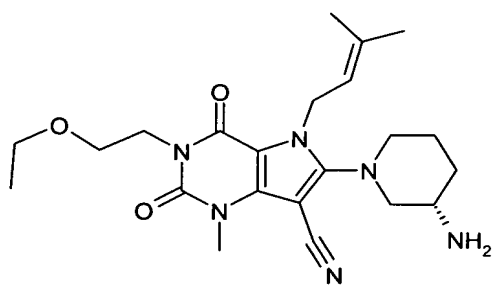
U12



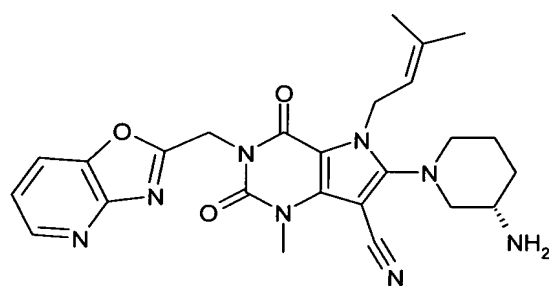
U13



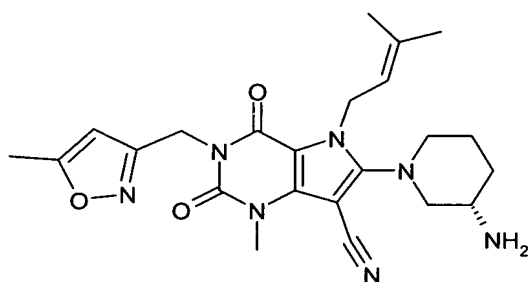
U14



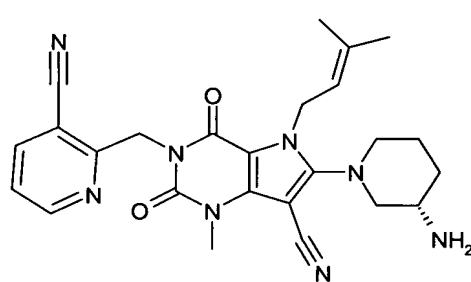
U15



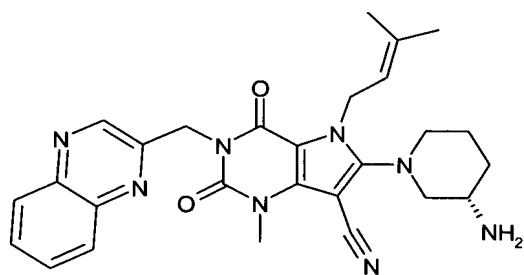
U16



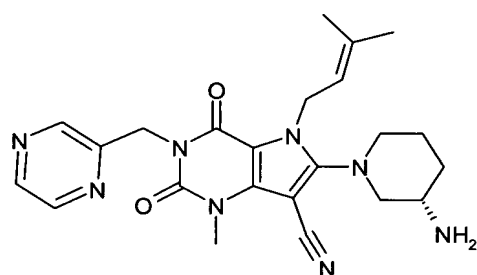
U17



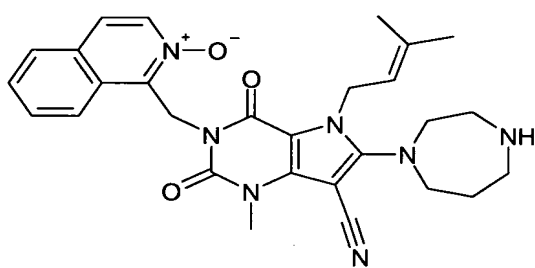
U18



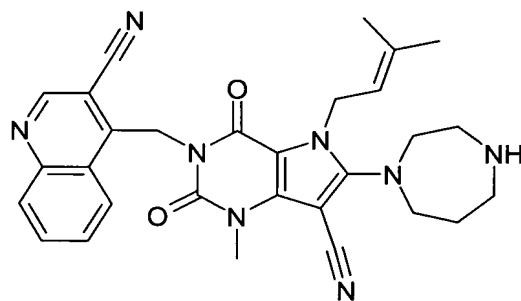
U19



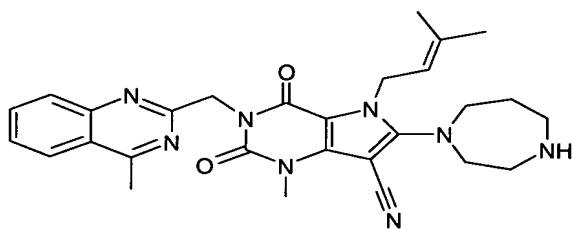
U20



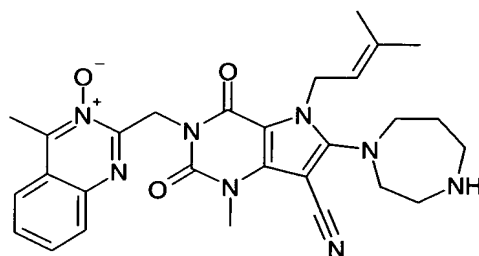
U21



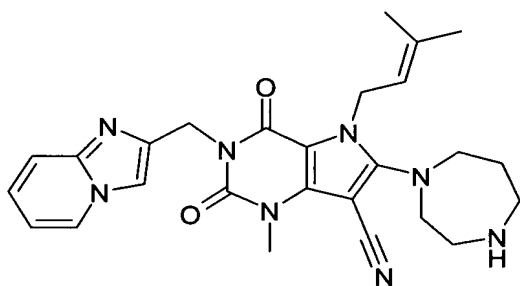
U22



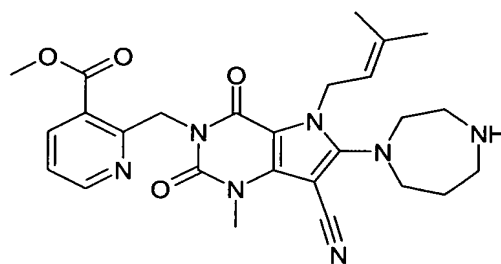
U23



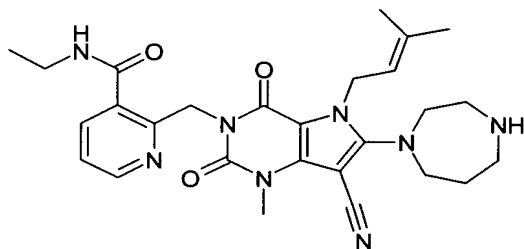
U24



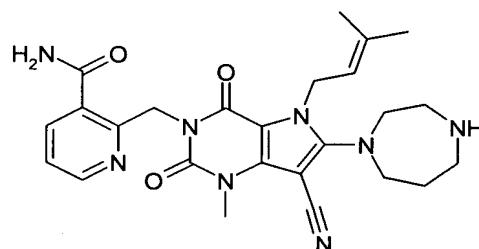
U25



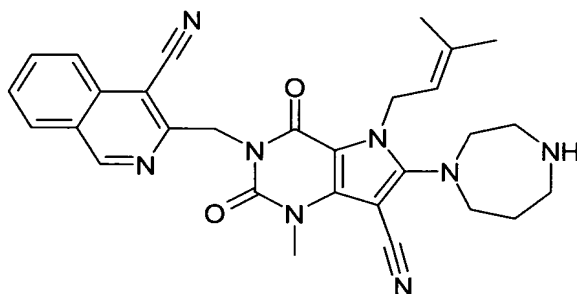
U26



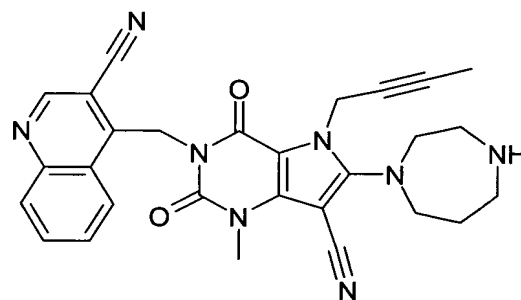
U27



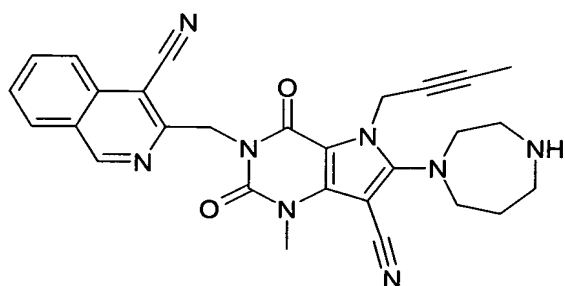
U28



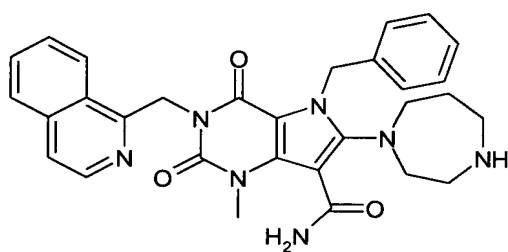
U29



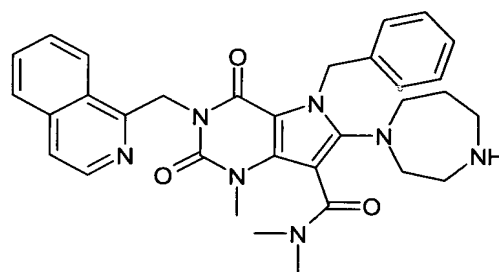
U30



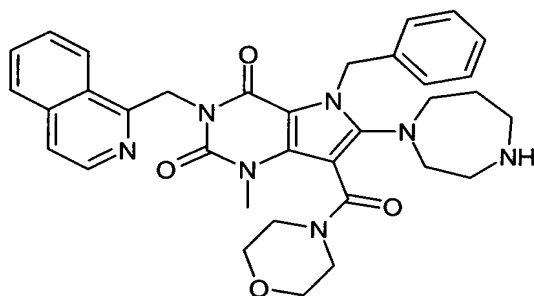
U31



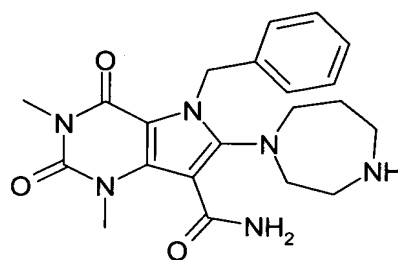
V1



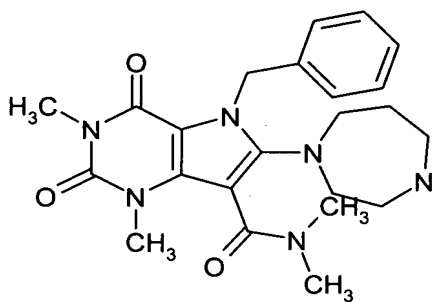
V2



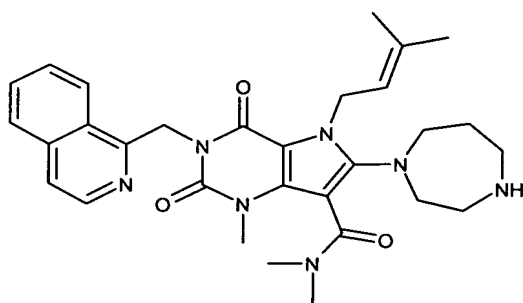
V3



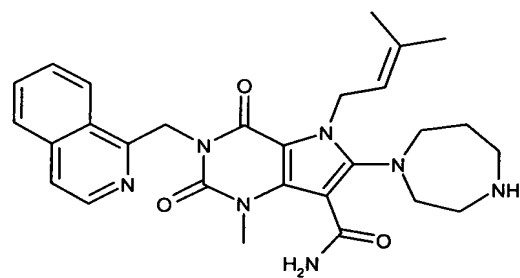
V4



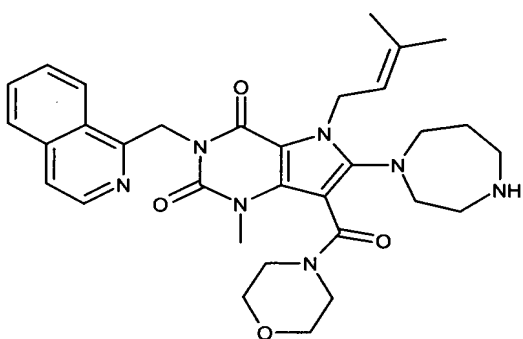
V5



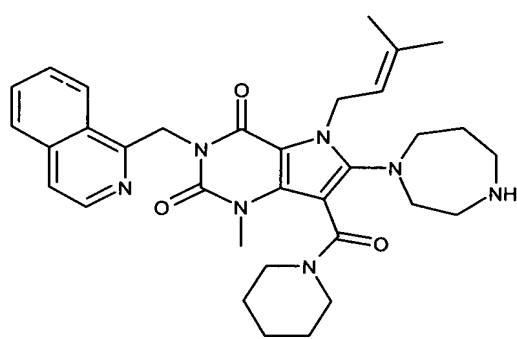
W1



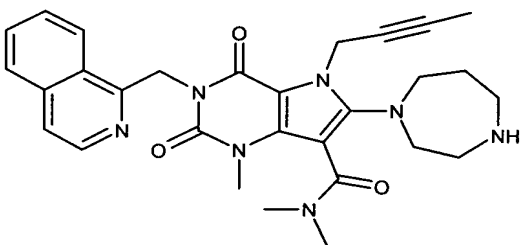
W2



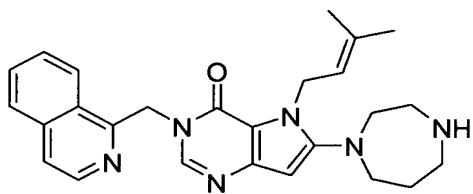
W3



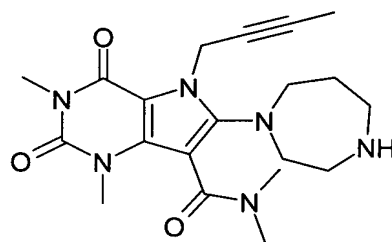
W4



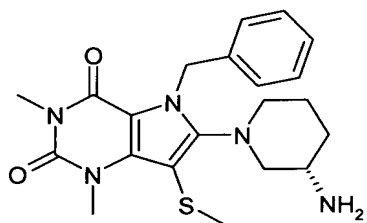
W5



X1



Y1



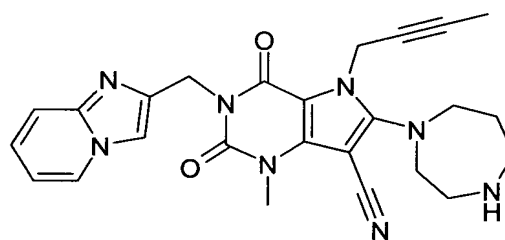
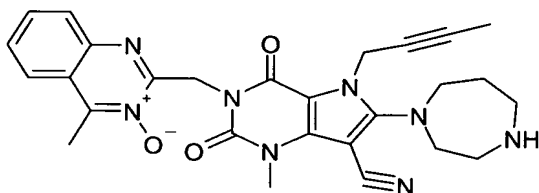
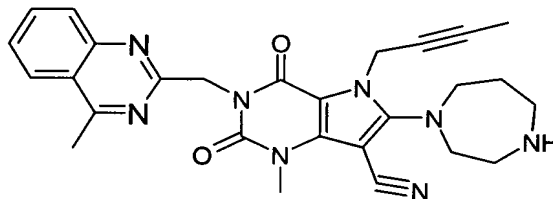
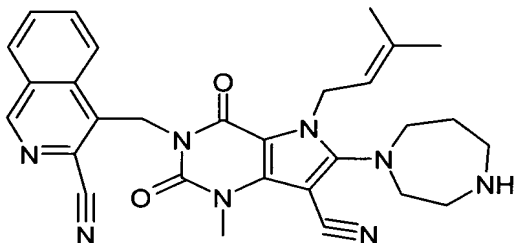
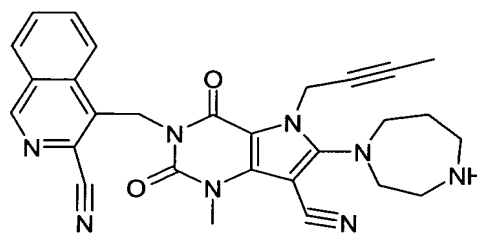
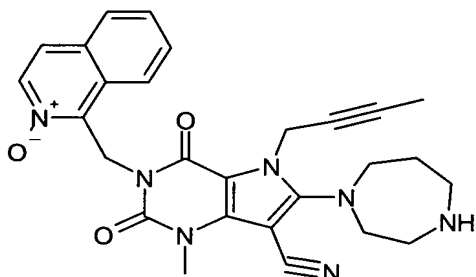
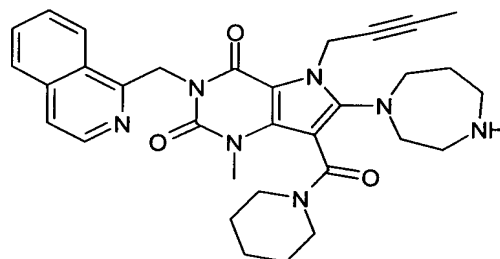
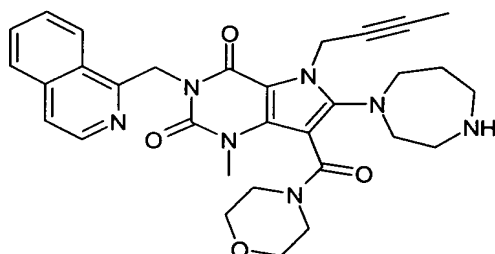
Z1

Outros exemplos de compostos da invenção incluem os seguintes compostos. Novamente, será apreciado claro que, onde apropriado, cada composto pode estar na forma do composto livre, um sal de adição de base ou ácido, ou um profármaco.

- 5 5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona;
 5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona;
 5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-3-[(2-oxidoisoquinolin-1-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
10 4-[[5-But-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]isoquinolina-3-carbonitrila;
 4-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]isoquinolina-3-carbonitrila;
15 5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-3-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila;
20 5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-3-[(4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila; e
 5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-
- 25

carbonitrila;

as estruturas correspondentes as quais são mostradas abaixo, respectivamente (ordenadas da esquerda para direita):



- Os compostos da invenção podem ser na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente descrição podem ser sintetizados a partir do composto origem que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados reagindo-se as formas de base ou

ácido livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriada em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não-aquosos semelhantes a éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., US, 1985, p. 1418, a descrição da qual está aqui incorporada por referência; veja da mesma forma Stahl e outros, Eds, "*Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection e Use*", Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002.

10 A descrição desse modo inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos em que o composto origem é modificado preparando-se sais de base ou ácido destes, por exemplo, os sais não-tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternários que são formados, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos ou bases. Exemplos de

15 tais sais de adição de ácido incluem acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canfor-sulfonato, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, glico-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato,

20 maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Sais de base incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio e potássio, sais de metal alcalino-terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com

25 bases orgânicas tais como sais de diciclo-hexilamina, N-metil-D-glicamina e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e assim sucessivamente. Da mesma forma, os grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com tais agentes como haletos de alquila inferior, tais como cloreto, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; sulfatos de dialquila semelhantes sulfatos de dimetila, dietila, dibutila; e diamila, haletos de cadeia

30 longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila, haletos de aralquila semelhantes a brometos de benzila e fenetila e

outros.

A invenção inclui profármacos para as espécies farmacêuticas ativas da invenção, por exemplo, em que um ou mais grupos funcionais são protegidos ou derivados, porém, podem ser convertidos *in vivo* ao grupo funcional, como no caso de ésteres de ácidos carboxílicos conversíveis *in vivo* ao ácido livre ou no caso de aminas protegidas, ao grupo amino livre. O termo "profármaco," quando aqui utilizado, representa em particular compostos que são transformados rapidamente *in vivo* ao composto origem, por exemplo, por hidrólise no sangue. Uma discussão cuidadosa é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers em Drug Design, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, ed, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985; e Judkins, e outros. Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996), cada dos quais está aqui incorporado por referência.

Profármacos, portanto, incluem fármacos tendo um grupo funcional que foi transformado em um derivado reversível deste. Tipicamente, tais profármacos são transformados ao fármaco ativo por hidrólise. Como exemplos pode ser mencionado o seguinte:

20	<u>Grupo funcional</u>	<u>Derivado reversível</u>
	Ácido Carboxílico	Ésteres, incluindo por exemplo, ésteres de aciloxialquila, amidas
	Álcool	Ésteres, incluindo por exemplo, sulfatos e fosfatos bem como ésteres de ácido carboxílico
25	Amina	Amidas, carbamatos, iminas, enaminas,
	Carbonila (aldeído, cetona)	Iminas, oximas, acetais/cetais, ésteres de enol, oxazolidinas e tiazoxolidinas

Profármacos da mesma forma incluem compostos conversíveis ao fármaco ativo por uma reação oxidativa ou redutiva. Como exemplos podem ser mencionados:

Ativação oxidativa

- N- e O- desalquilação
- Desaminação oxidativa
- N-oxidação
- Epoxidação

5 Ativação Redutiva

- Redução de Azo
 - Redução de Sulfóxido
 - Redução de dissulfeto
 - Alquilação Biorredutiva
- 10 • Redução de Nitro.

Da mesma forma para ser mencionado como ativações metabólicas de profármacos são ativação de nucleotídeo, ativação de fosforilação e ativação de descarboxilação. Para informação adicional, veja "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", R B Silverman (particularmente

15 Capítulo 8, páginas 497 a 546), incorporada aqui por referência.

O uso de grupos protetores é completamente descrito em 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973) e 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edição, T W Greene & P G-M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

20 Desse modo, ficará evidenciado apreciado por aqueles versados na técnica que, embora protegidos, derivados de compostos da descrição podem não possuir atividade farmacológica como tais, eles podem ser administrados, por exemplo, parenteral ou oralmente e depois disso metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que são farmacologicamente ativos. Tais derivados são, portanto, exemplos de "profármacos." Todos os profármacos dos compostos descritos estão incluídos dentro do escopo da descrição.

25

Muitos grupos referidos ou caracterizados aqui (especialmente aqueles contendo heteroátomos e ligações conjugadas) podem existir em formas tautoméricas e todos estes tautômeros estão incluídos no escopo da descrição. Mais geralmente, muitas espécies podem existir em equilíbrio,

30 como por exemplo, no caso de ácidos orgânicos e seus ânions de contrapar-

te; uma referência aqui a uma espécie, conseqüentemente, inclui referência a todas as formas em equilíbrio destes.

Os compostos da descrição podem da mesma forma conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, exibir óptico e/ou diastereoisomerismo. Todos os diastereoisômeros podem ser separados utilizando-se técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização fracionária. Os vários estereoisômeros podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos que utilizam técnicas convencionais, por exemplo, técnicas de cristalização fracionária ou HPLC. Alternativamente, os isômeros ópticos desejados podem ser feitos por reação dos materiais de partida opticamente ativos apropriados sob condições que não causarão racemização ou epimerização ou por derivação, por exemplo, com um ácido homoquiral seguido por separação dos derivados diastereoméricos por meios convencionais (por exemplo, HPLC, cromatografia em sílica). Todos os estereoisômeros estão incluídos dentro do escopo da descrição. Por exemplo, compostos em que o carbociclo ou heterociclo de R⁵ compreendem um substituinte de amino podem estar presentes na forma (*R*) ou (*S*). Onde um único enantiômero ou diasterômero é descrito, a descrição da mesma forma abrange os outros enantiômeros ou diastereômeros e da mesma forma racematos; neste respeito, referência particular é feita aos compostos específicos listados aqui.

Isômeros geométricos podem da mesma forma existir nos compostos da presente descrição. A presente descrição considera os vários isômeros geométricos e misturas destes que resultam no arranjo dos substituintes ao redor de uma ligação dupla de carbono--carbono e designam tais isômeros a partir da configuração Z ou E, em que o termo "Z" representa substituintes no mesmo lado da ligação dupla de carbono--carbono e o termo "E" representa substituintes em lados opostos da ligação dupla de carbono--carbono.

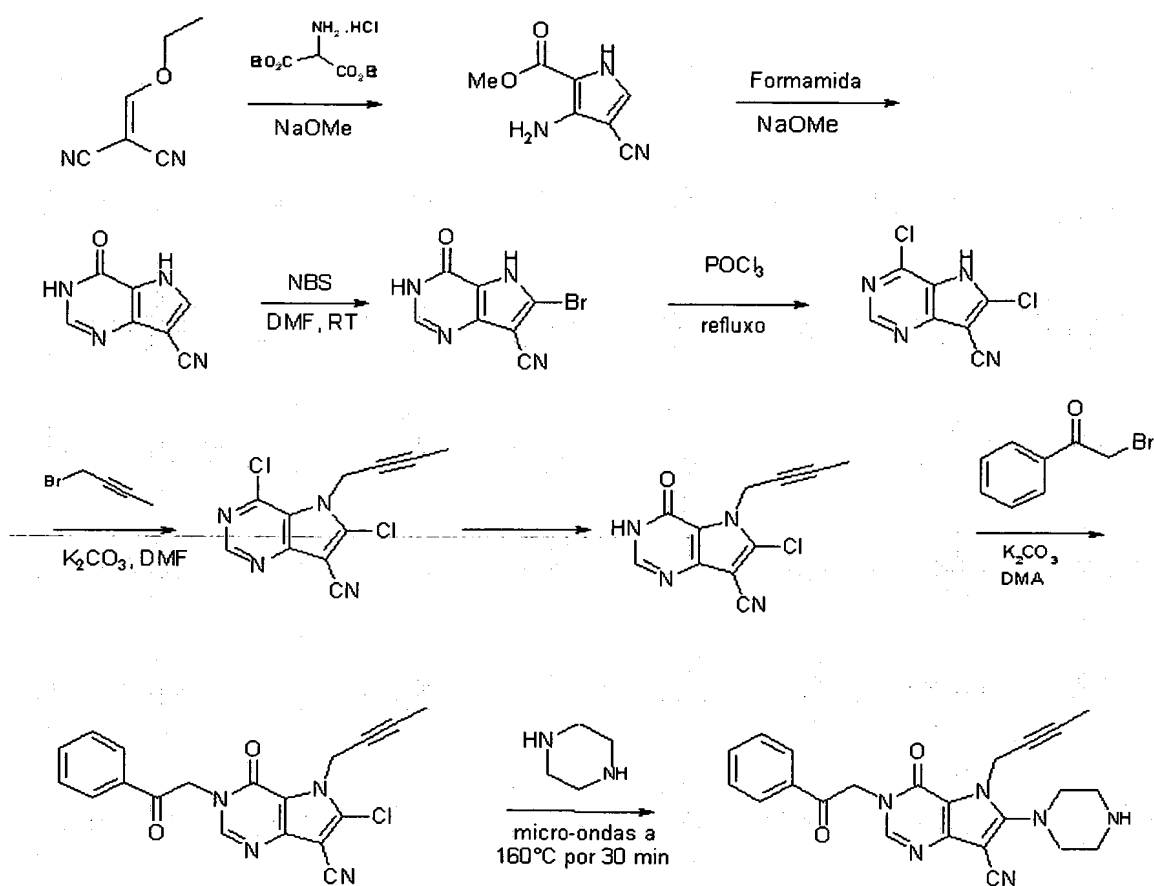
A descrição, portanto, inclui todas as formas variantes dos compostos definidos, por exemplo, qualquer tautômero ou qualquer sal farmacologicamente aceitável, éster, ácido ou outra variante dos compostos defini-

dos e seus tautômeros bem como substâncias que, na administração, é capaz de fornecer um composto diretamente ou indiretamente como definido acima ou fornecer uma espécie que é capaz de existir em equilíbrio com um tal composto.

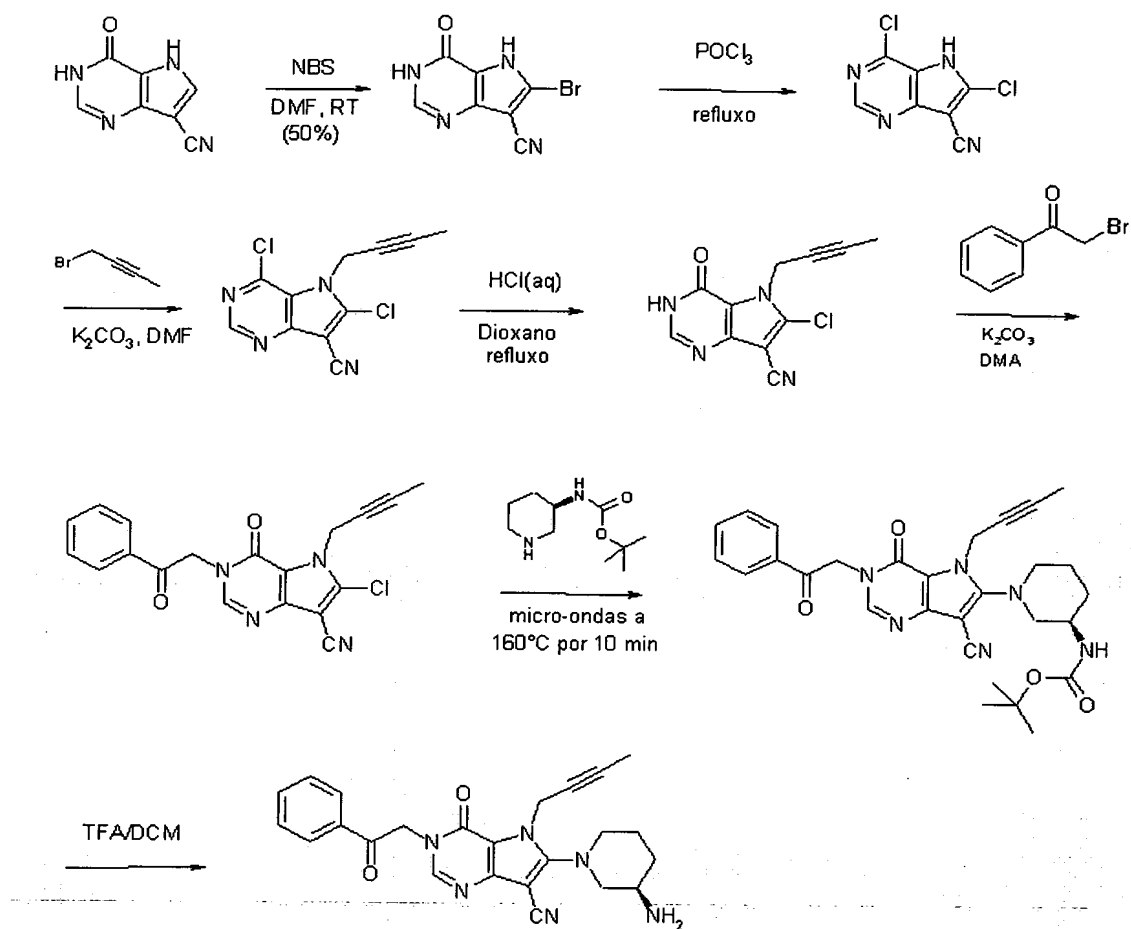
5 Síntese

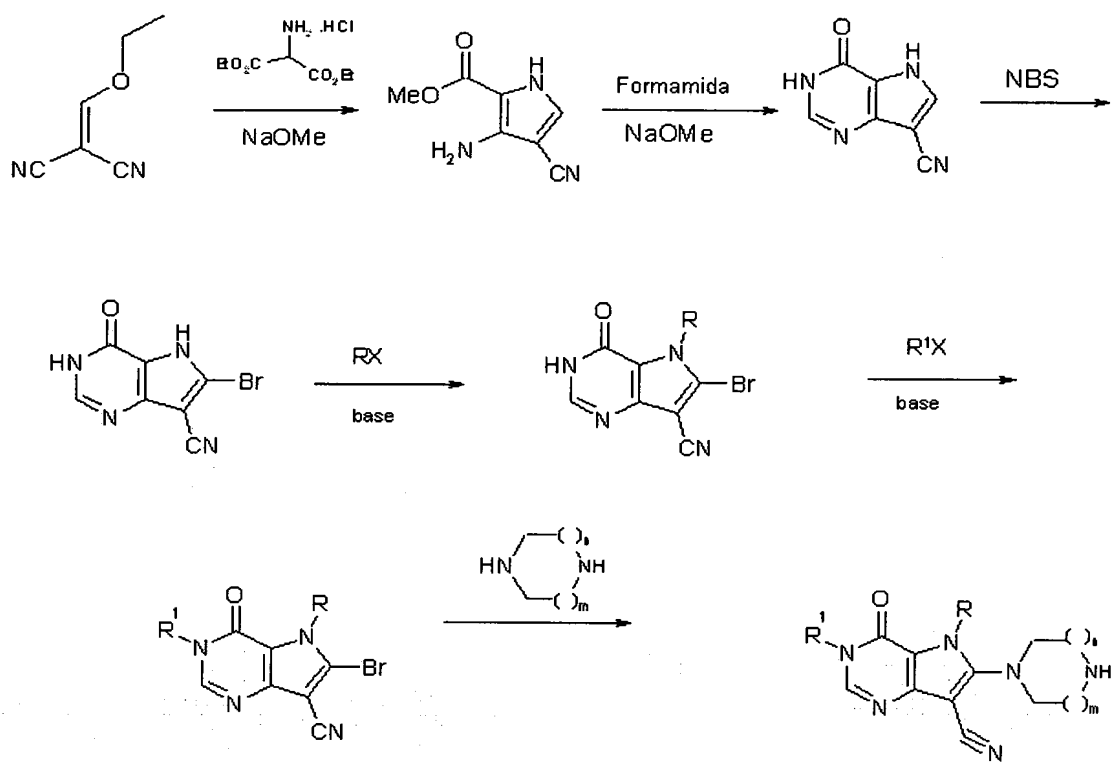
Por meio de ilustração, um composto da invenção pode ser preparado por um dos seguintes esquemas de reação:

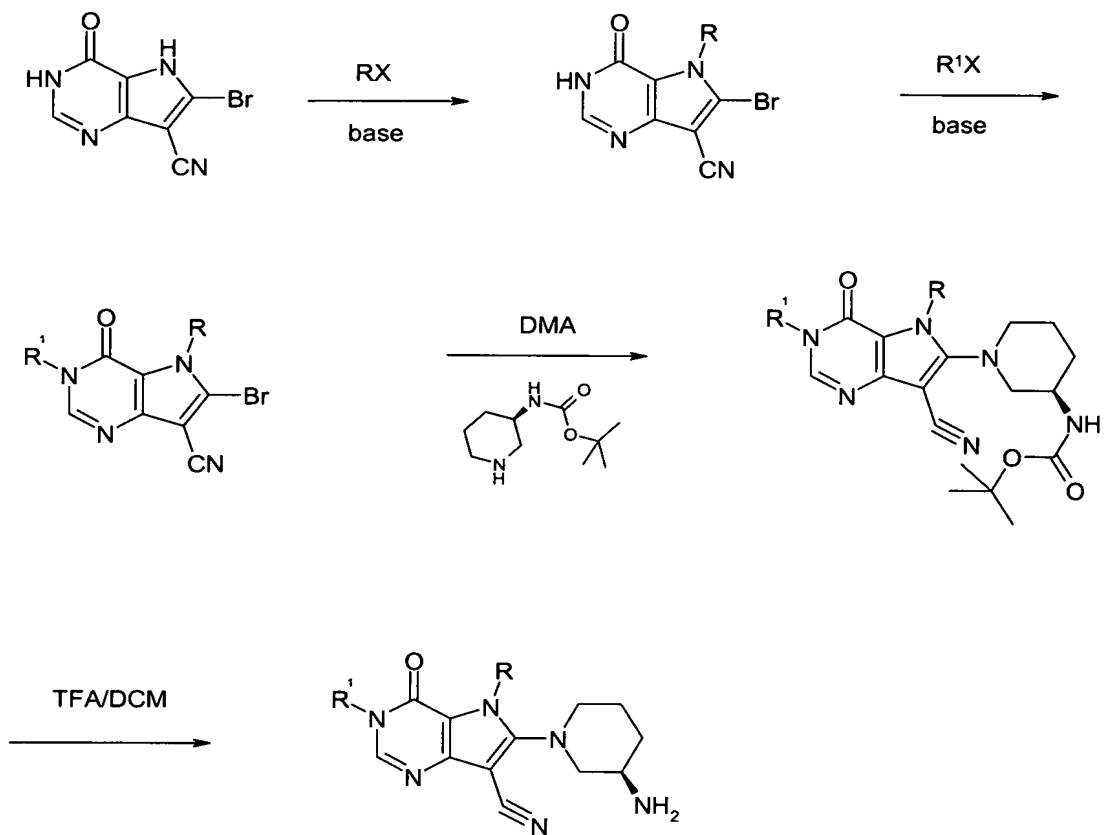
Esquema 1



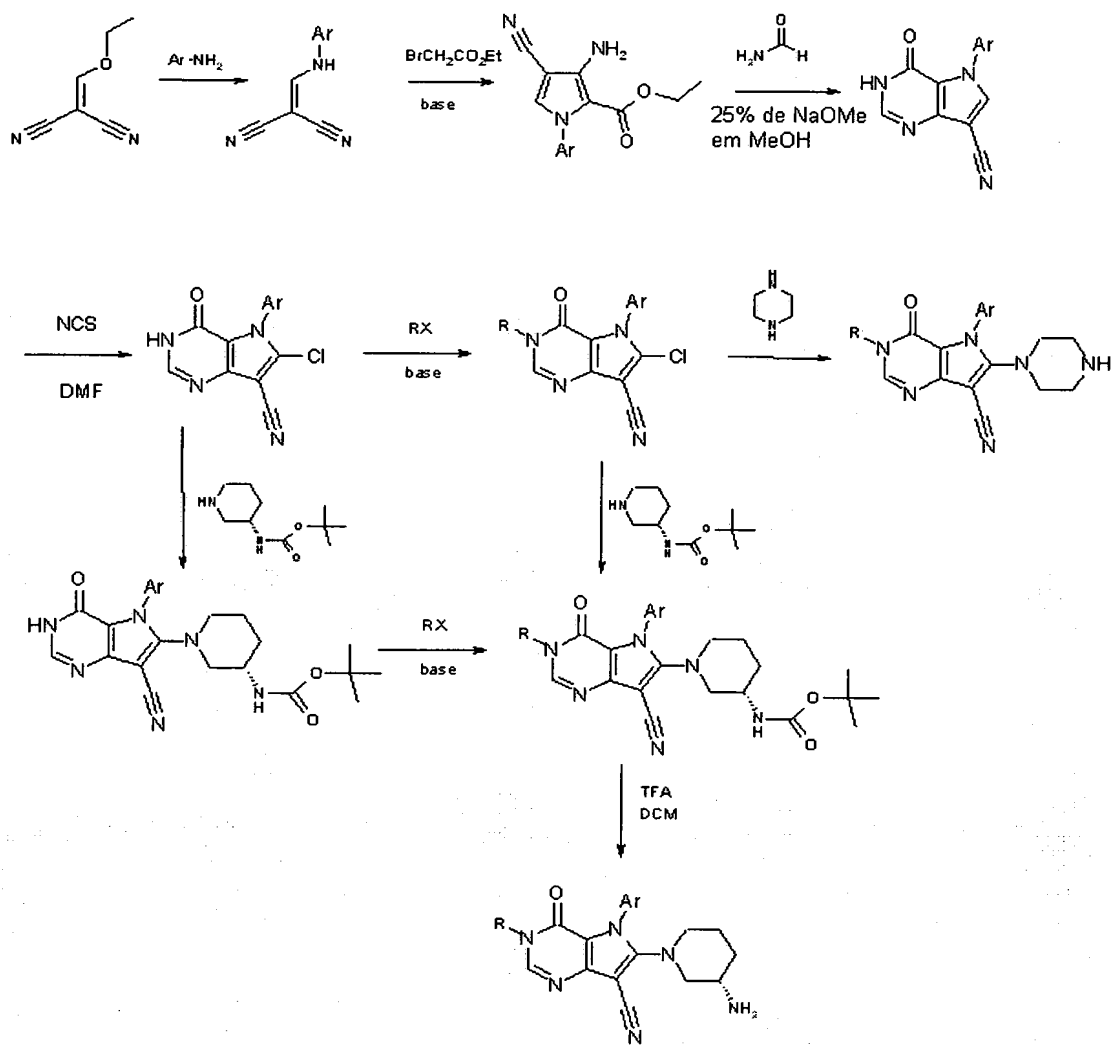
Esquema 2



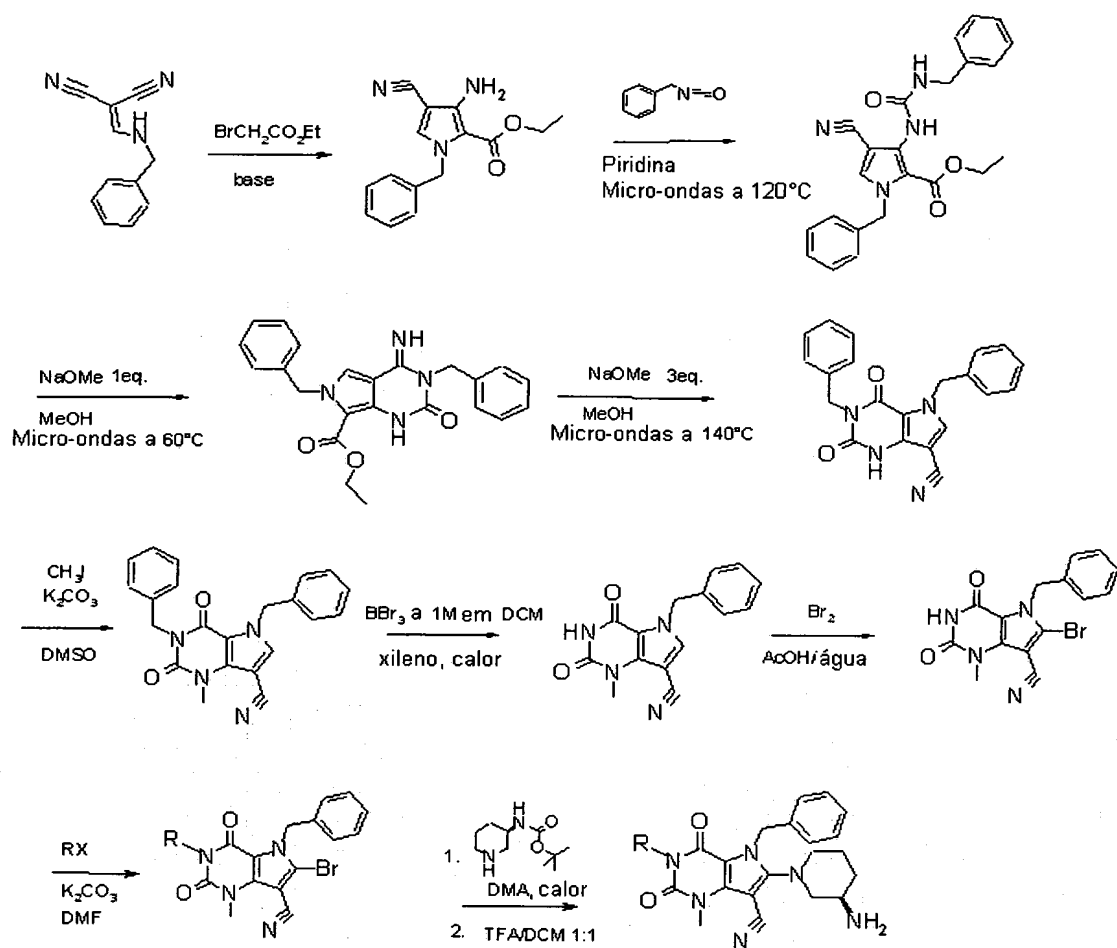
Esquema 3

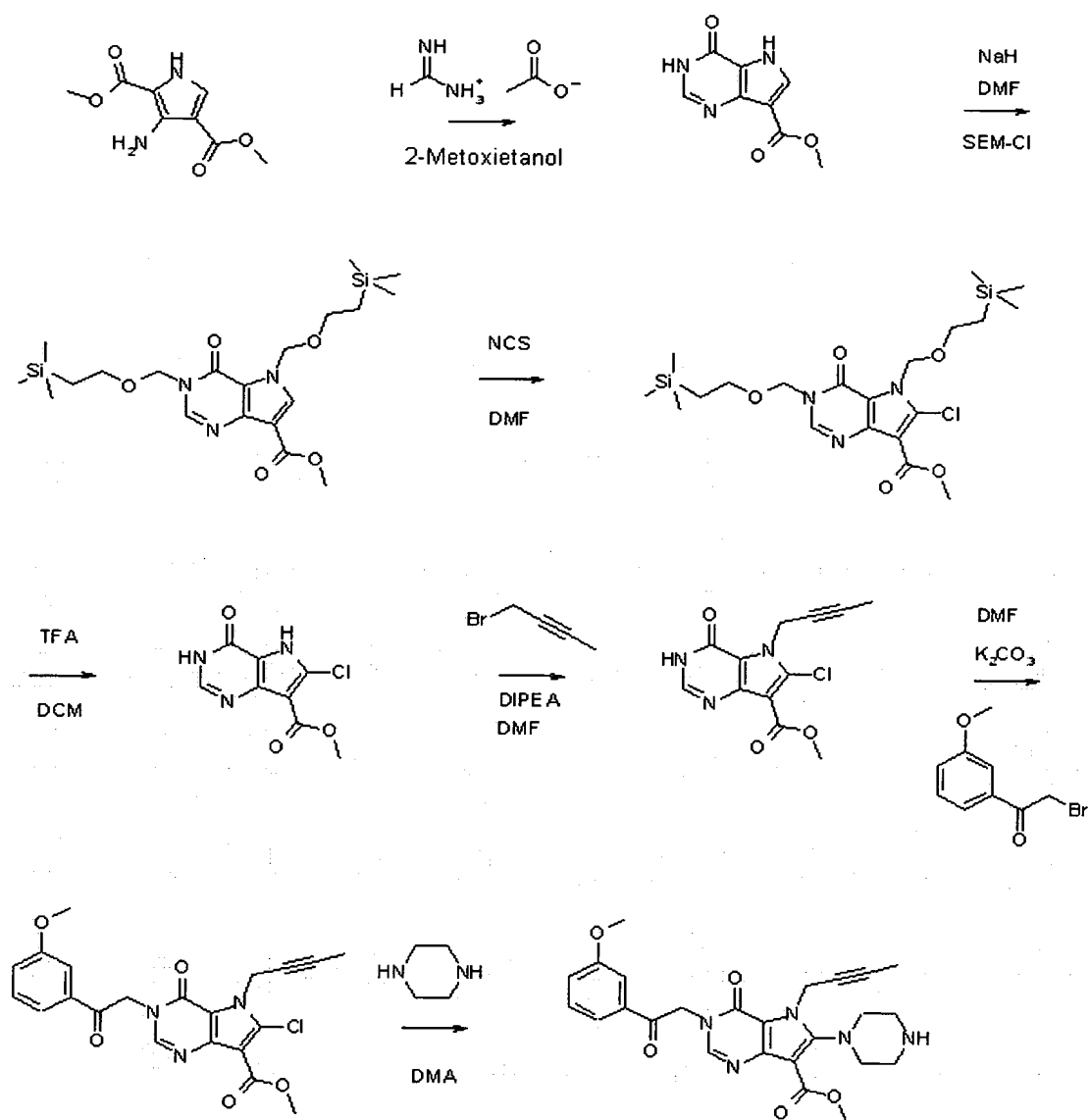
Esquema 4

Esquema 5

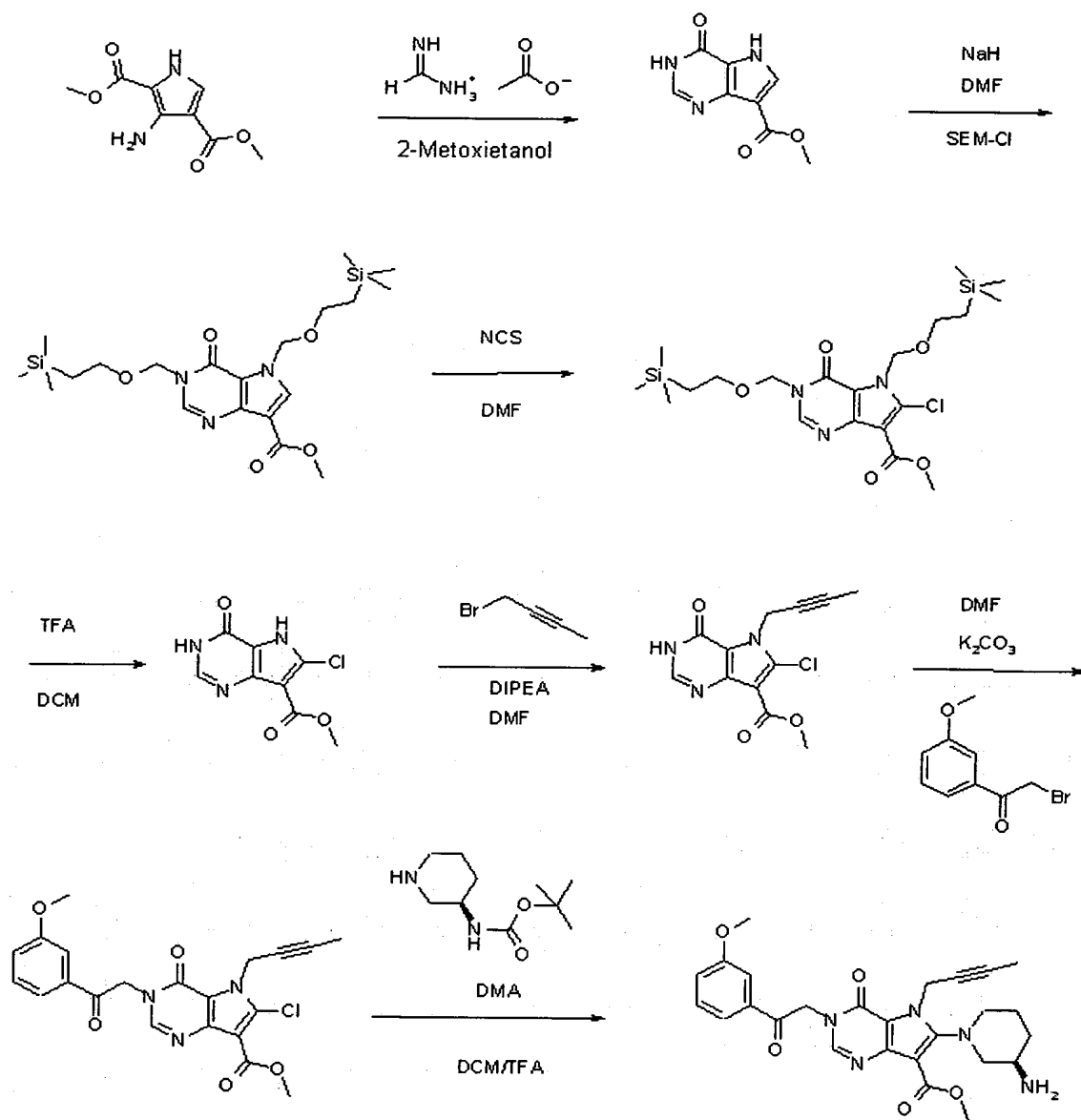


Esquema 6

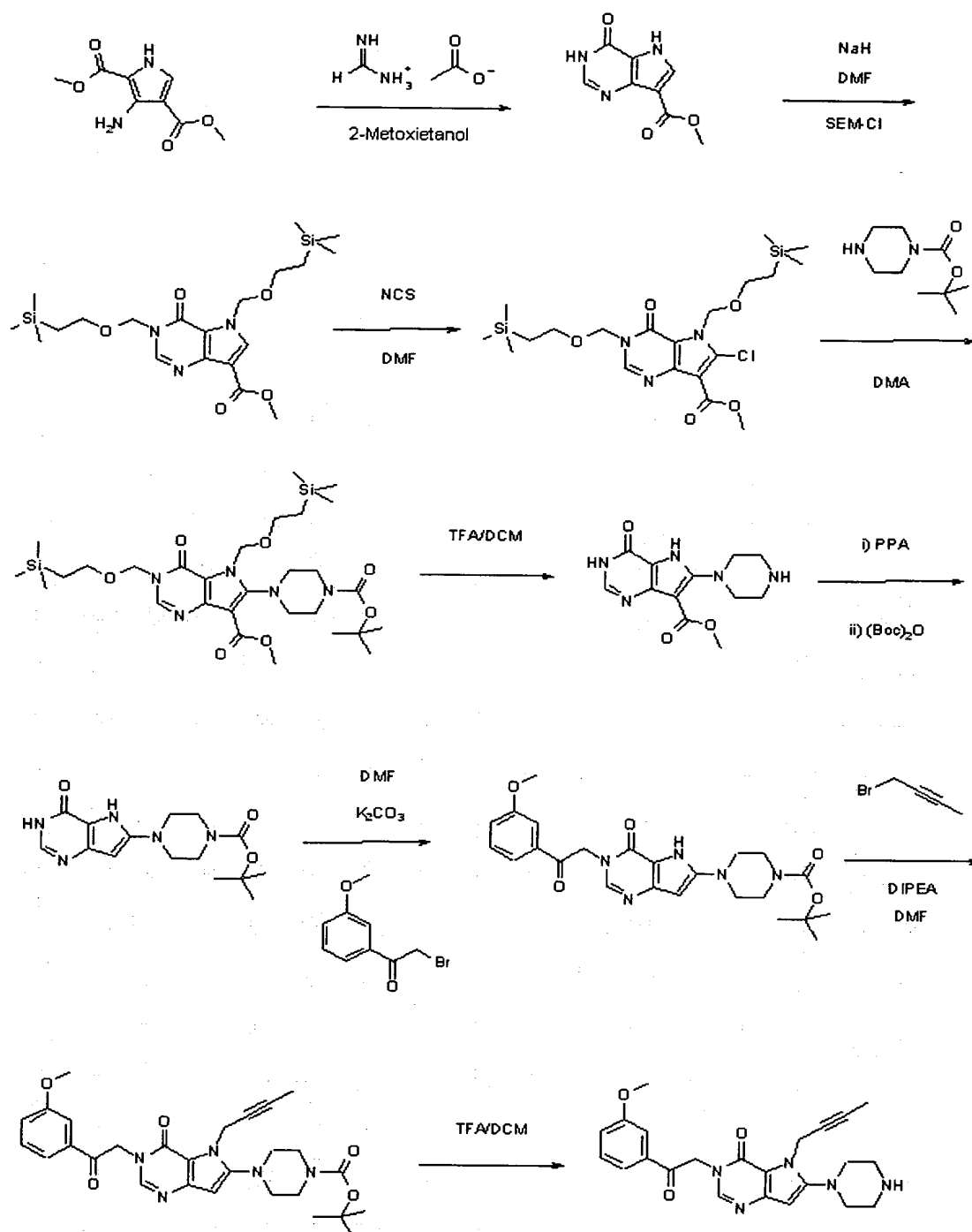


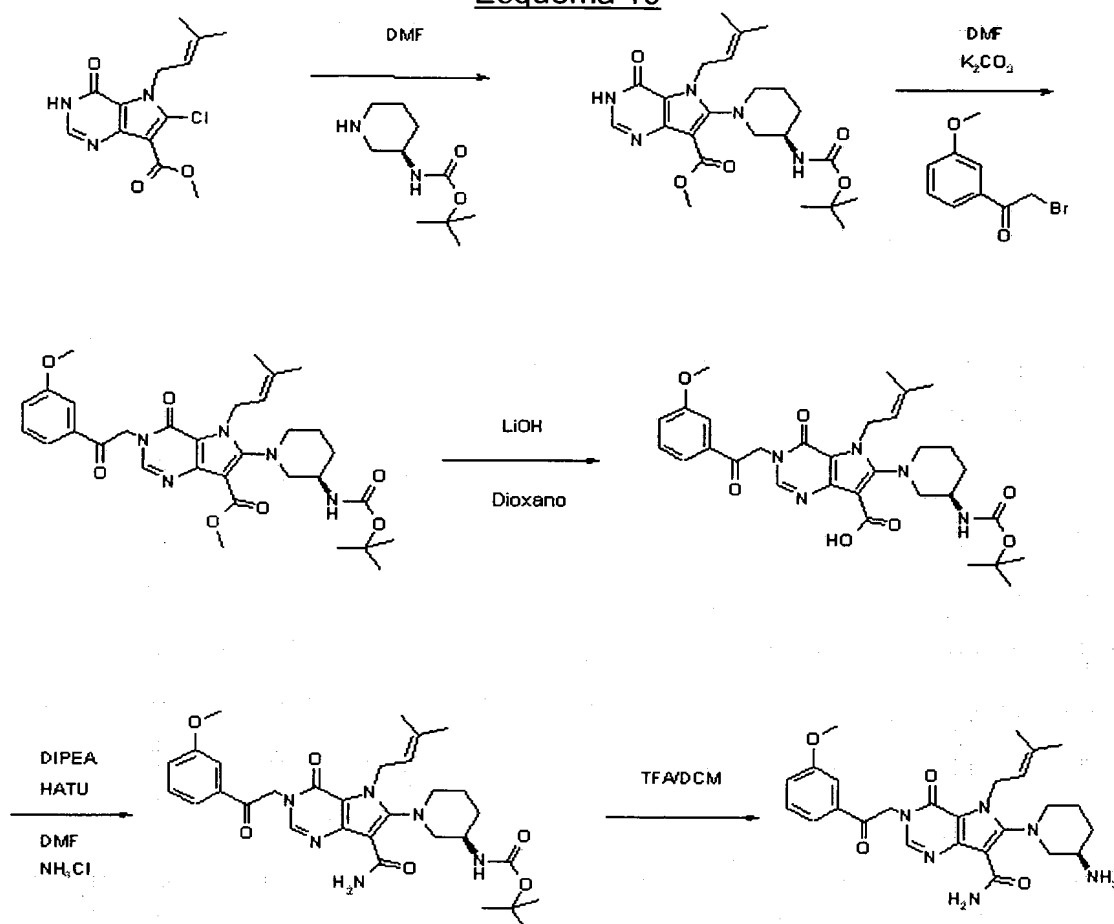
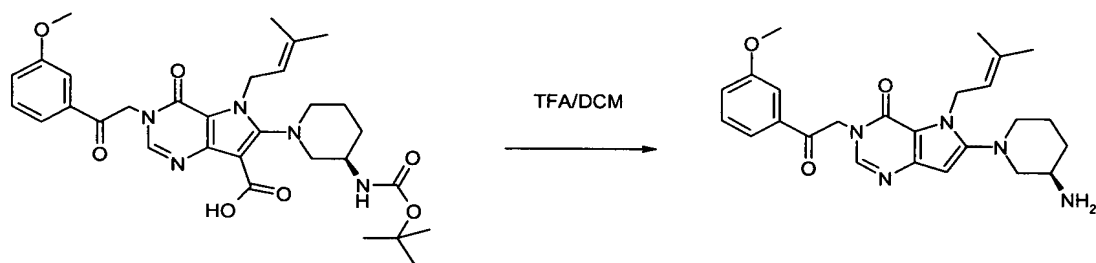
Esquema 7

Esquema 8

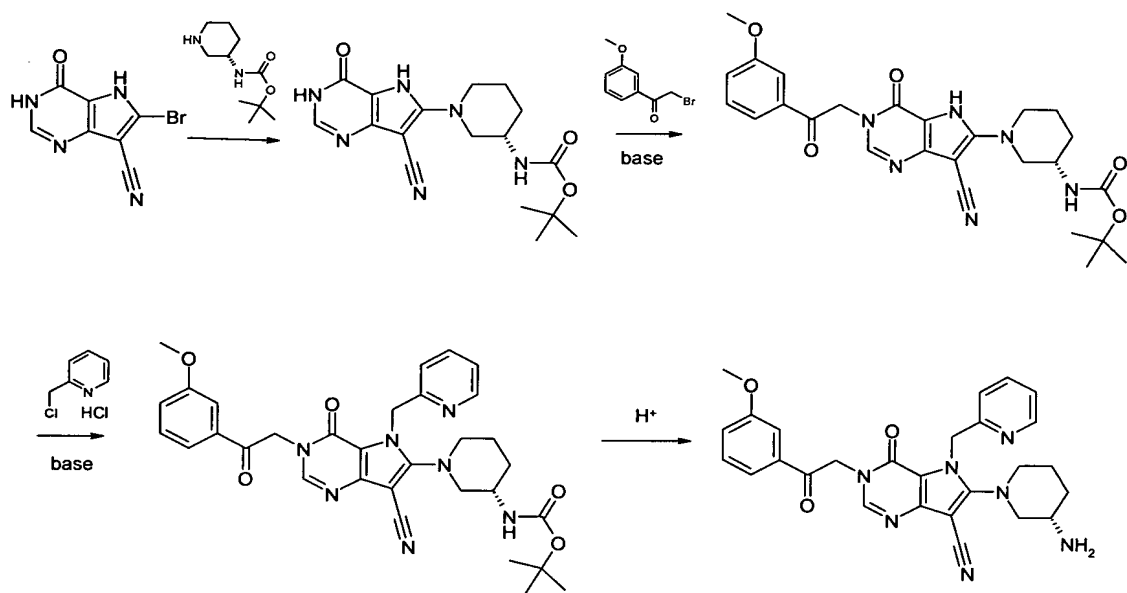


Esquema 9

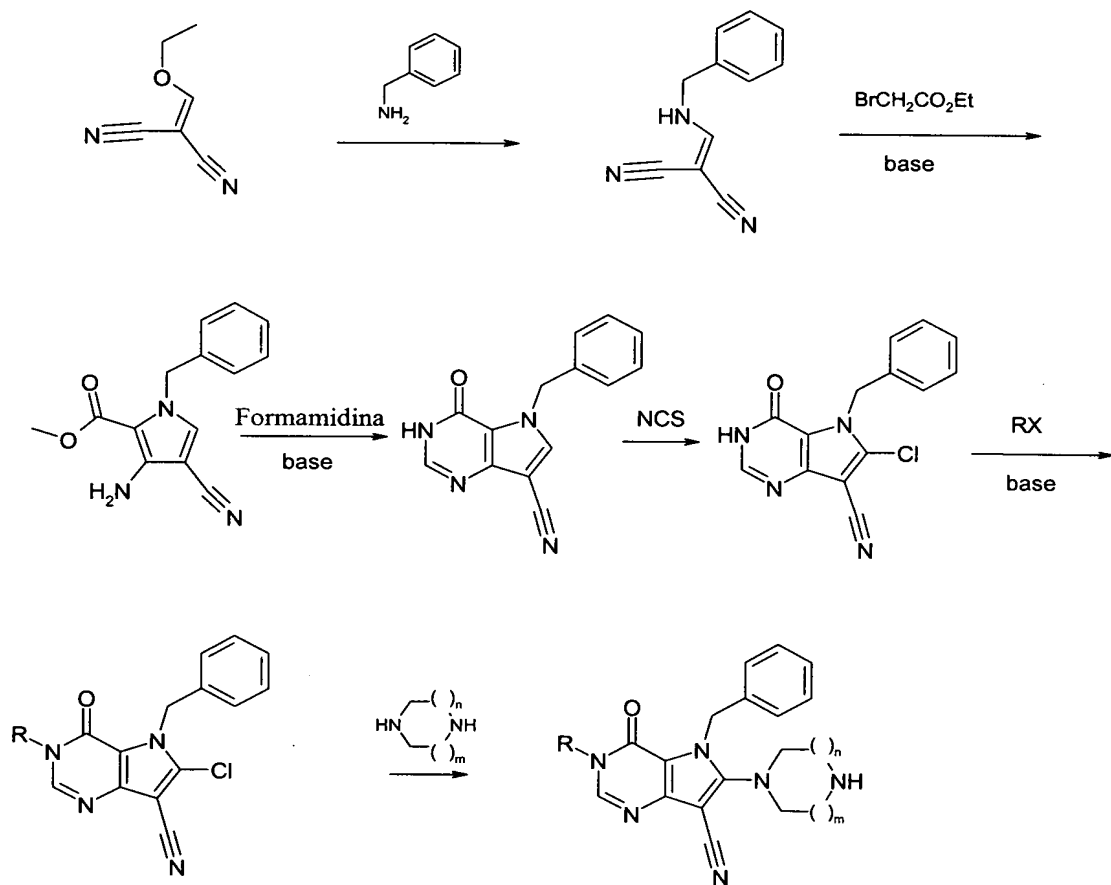


Esquema 10**Esquema 11**

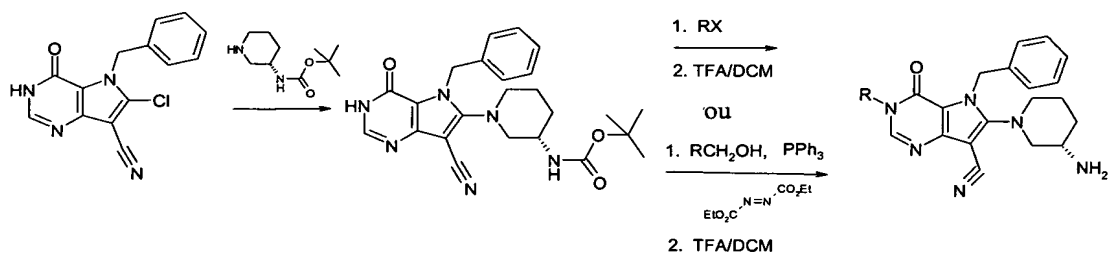
Esquema 12



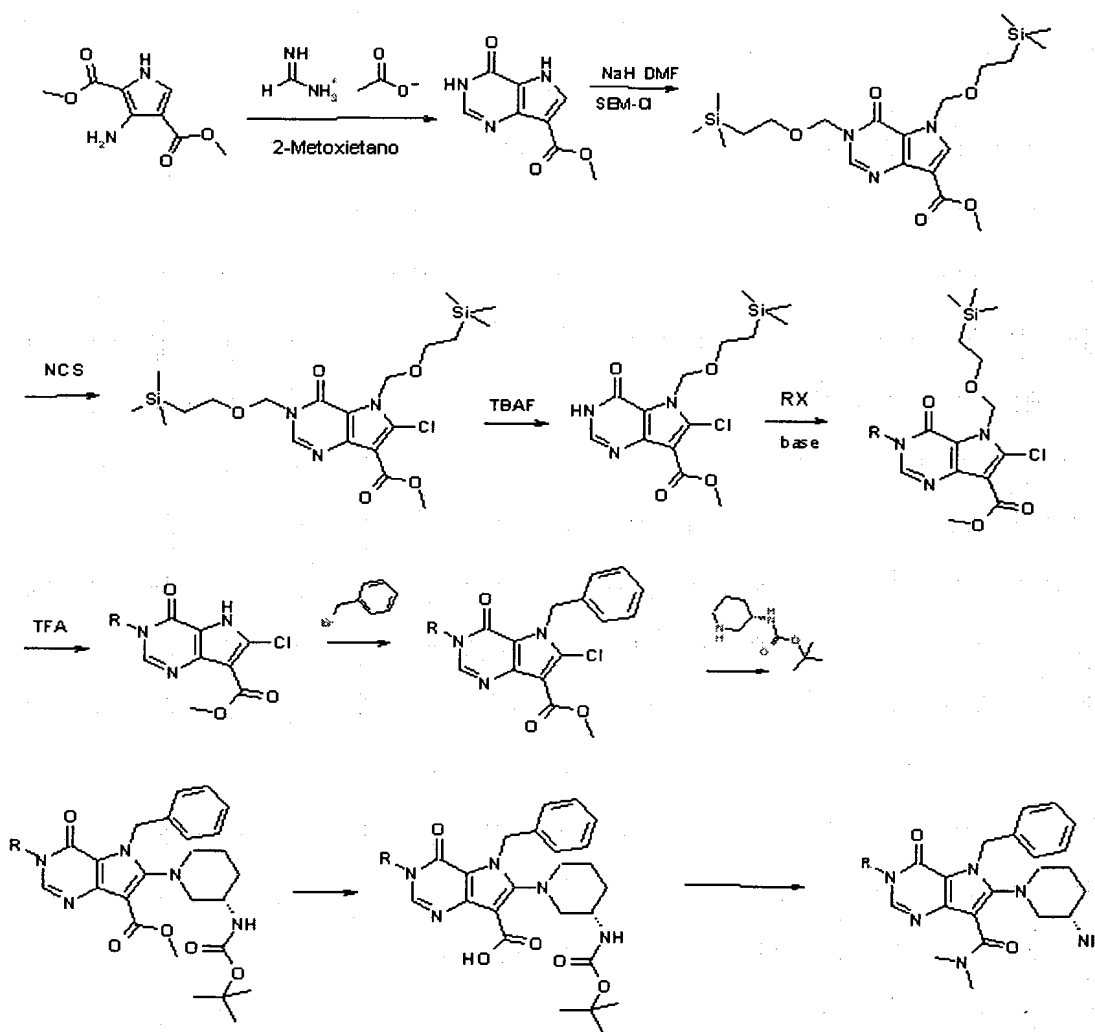
Esquema 13

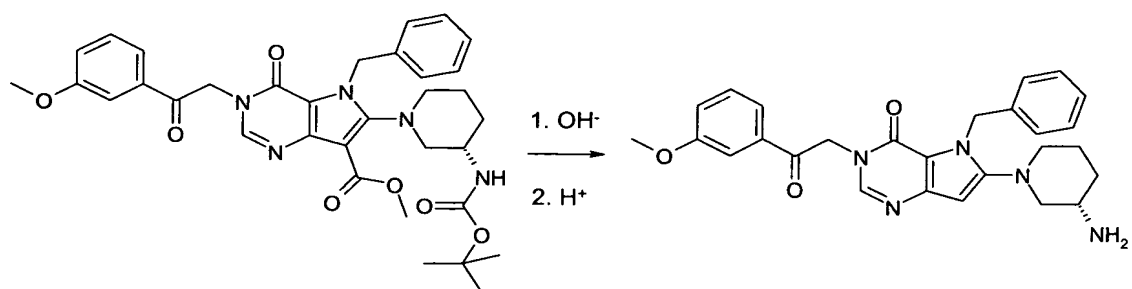
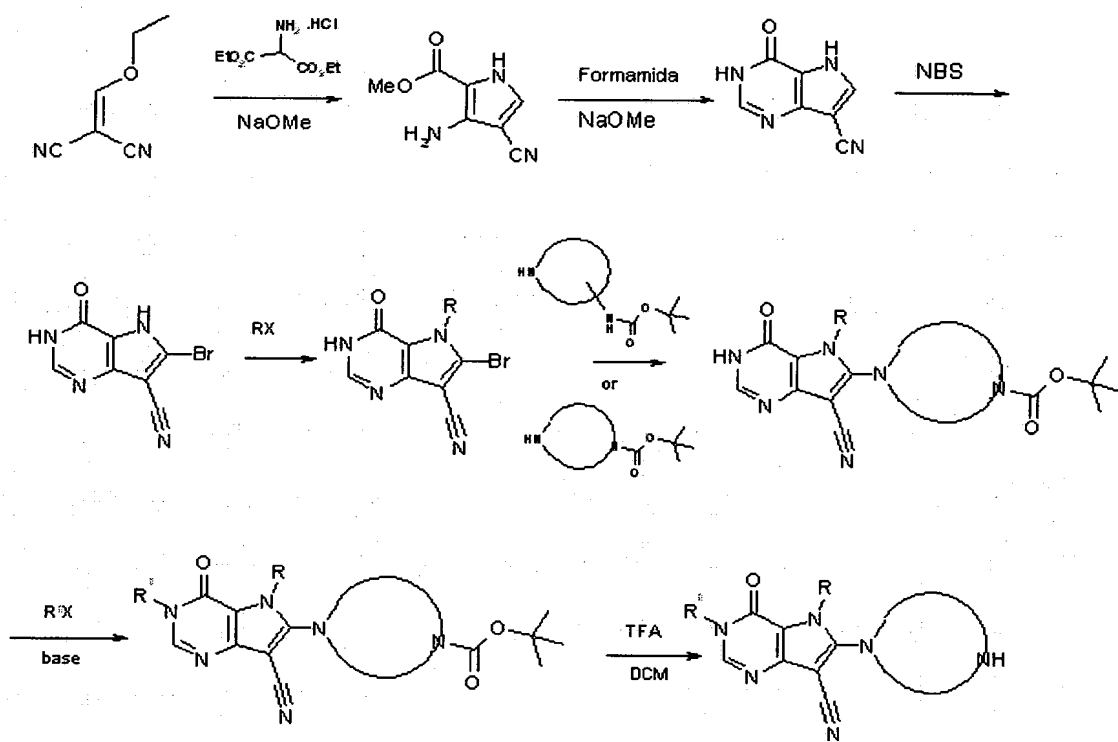


Esquema 14

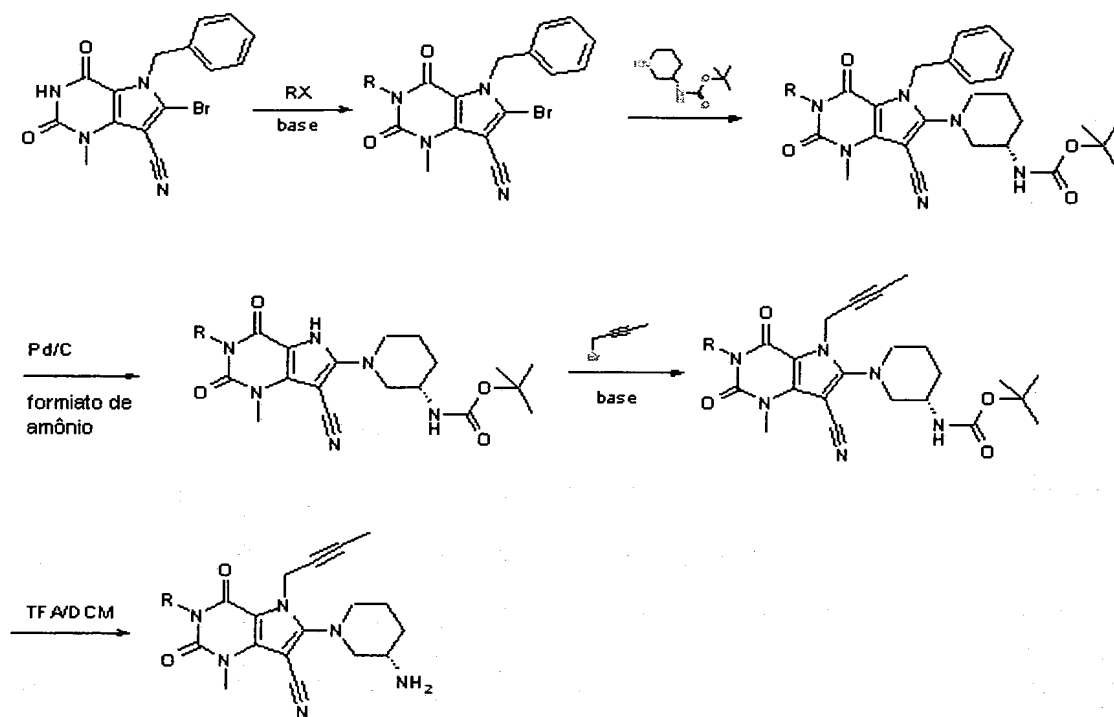


Esquema 15

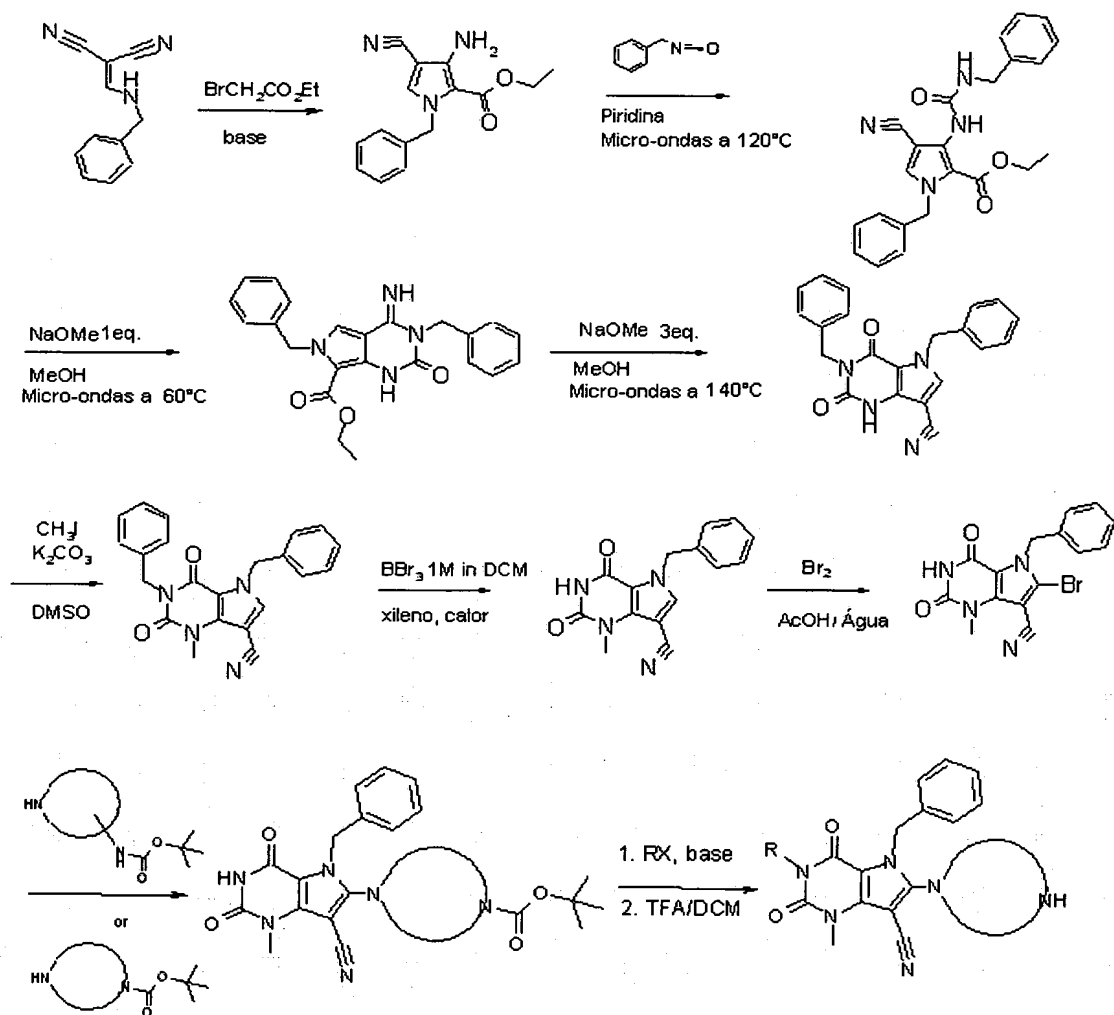


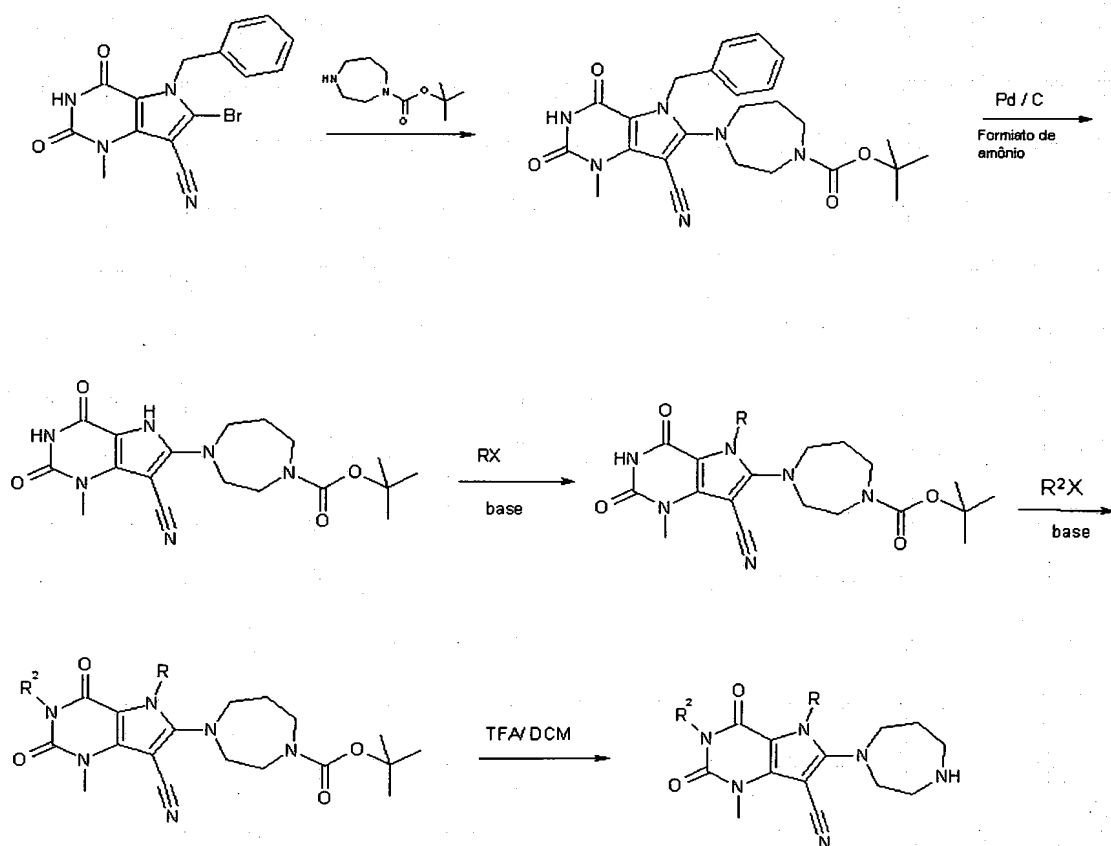
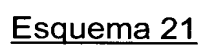
Esquema 16Esquema 17

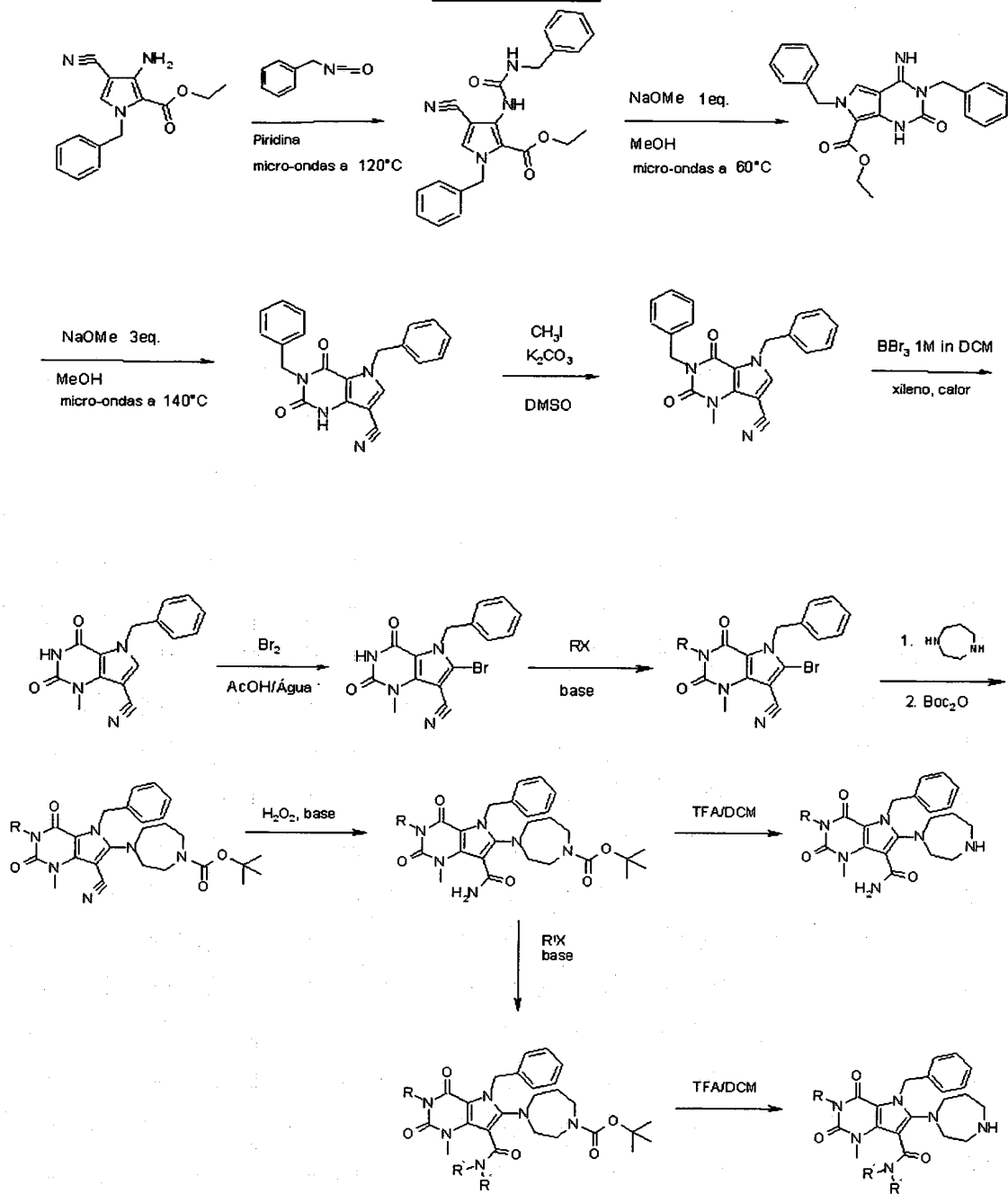
Esquema 18



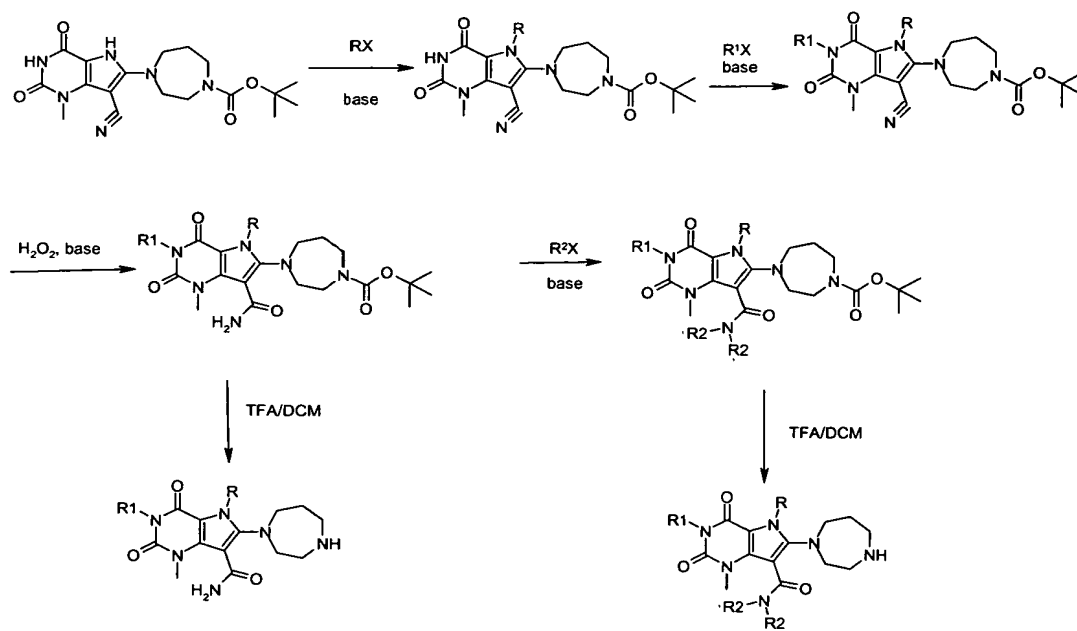
Esquema 19



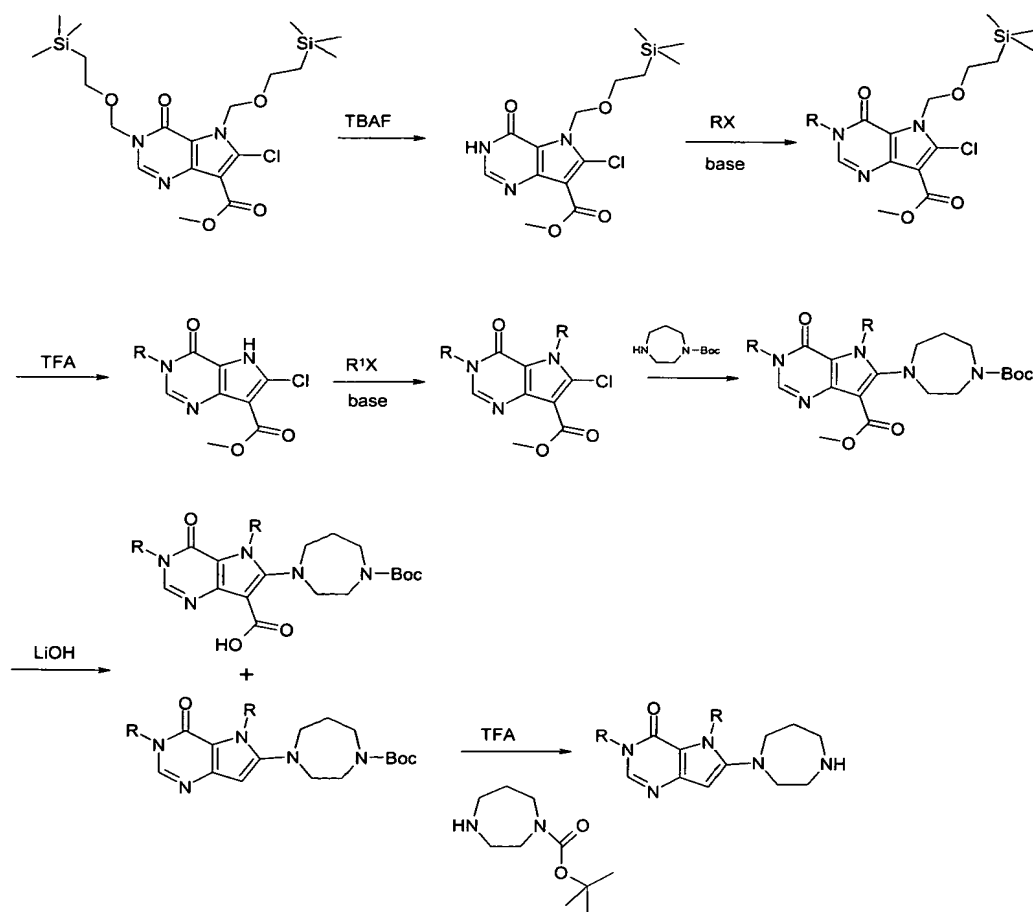


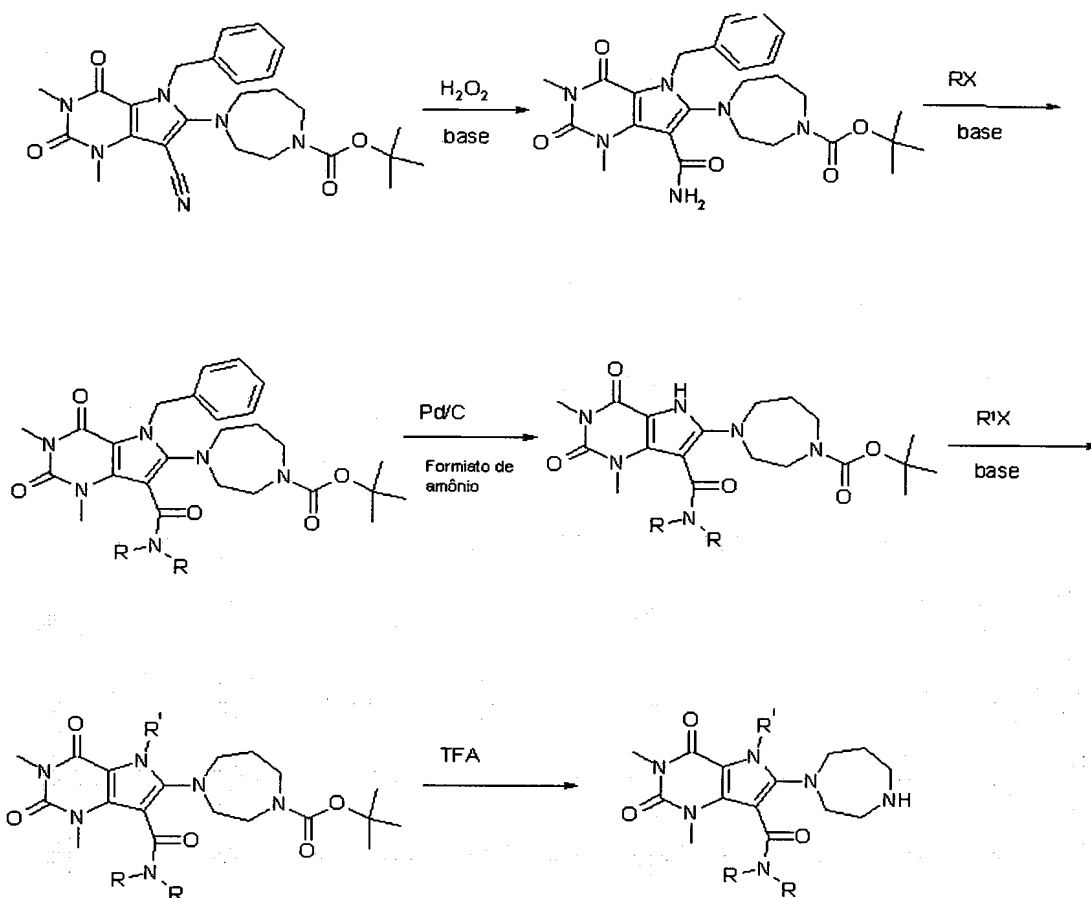
Esquema 22

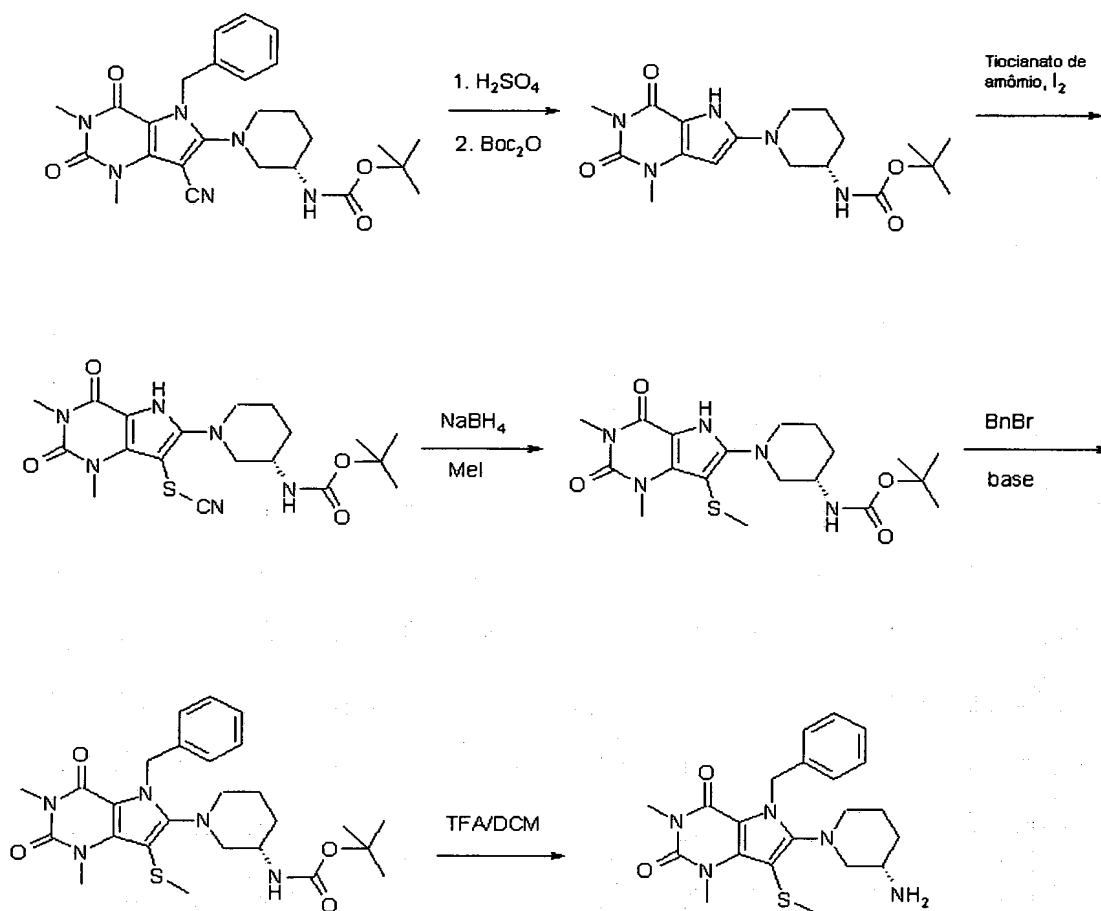
Esquema 23



Esquema 24



Esquema 25

Esquema 26

Será entendido que os processos detalhados acima são somente para o propósito de ilustração da invenção e não devem ser construídos como limitantes. Um processo utilizando reagentes similares ou análogos e/ou condições conhecidas por alguém versado na técnica podem também ser usados para obter um composto da invenção.

Quaisquer misturas de produtos finais ou intermediários obtidos podem ser separados com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, de uma maneira conhecida, nos produtos finais puros ou intermediários, por exemplo, por cromatografia, destilação, cristalização fracional, ou pela formação de um sal se apropriado ou possível sob as circunstâncias.

Administração e Formulações Farmacêuticas

Os compostos da invenção normalmente serão administrados oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, bronqui-

almente, por qualquer outra via parenteral, como um *spray* oral ou nasal ou por meio de inalação. Os compostos podem ser administrados na forma de preparações farmacêuticas compreendendo profármacos ou composto ativo ou como um composto livre ou, por exemplo, um sal de adição de base ou

5 ácido orgânico ou inorgânico não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, em uma forma de dosagem farmaceuticamente aceitável. Dependendo do distúrbio e do paciente a ser tratado e da via de administração, as composições podem ser administradas em doses variáveis.

Tipicamente, portanto, os compostos farmacêuticos da invenção

10 podem ser administrados oralmente ou parenteralmente ("parenteralmente" como aqui usado, refere-se a modos de administração que incluem injeção intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutânea e intra-articular e infusão) a um hospedeiro para obter um efeito inibitório de protease. No caso de animais maiores, tais como humanos, os compostos podem

15 ser administrados sozinhos ou como composições em combinação com diluentes farmaceuticamente aceitáveis, excipientes ou veículos.

Níveis de dosagem real de ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade do(s) composto(s) ativo(s) que seja eficaz para obter a resposta

20 terapêutica desejada para um paciente particular, composições e modo de administração. O nível de dosagem selecionado dependerá da atividade do composto particular, a via de administração, a severidade da condição que está sendo tratada e a condição e história médica anterior do paciente que está sendo tratado. Entretanto, inclui-se na experiência da técnica iniciar doses do composto em níveis menores do que requerido para obter o efeito

25 terapêutico desejado e para gradualmente aumentar a dosagem até o efeito desejado ser obtido.

No tratamento, prevenção, controle, melhora, ou redução de risco de condições que requerem a inibição de atividade de enzima DPP-IV,

30 um nível de dosagem apropriado geralmente será de cerca de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal do paciente por peso corporal por dia que pode ser administrado em doses única ou múltiplas. Preferivelmente, o nível de

dosagem será de cerca de 0,1 a cerca de 250 mg/kg por dia; mais preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser de cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, ou cerca de 0,1 a 50 mg/kg por dia. Dentro desta faixa a dosagem pode ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ou 5 a 50 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidas na forma de comprimidos contendo 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 para o paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferivelmente uma vez ou duas vezes ao dia. O regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal.

De acordo com um outro aspecto da invenção é desse modo fornecida uma composição farmacêutica incluindo um composto da invenção, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Composições farmacêuticas desta invenção para injeção parenteral adequadamente compreendem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não-aquosas estéreis farmaceuticamente aceitáveis, bem como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis exatamente antes do uso. Exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol e similares), e misturas adequadas destes, óleos vegetais (tais como azeite de oliveira) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila. Fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento tais como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões e pelo uso de tensoativos.

Estas composições podem também conter adjuvantes tais como conservante, agentes umectantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser assegurada

pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol ou ácido sórbico de fenol. Pode ser também desejável incluir agentes isotônicos tais como açúcares ou cloreto de sódio, por exemplo. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pela inclusão de agentes (por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina) que retardam a absorção.

Em alguns casos, a fim de prolongar o efeito do fármaco, é desejável tornar mais lenta a absorção do fármaco de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com pouca solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de fármaco administrado parenteralmente é realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o fármaco em um veículo oleoso.

As formas de depósito injetáveis são adequadamente preparadas formando-se matrizes microencapsuladas do fármaco em polímeros biodegradáveis, por exemplo, polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de fármaco para polímero e a natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito podem também ser preparadas por captura do fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecidos corporais. As formulações injetáveis podem ser esterilizada, por exemplo, por filtração por meio de um filtro de retenção bacteriana ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma e composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outros meios injetáveis, imediatamente antes do uso.

Formas de dosagem sólida para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólida, o composto ativo é tipicamente misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável, inerte tal como citrato de sódio ou

fosfato de dicálcio e/ou um ou mais: a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico; b) aglutinantes tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia; c) umectantes tais como glicerol; d) agentes desintegrates tais como amido de ágar-ágar, carbonato de cálcio, batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio; e) agentes retardantes de solução tal como parafina; f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário; g) agentes umectantes tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerol; h) absorventes tais como argila de caulim e bentonita e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e misturas destes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes de tamponamento. Composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias e duras, usando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite, bem como polietileno glicol de peso molecular elevado, por exemplo.

Adequadamente, formulações orais contêm um auxiliar de dissolução. O auxiliar de dissolução não está limitado à sua identidade contanto que ele seja farmacêuticamente aceitável. Exemplos incluem agentes tensoativos não iônicos, tais como ésteres de ácido graxo de sacarose, ésteres de ácido graxo de glicerol, ésteres de ácido graxo de sorbitano (por exemplo, trioleato de sorbitano), polietileno glicol, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, alquil éteres de polioxietileno, alquil éteres de metoxipolioxietileno, alquilfenil éteres de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de polietileno glicol, polioxietileno alquilaminas, alquila tioéteres de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno polioxipropileno, ésteres de ácido graxo de polioxietileno glicerol, ésteres de ácido graxo de pentaeritritol, ésteres de ácido monograxo de propileno glicol, ésteres de ácido monograxo de polioxietileno propileno glicol, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitol, alquilolamidas de ácido graxo, e óxidos de alquilamina; ácido de bilis e sais destes (por exemplo, ácido quimiodeoxicólico-

co, ácido cólico, ácido deoxicólico, ácido desidrocólico e sais destes, e conjugados de glicina ou taurina destes); agentes tensoativos iônicos, tais como laurilsulfato de sódio, sabões de ácido graxo, alquilsulfonatos, alquifosfatos, fosfatos de éter, sais de ácido graxo de aminoácidos básicos; sabão de trietanolamina, e sais de alquila amônio quaternário; e agentes tensoativos anfotéricos, tais como betaínas e sais de ácido aminocarboxílico.

As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem-conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem também ser de uma composição tal que elas liberem o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal, e/ou de modo retardado. Exemplos de composições de embutimento incluem substâncias poliméricas e ceras.

Os compostos ativos podem também ser em forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes acima mencionados.

Os compostos ativos podem ser em forma bem dividida, por exemplo, ele pode ser micronizado.

As formas de dosagem líquida para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquida podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamida, óleos (in particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino, e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano e misturas destes. Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes e de perfumação. As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão tais como álcoois iso-

tearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto e misturas destes.

Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando-se os compostos desta invenção com excipientes ou veículos não-irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, porém líquidos na temperatura corporal e, portanto, derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados na forma de lipossomas. Como se sabe na técnica, os lipossomas são geralmente derivados de fosfolipídeos ou outras substâncias de lipídeo. Os lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multilamelares que são dispersos em um meio aquoso. Qualquer lipídeo fisiologicamente aceitável e metabolizável não-tóxico, capaz de formar lipossomas pode ser utilizado. As presentes composições em forma de lipossoma podem conter, além de um composto da presente invenção, estabilizantes, conservantes, excipientes e similares. Os lipídeos preferidos são os fosfolipídeos e as fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturais quanto sintéticos. Métodos para formar lipossomas são conhecidos na técnica, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p 33 e sequências.

Formas de dosagem para administração tópica de um composto desta invenção incluem pós, *sprays*, unguentos e inalantes. O composto ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes, tampões ou propelentes necessários que possam ser requeridos. Formulações oftálmicas, unguentos oculares, pós e soluções são também contemplados como incluindo-se no escopo desta invenção.

Vantajosamente, os compostos da invenção podem ser oralmente ativos, ter rápido início de atividade e baixa toxicidade.

Os compostos da invenção podem ter a vantagem de que eles são mais eficazes, menos tóxicos, de ação mais longa, têm uma faixa mais ampla de atividade, mais potentes, produzem menos efeitos colaterais, mais facilmente absorvidos do que, ou têm outras propriedades farmacológicas úteis sobre, os compostos conhecidos na técnica anterior.

Terapias de combinação

Compostos da invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Desta maneira, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um agente adicional. A invenção também fornece um produto compreendendo um composto da invenção e um agente; como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

Em particular, uma composição ou produto da invenção pode também compreender um agente terapêutico selecionado de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade ou de regulação de apetite, agentes anti-hipertensivos, agentes de aumento de HDL, moduladores de absorção de colesterol, análogos de Apo-A1 e miméticos, inibidores de trombina, inibidores de aldosterona, inibidores de agregação plaquetária, estrogênio, testosterona, moduladores de receptor de estrogênio seletivo, moduladores de receptor de androgênio seletivo, agentes quimioterápicos, e moduladores de receptor 5-HT₃ ou 5-HT₄; ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de agentes antidiabéticos incluem insulina, derivados de insulina e miméticos; secretagogos de insulina, por exemplo sulfonilureias (por exemplo glipizida, gliburida ou amarila); ligantes de receptor de sulfonilureia insulino-trópico, por exemplo meglitinidas (por exemplo nateglinida ou repaglinida); sensibilizantes à insulina, por exemplo inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B) (por exemplo PTP-112); inibidores de GSK3 (glicogênio sintase cinase-3), por exemplo SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 ou NN-57-05445; ligantes de RXR, por exemplo GW-0791 ou AGN-194204; inibidores de cotransveículo de glicose dependente de sódio, por exemplo T-1095; inibidores de glicogênio fosforilase A, por e-

xemplo BAY R3401; biguanidas, por exemplo metformina; inibidores de alfa-glicosidase, por exemplo acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 similar a glucagon), análogos de GLP-1 e miméticos, por exemplo exendina-4; inibidores de DPP-PIV (dipeptidil peptidase IV), por exemplo DPP728, LAF237 (vildagliptina),
 5 MK-0431, saxagliptina ou GSK23A; desmembradores de AGE; e derivados de tiazolidona, por exemplo glitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou ácido (*R*)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-benzenossulfonil}-2,3-di-hidro-1*H*-indol-2-carboxílico (composto 4 de Exemplo 19 de WO 03/043985) ou um agonista de PPAR tipo não glitazona (por exemplo GI-
 10 262570); ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de agentes hipolipidêmicos incluem inibidores de 3-hidróxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, por exemplo lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina ou rivasta-
 15 tina; inibidores de esqualeno sintase; ligantes de FXR (receptor farnesoide X); ligantes de LXR (receptor de fígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; e aspirina; ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de agentes antiobesidade/de regulação de apetite in-
 20 cluem fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato, dietilpropion, benzfetamina, fenilpropanolamina ou ecopipam, efedrina, pseudoefedrina e antagonistas de receptor canabinoide (rimanoban); ou sais
 25 farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de agentes anti-hipertensivos incluem diuréticos de alça, por exemplo ácido etacrínico, furosemida ou torsemida; diuréticos, por exemplo derivados de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida ou amilorida; ini-
 30 bidores de enzima de conversão de angiotensina (ACE), por exemplo benazeprila, captoprila, enalaprila, fosinoprila, lisinoprila, moexiprila, perinodopri-la, quinaprila, ramipril ou trandolaprila; inibidores de bomba de membrana Na-K-ATPase, por exemplo digoxina; inibidores de neutralendopeptidase

(NEP), por exemplo tiorfan, tertio-tiorfan ou SQ29072; inibidores de ECE, por exemplo SLV306; inibidores de ACE/NEP duais, por exemplo omapatrilat, sampatrilat ou fasidotrila; antagonistas de angiotensina II, por exemplo candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan ou valsartan; inibidores de renina, por exemplo alisquiren, terlaquiren, ditequiren, RO-66-1132 ou RO-66-1168; bloqueadores de receptor β -adrenérgico, por exemplo acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol ou timolol; agentes inotrópicos, por exemplo digoxina, dobutamina ou milrinona; bloqueadores de canal de cálcio, por exemplo amlodipina, bepridila, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina ou verapamila; antagonistas de receptor de aldosterona; e inibidores de aldosterona sintase; ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de moduladores de absorção de colesterol incluem Zetia® e KT6-971, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de inibidores de aldosterona incluem anastrozol, fadrazol e eplerenona, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de inibidores de agregação plaquetária incluem aspirina ou bissulfato de clopidogrel, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de agentes quimioterápicos incluem compostos que diminuem a atividade de proteína cinase, por exemplo inibidores de tirosina cinase de receptor PDGF (por exemplo imatinib ou 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida), ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

Exemplos de moduladores de receptor 5-HT₃ ou 5-HT₄ incluem tegaserod, maleato de hidrogênio de tegaserod, cisaprida ou cilansetron, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

A relação de peso do composto da presente invenção para os outros ingrediente(s) ativos pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada um será utilizada.

Desse modo, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com outro agente, a relação de peso do composto da presente invenção para o outro agente geralmente variará de cerca de 1000: 1 a cerca de 1: 1000, preferivelmente de cerca de 200: 1 a cerca de 1: 200.

5 Combinações de um composto da presente invenção e outros ingredientes ativos geralmente estarão também na faixa anteriormente mencionada, porém em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo deve ser utilizada.

10 Em tais combinações, o composto da presente invenção e outros agentes ativos podem ser administrados separadamente ou em conjunto. Além disso, a administração de um elemento pode ser antes, coincidente, ou subsequente à administração de outros agente(s).

Uso

15 Compostos da invenção podem ser úteis na terapia de uma variedade de doenças e condições.

20 Em particular, compostos da invenção podem ser úteis no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição selecionada de diabetes melito não-dependente de insulina, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, osteoporose, falência cardíaca, metabolismo de glicose prejudicado ou tolerância à glicose prejudicada, doenças neurodegenerativas (por exemplo doença de Alzheimer ou doença de Parkinson), doenças cardiovasculares ou renais (por exemplo cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento medial hipertrófico em artérias e/ou em grandes vasos, hipertrofia de vasculatura mesentérica ou hipertrofia mesangial), distúrbios neurodegenerativos ou cognitivos, hiperglicemia, resistência
25 à insulina, distúrbios de lipídeo, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis de HDL baixos, níveis de LDL elevados, aterosclerose, restenose vascular, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino (por exemplo doença de Crohn ou colite ulcerativa),
30 pancreatite, retinopatia, nefropatia, neuropatia, síndrome X, hiperandrogenismo de ovário (síndrome do ovário policístico), diabetes tipo 2, deficiência de hormônio de crescimento, neutropenia, distúrbios neuronais, metástase

de tumor, hipertrofia prostática benigna, gengivite, hipertensão e osteoporose.

Os compostos podem também ser úteis na produção de um efeito sedativo ou ansiolítico, atenuação de mudanças catabólicas pós-cirúrgicas ou respostas hormonais ao estresse, redução de mortalidade e morbidade após infarto miocárdico, modulação de hiperlipidemia ou condições associadas; e redução de níveis de VLDL, LDL ou Lp(a).

EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos ilustram a invenção.

As abreviações utilizadas nos Exemplos são como segue:

CH ₃ CN	=	acetonitrila
DCM	=	DCM
DMA	=	DMA
DMF	=	DMF
DMSO	=	dimetil sulfóxido
HATU	=	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
MeOH	=	metanol
SCX-2	=	resina de permuta de cátion forte
TFA	=	ácido trifluoroacético
THF	=	tetra-hidrofurano

Exemplo A1

5-But-2-inil-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila.

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 1.

A Metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de metóxido de sódio (50,3 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH) foi adicionada em uma porção a uma solução de cloridrato de dietil aminomalonato (15,5 g, 73,2 mmols) em MeOH (140 mL). 2-Etoximetileno-malononitrila (8,94 g, 73,2 mmols) foi adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de 45°C. A mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a

mistura foi neutralizada com ácido acético glacial (9 mL), e concentrada em vácuo até uma pasta grossa. Água foi adicionada com agitação e a suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado aquoso (300 mL) e salmoura (300 mL), secos (MgSO_4), filtrados e concentrados em vácuo para produzir um sólido laranja. O sólido foi triturado com dietil éter (50 mL) e coletado por filtração para produzir o composto do título como um sólido castanho.

MS: 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 TR [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico / H_2O +0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,74 minuto.

B 4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (6,0 g, 45,4 mmols) em formamida (48 mL) foi tratada com uma solução de metóxido de sódio (31,1 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH). A solução resultante foi aquecida a 100°C durante 20 horas, foi resfriada a 0°C e foi tratada com ácido clorídrico aquoso a 2M (80 mL). O sólido foi coletado por filtração e secos no forno em vácuo (1 mbar, 100°C) durante 2 horas para dar o composto do título como um sólido bege.

MS: 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,22 minuto.

25 C 6-Bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila (4,1 g, 25,6 mmols) foi suspensa em DMF e N-bromossuccinimida (11,7 g, 64,0 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Outro equivalente de N-bromossuccinimida foi adicionado e a agitação foi continuada durante um adicional de 18 horas. Água (150 ml) foi adicionada e um sólido foi formado. O sólido foi coletado, lavado com água e seco sob vácuo a 60°C durante 2 horas para produzir o composto do

título como um sólido laranja.

MS: 239 e 241 $[M+H]^+$.

5 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,87 minuto.

D 4,6-Dicloro-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

10 Uma suspensão de 6-bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (1,0 g, 4,18 mmols) em oxicloreto de fósforo (10 mL) foi agitada a 110°C durante 8 horas. A mistura reacional foi resfriada, adicionada a gelo moído e extraída em acetato de etila (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 mL), secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para proporcionar o produto do título como um sólido laranja.

MS: 213 $[M+H]^+$.

15 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,37 minutos.

E 5-But-2-inil-4,6-dicloro-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

20 Uma mistura de 4,6-dicloro-5H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (480 mg, 1,86 mmol), 1-bromo-but-2-ina (0,203 mL, 2,23 mmols) e carbonato de potássio (385 mg, 2,85 mmols) em DMF (10 mL) foi agitada a 60°C durante 18 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: acetato de etila/gasolina (40-60°C) 1/1) para produzir o composto do título como um sólido laranja.

MS: 265 $[M+H]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,89 minutos.

30 F 5-But-2-inil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de 5-but-2-inil-4,6-dicloro-5H-pirrólo[3,2-d] pirimidi-

na-7-carbonitrila (150 mg, 0,49 mmols) em dioxano (2,5 mL) foi tratada com ácido clorídrico aq. 1M (2,5 mL) e a mistura foi aquecida em refluxo durante 2,5 horas. A solução foi neutralizada por adição de bicarbonato de sódio aq. saturado (2,5 mL) e concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre água (15 mL) e acetato de etila (3 x 10 mL) e os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura (20 mL), secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: acetato de etila) para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 247 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,64 minutos.

G 5-But-2-inil-6-cloro-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2d] pirimidina-7-carbonitrila

2-Bromo-1-fenil-etanona (53 mg, 0,27 mmol) foi adicionada a uma mistura de 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila (60 mg, 0,24 mmol) e carbonato de potássio (40 mg, 0,29 mmol) em DMF (1 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A DMF foi evaporada em vácuo e o resíduo foi triturado com água (5 mL). O sólido foi coletado, lavado com água e seco para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 365 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,55 minutos.

H 5-But-2-inil-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2d]pirimidina-7-carbonitrila (70 mg, 0,19 mmol) e piperazina (165 mg, 0,19 mmol) em DMA (2,5 mL) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas (Smith Microwave Synthesizer) durante 5 minutos a

160°C. A mistura reacional bruta foi dividida entre clorofórmio (3 x 20 mL) e água (20 mL), os extratos combinados lavados com água (40 mL) e salmoura (40 mL), filtrados e evaporados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Silica, eluente: DCM/MeOH/ácido acético/água 360/20/3/2) para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 415 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,99 minutos.

10 Exemplo A2

5-But-2-inil-4-oxo-6-piperazin-1-il-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 1.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo A1 utilizando-se cloridrato de 4-clorometilquinolina em vez de 2-bromo-1-fenil-etanona.

A 5-But-2-inil-6-cloro-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (55 mg, 0,223 mmol), preparada pelos métodos descritos no Exemplo A1, em N,N-DMA (5 mL), foi tratada sequencialmente com cloridrato de 4-clorometil-quinolina (57 mg, 0,268 mmol) e carbonato de potássio (46 mg, 0,333 mmol). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 19/1) para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 388 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,81 minutos.

B 5-But-2-inil-4-oxo-6-piperazin-1-il-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (50 mg, 0,129 mmol) e piperazina (55 mg, 0,0639 mmol) em N,N-DMA (3 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas (Smith Microwave Synthesizer) durante 10 minutos a 160°C. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 9/1) para proporcionar o composto do título como uma espuma esbranquiçada.

MS: 438 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,54 minutos.

Exemplo B1

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 2.

A *terc*-Butil éster de ácido {(R)-1-[5-but-2-inil-7-ciano-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico

Uma solução de 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2d]pirimidina-7-carbonitrila (120 mg, 0,33 mmol), preparada pelos métodos descritos no Exemplo A1 e *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico (66 mg, 0,33 mmol) em N,N-DMA (3,0 mL), foi aquecida sob irradiação de micro-ondas (Smith Microwave Synthesizer) durante 70 minutos a 160°C.

A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 9/1) para proporcionar o composto do título como uma goma amarelo-pálida.

MS: 529 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,59 minutos.

B 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

terc-Butil éster de ácido {(R)-1-[5-but-2-inil-7-ciano-4-oxo-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico (118 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em TFA (2 mL) e DCM (2 mL). Depois de 1 hora, a mistura foi concentrada, o resíduo foi ressuspensão em DCM e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 9/1) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo-claro.

MS: 429 $[M+H]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,31 minutos.

Exemplo B2

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 2.

A *terc*-Butil éster de ácido [(R)-1-(5-but-2-inil-7-ciano-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Uma solução de 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (55 mg, 0,142 mmol), preparada pelos métodos descritos no Exemplo B1 utilizando-se cloridrato de 4-clorometilquinolina em vez de 2-bromo-1-fenil-etanona e *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico (85 mg, 0,425 mmol) em N,N-DMA (3,0 mL) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas (Smith Microwave Synthesizer) durante 30 minutos a 160°C. A mistura foi concentrada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 19/1) para produzir o composto do título como um sólido

do branco.

MS: 552 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,20 minutos.

B 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido [(R)-1-(5-but-2-inil-7-ciano-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (47 mg, 0,085 mmol) em TFA (1 mL) e DCM (1 mL), foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A fase orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 9/1) para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 452 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,03 minutos.

Exemplo C1

5-But-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

25 A Metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de metóxido de sódio (50,3 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH) foi adicionada em uma porção a uma solução de cloridrato de dietilaminomalonato (15,5 g, 73,2 mmols) em MeOH (140 mL). 2-Etoximetileno-malononitrila (8,94 g, 73,2 mmols) foi adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de 45°C. A mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com ácido acético glacial (9 mL) e concentrada em vá-

cuo até uma pasta grossa. Água foi adicionada com agitação e a suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado aquoso (300 mL) e salmoura (300 mL), secos (MgSO_4), filtrados e concentrados em vácuo para produzir um sólido laranja. O sólido foi triturado com dietil éter (50 mL) e coletado por filtração para produzir o composto do título como um sólido castanho.

MS: 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,74 minuto.

B 4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (6,0 g, 45,4 mmols) em formamida (48 mL) foi tratada com uma solução de metóxido de sódio (31,1 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH). A solução resultante foi aquecida a 100°C durante 20 horas, resfriada a 0°C e tratada com ácido clorídrico aquoso a 2M (80 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco em forno em vácuo (1 mbar, 100°C) durante 2 horas para produzir o composto do título como um sólido bege.

MS: 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,22 minuto.

C 6-Bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila (4,1 g, 25,6 mmols) foi suspensa em DMF e N-bromossuccinimida (11,7 g, 64,0 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Outro equivalente de N-bromossuccinimida foi adicionado e a agitação foi continuada durante um adicional de 18 horas. Água (150 ml) foi adicionada e um sólido foi formado. O sólido foi coletado, lavado com água e seco sob vácuo a 60°C durante 2 horas, para produzir o composto do título como um sólido laranja.

MS: 239 e 241 $[M+H]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,87 minuto.

5 D 6-Bromo-5-but-2-inil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Em uma solução de 6-bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (478 mg, 2 mmols) em DMF, foram adicionados DI-PEA (516 mg, 4 mmols) e 1-bromo-but-2-ina (293 mg, 2,2 mmols) gota a gota. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a solução foi evaporada. O resíduo foi dissolvido com água e acetato de etila, antes de lavar várias vezes com água e evaporação da fase orgânica para produzir um composto bruto que foi purificado por cromatografia rápida (sílica, DCM/MeOH 95/5 como eluente) para produzir o composto do título como uma espuma branca.

MS: 291 $[M+H]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,39 minutos.

20 E 6-Bromo-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

3-Metóxi-2-bromoacetofenona (220 mg, 1,15 mmol) foi adicionada a uma mistura de 6-bromo-5-but-2-inil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (280 mg, 0,96 mmol) e carbonato de potássio (270 mg, 1,15 mmol) em DMF (10 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido com água e acetato de etila antes de lavar várias vezes com água e evaporação da fase orgânica para produzir um composto bruto que foi purificado por cromatografia rápida (sílica, DCM/MeOH 98/2 como eluente) para produzir o composto do título como um sólido branco.

MS: 439,4 $[M+H]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de

CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,63 minutos.

F 5-But-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5 Uma solução de 6-bromo-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (93 mg, 0,21 mmol) e piperazina (182 mg, 2,1 mmols) em N,N-DMA (2 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas (Smith Microwave Synthesizer) durante 15 minutos a 160°C. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi dividido entre
10 água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, eluente: DCM/MeOH 9/1) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 445 [M+H]⁺.

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,47 minutos.

Exemplo C2

20 3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 4-bromo-2-metilbuteno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

25 MS: 461 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,9 minutos.

Exemplo C3

30 5-(2-Cloro-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 2-clorobenzilbrometo em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 517/518 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,09 minutos.

Exemplo C4

10 5-(2-Cloro-5-flúor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 2-cloro-5-fluorobenzilbrometo em vez de 1-bromo-but-2-ina.

15 MS: 535 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,23 minutos.

Exemplo C5

20 5-(2-Metóxi-etil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

25 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 1-bromo-2-metoxietano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 451 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,14 minutos.

Exemplo C6

30 5-Benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se brometo de benzila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

5 MS: 483 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,99 minutos.

Exemplo C7

10 3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se iodometano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

15 MS: 407,10 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,12 minutos.

Exemplo C8

20 3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-butil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 1-bromo-3-metilbutano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

25

MS: 463,13 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,24 minutos.

30 Exemplo C9

5-Ciclopropilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se brometo de ciclopropilmetila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

5 MS: 447,12 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,66 minutos.

Exemplo C10

10 5-Ciclobutilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se bromometil(ciclobutano) em vez de 1-bromo-but-2-ina.

15 MS: 461,14 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,98 minutos.

20 Exemplo C11

3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-5-(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se brometo de tetra-hidrofurfurila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

25 MS: 477 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,28 minutos.

Exemplo C12

30 6-[1,4]Diazepan-1-il-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

A Metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de metóxido de sódio (50,3 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH) foi adicionada em uma porção a uma solução de cloridrato de dietilaminomalonato (15,5 g, 73,2 mmols) em MeOH (140 mL). 2-Etoximetileno-malononitrila (8,94 g, 73,2 mmols) foi adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de 45°C. A mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com ácido acético glacial (9 mL) e concentrada em vácuo até uma pasta grossa. Água foi adicionada com agitação e a suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado aquoso (300 mL) e salmoura (300 mL), secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo para produzir um sólido laranja. O sólido foi triturado com dietil éter (50 mL) e coletado por filtração para produzir o composto do título como um sólido castanho.

MS: 166 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,74 minuto.

B 4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (6,0 g, 45,4 mmols) em formamida (48 mL) foi tratada com uma solução de metóxido de sódio (31,1 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH). A solução resultante foi aquecida a 100°C durante 20 horas, resfriada a 0°C e tratada com ácido clorídrico aquoso a 2M (80 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco em forno em vácuo (1 mbar, 100°C) durante 2 horas para produzir o composto do título como um sólido bege.

MS: 161 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-

nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,22 minuto.

C 6-Bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila (4,1 g, 25,6 mmols) foi suspensa em DMF e N-bromossuccinimida (11,7 g, 64,0 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Outro equivalente de N-bromossuccinimida foi adicionado e a agitação foi continuada durante um adicional de 18 horas. Água (150 ml) foi adicionada e um sólido foi formado. O sólido foi coletado, lavado com água e seco sob vácuo a 60°C durante 2 horas para produzir o composto do título como um sólido laranja.

MS: 239 e 241 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,87 minuto.

D 6-Bromo-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila.

Uma solução de 6-bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (3,0 g, 12,55 mmols) em DMF (100 mL) foi tratada com di-isopropiletilamina (3,23 g, 25,1 mmols) e foi em seguida resfriada em um banho de gelo. O 1-bromo-3-metil-but-2-eno (1,87 g, 12,55 mmols) foi dissolvido em DMF (10 mL) e foi em seguida adicionado gota a gota durante 30 minutos, mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A mistura foi em seguida agitada em um banho de gelo durante 2 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada várias vezes com água, em seguida evaporada. O resíduo foi em seguida passado ao longo de uma coluna de sílica rápida eluindo com 2% de MeOH/DCM. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 307/309 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,00 minutos.

E 6-Bromo-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Carbonato de potássio (572 mg, 4,14 mmols) e 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (813 mg, 3,55 mmols) foram adicionados a uma solução de 6-bromo-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila (910 mg, 2,96 mmols) em DMF (30 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi evaporada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com 2% de MeOH em DCM). Depois de combinar as frações apropriadas, a evaporação dos solventes proporcionou o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 455/457 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,98 minutos.

F 6-[1,4]Diazepan-1-il-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de 6-bromo-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (80 mg, 0,176 mmol) e [1,4]diazepano (88 mg, 0,879 mmol) em DMF (3 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 150 °C durante 35 minutos. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida lavada várias vezes com água e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com 5% de MeOH em DCM). As frações que contêm a mancha visível por UV principal foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 475 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,01 minutos.

Exemplo C13

Mistura de 3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1S,2S-2-metil-ciclopropilmetil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila e 3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1R,2R-2-metil-ciclopropilmetil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 1-bromometil-2-metil ciclopropano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 461 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,01 minutos.

Exemplo C14

3-[2-(3-Metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-5-tiazol-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se cloridrato de 4-(clorometil)-1,3-tiazol em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 490,07 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,20 minutos.

Exemplo C15

5-(2-Ciclopropil-etil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se (2-bromoetil)-ciclopropano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 461,20 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,90 minutos.

Exemplo C16

5 5-Furan-3-ilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 3-bromometil-furan em vez de 1-bromo-but-2-
10 ina.

MS: 473,13 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,92 minutos.

15 Exemplo C17

6-(2-Amino-etilamino)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se etilenodiamina em vez de piperazina.
20

MS: 435 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,80 minutos.

25 Exemplo C18

5-But-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 3-metóxi-2-bromoacetofenona.
30

MS: 438 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,15 minutos.

Exemplo C19

5 Dicloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C12 utilizando-se 1-bromo-but-2-ina em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 452 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,27 minutos.

Exemplo C20

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C12 utilizando-se 1-bromo-but-2-ina em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno.

MS: 459 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,62 minutos.

Exemplo C21

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C12 utilizando-se 1-bromo-but-2-ina em vez de 1-bromo-3-metil-

but-2-eno e utilizando-se iodometano em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona. O produto foi convertido para o sal de cloridrato dissolvendo-se cloreto de hidrogênio de MeOHic em excesso (1,25 M, 5-10 equivalentes) e remoção de voláteis.

5 MS: 325 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,53 minutos.

Exemplo C22

10 Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-3-metil-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se iodometano em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona. O produto foi convertido para o sal de cloridrato dissolvendo-se cloreto de hidrogênio de MeOHic em excesso (1,25M, 5-10 equivalentes) e remoção de voláteis.

MS: 311 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,25 minutos.

Exemplo C23

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C12 utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 468 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,88 minutos.

Exemplo C24

3-(Isoquinolin-1-ilmetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

- 5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 454 [M+H]⁺

- 10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,78 minutos.

Exemplo C25

- 15 6-(1,4-Diazepan-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

- 20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C12 utilizando-se 3-bromo-1,1-dicloro-propeno em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 508 [M+H]⁺

- T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,90 minutos.

25 Exemplo C26

3-((3-Cianopiridin-2-il)metil)-6-(1,4-diazepan-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 3.

- 30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C12 utilizando-se 3-bromo-1,1-dicloro-propeno em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se 2-clorometil-nicotinonitrila em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 483 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,30 minutos.

5 Exemplo D1

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

10 A *terc*-Butil éster de ácido {(R)-1-[7-ciano-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico

O composto do título foi preparado analogamente utilizando-se os métodos descritos nos Exemplos C1 e B1, utilizando-se 4-bromo-2-metilbut-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

15 MS: 575 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,94 minutos.

20 B 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Em uma solução de *terc*-butil éster de ácido {(R)-1-[7-ciano-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico (140 mg, 0,24 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (3 mL) antes de agitar durante 1 hora em temperatura ambiente. Depois de evaporação dos solventes, o resíduo foi dissolvido com DCM e lavado com água e salmoura. A fase orgânica foi seca e evaporada para produzir um composto bruto que foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (DCM/MeOH 9/1) para produzir o composto do título como um sólido branco.

30 MS: 475 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,

fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,24 minutos.

Exemplo D2

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1.

MS: 459 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,60 minutos.

Exemplo D3

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

15 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1, utilizando-se iodometano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 421,09 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,00 minutos.

Exemplo D4

25 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-butil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1, utilizando-se 1-bromo-3-metilbutano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

30 MS: 477,15 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,

fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,41 minutos.

Exemplo D5

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-ciclopropilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1, utilizando-se brometo de ciclopropilmetila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 461,2 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,90 minutos.

Exemplo D6

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-ciclobutilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

15 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1, utilizando-se bromometil(ciclobutano) em vez de 1-bromo-but-2-ina.

20 MS: 475,2 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,19 minutos.

Exemplo D7

25 6-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1, utilizando-se 4-bromo-2-metilbut-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina e 3-(t-butoxicarbonilamino)pirrolidina em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

30 MS: 461 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,92 minutos.

Exemplo D8

5 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiazol-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1, utilizando-se cloridrato de 4-(clorometil)-1,3-tiazol
10 em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 504,13 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,60 minutos.

15 Exemplo D9

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito
20 no Exemplo D1, utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e utilizando-se 4-bromo-2-metilbut-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 475 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,25 minutos.

Exemplo D10

Uma mistura de 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1S,2S)-2-metil-ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-
30 d]pirimidina-7-carbonitrila e 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-((1R,2R)-2-metil-ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1, utilizando-se 1-bromometil-2-metilciclopropano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

5 MS: 475 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,42 minutos.

Exemplo D11

10 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3,5-bis-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1. Foi isolado como um subproduto da etapa de alquilação
15 utilizando-se 4-bromo-2-metilbuteno em vez de utilizar 1-bromo-but-2-ina. O produto bis-alquilado foi tratado com *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico utilizando-se os métodos como descrito no Exemplo D1.

MS: 395 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,22 minutos.

Exemplo D12

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se cloridrato de 2-metil-4-clorometiltiazol em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 518,10 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,04 minutos.

Exemplo D13

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(2-ciclopropil-etil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se (2-bromo-etil)-ciclopropano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 475,18 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,36 minutos.

Exemplo D14

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-isoxazol-5-ilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

15 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 5-clorometil-isoxazol em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 488,14 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,64 minutos.

Exemplo D15

25 6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se brometo de benzila em vez de 1-bromo-but-2-ina e *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 497 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,30 minutos.

Exemplo D16

5 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-furan-3-ilmetil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 3-bromometil-furano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

10 MS: 487,13 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,95 minutos.

Exemplo D17

15 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se brometo de benzila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 497 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,30 minutos.

Exemplo D18

25 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo C1 e D1 utilizando-se 2-bromometil tiofeno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 503,17 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,17 minutos.

Exemplo D19

5 6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 2-bromometil tiofeno em vez de 1-bromo-but-2-ina e *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 503,16 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,20 minutos.

Exemplo D20

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-3-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 3-bromometil tiofeno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 503,15 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,18 minutos.

Exemplo D21

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-tiofen-3-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 3-bromometil tiofeno em vez de 1-

bromo-but-2-ina e *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 503,15 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,17 minutos.

Exemplo D22

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

10 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e 4-clorometil quinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e 4-bromo-2-metilbuteno em vez de utilizar 1-bromo-but-2-ina.

MS: 468 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,90 minutos.

20 Exemplo D23

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

25 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 utilizando-se 4-clorometilquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e 4-bromo-2-metilbuteno em vez de utilizar 1-bromo-but-2-ina.

MS: 468 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,88 minutos.

Exemplo D24

6-(3-Amino-azetidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

- 5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido azetidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e 2-metoxietanol em vez de DMA e 4-bromo-2-metilbuteno em vez de utilizar 1-bromo-but-2-ina.

MS: 447 [M+H]⁺

- 10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,74 minutos.

Exemplo D25

- 15 6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)- 5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinolin-6-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

- 20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e cloridrato de 6-clorometilquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e 4-bromo-2-metilbuteno em vez de utilizar 1-bromo-but-2-ina.

MS: 468 [M+H]⁺

- 25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,59 minutos.

Exemplo D26

- 6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

- 30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e 4-

bromo-2-metilbuteno em vez de utilizar 1-bromo-but-2-ina.

MS: 475,13 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,26 minutos.

Exemplo D27

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-butil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e bromobutano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 463,13 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,08 minutos.

Exemplo D28

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-butil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se bromobutano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 463,13 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,10 minutos.

Exemplo D29

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(4,4,4-trifluór-butil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 517,10 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,28 minutos.

Exemplo D30

10 6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(3,4-difluor-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e brometo de 3,4-difluorobenzila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 533 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,42 minutos.

20 Exemplo D31

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(2,4,5-trifluor-benzil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

25 O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e 1-bromometil-2,4,5-trifluor-benzeno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 551 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,57 minutos.

Exemplo D32

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(3,4-difluór-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 4-bromometil-1,2-difluór-benzeno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 533 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,45 minutos.

Exemplo D33

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e 4-bromo-2-metilbuteno em vez de 1-bromo-but-2-ina e bromidrato de 1-bromometil-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 468 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,03 minutos.

Exemplo D34

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(4,4,4-trifluór-butil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 517,10 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,28 minutos.

Exemplo D35

5 6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(3,4-difluór-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e brometo de 3,4-difluorobenzila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 533 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,42 minutos.

15 Exemplo D36

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(4-fluór-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e brometo de 4-fluorobenzila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 515 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,30 minutos.

Exemplo D37

6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-(4-fluór-benzil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se brometo de 4-fluorobenzila em vez de

1-bromo-but-2-ina.

MS: 515 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,34 minutos.

Exemplo D38

6-((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-5-benzil-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e brometo de benzila em vez de 1-bromo-but-2-ina e cloridrato de 4-clorometil-quinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 490,10 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,77 minutos.

Exemplo D39

Cloridrato de 6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-benzil-4-oxo-3-quinolin-4-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D38. A base livre foi convertida para o sal de cloridrato por tratamento com ácido clorídrico aquoso a 1M em acetonitrila e foi seco por congelamento durante 18 horas para proporcionar o composto do título como o sal de cloridrato.

MS: 490,06 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,79 minutos.

Exemplo D40

Cloridrato de 6-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D15. A base livre foi convertida para o sal de cloridrato por tratamento com ácido clorídrico aquoso a 1M em acetonitrila e foi seco por congelamento durante 18 horas para proporcionar o composto do título como o sal de cloridrato.

MS: 497,08 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,15 minutos.

Exemplo D41

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-((3-fluorofenil)metil)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e brometo de 3-fluorobenzila em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 515 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,27 minutos.

Exemplo D42

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(piridin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e 3-bromometilpiridina em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 498 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,37 minutos.

5 Exemplo D43

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

10 O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e iodometano empregando em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 325 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,82 minutos.

Exemplo D44

6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

20 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona.

MS: 452 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,61 minutos.

Exemplo D45

30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito

nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se iodometano em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

5 MS: 341 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,72 minutos.

Exemplo D46

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 3-bromo-1,1-dicloro-propeno em vez de
15 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se iodometano em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 381 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,10 minutos.

Exemplo D47

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((3-cianopiridin-2-il)metil)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 3-bromo-1,1-dicloro-propeno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se 2-(clorometil)-nicotinonitrila em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-
30 piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 483 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,24 minutos.

Exemplo D48

5 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 3-bromo-1,1-dicloro-propeno em vez de
10 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 515 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
15 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,64 minutos.

Exemplo D49

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 3-bromo-1,1-dicloro-propeno em vez de
20 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-
25 piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 508 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,48 minutos.

Exemplo D50

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-buta-2,3-dien-1-il-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 4-bromo-buta-1,2-dieno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 459 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,74 minutos.

10 Exemplo D51

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-buta-2,3-dien-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se 4-bromo-buta-1,2-dieno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

20 MS: 452 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,73 minutos.

Exemplo D52

25 Uma mistura de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila e 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

Os compostos do título foram preparados analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se uma mistura de (E e Z)-1,3-

dicloro-propeno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 481/483 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,45 e 6,63 minutos.

Exemplo D53

10 Uma mistura de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila e 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

15 Os compostos do título foram preparados analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se uma mistura de (E e Z)-1,3-dicloro-but-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

20 MS: 495/497 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,76 e 6,93 minutos.

Exemplo D54

25 Uma mistura de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila e 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-cloroprop-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

Os compostos do título foram preparados analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se uma mistura de (E e Z)-1,3-

dicloro-propeno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

5 MS: 474 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,21 e 6,42 minutos.

Exemplo D55

10 Uma mistura de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((E)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila e 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((Z)-3-clorobut-2-en-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

15 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

Os compostos do título foram preparados analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se uma mistura de (E e Z)-1,3-dicloro-but-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e
20 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 488 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
25 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,21 e 6,42 minutos.

Exemplo D56

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito nos Exemplos C1 e D1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 459 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,46 minutos.

5 Exemplo D57

6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-(3,3-difluoroprop-2-en-1-il)-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

10 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 utilizando-se 3-iodo-1,1-difluor-propeno em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 483 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,87 minutos.

Exemplo D58

20 6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-(2-ciclopropilideno-etil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 4.

A 6-Bromo-5-(2-ciclopropilideno-etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila

25 Hidreto de sódio (20 mg, 0,50 mmol de uma dispersão a 60% em óleo) foi adicionado a uma solução de 6-bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (120 mg, 0,50 mmol) em dimetilformamida (3 mL) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio. Complexo de tetracis-(trifenilfosfina)paládio(0) (30 mg, 0,025 mmol) foi em seguida adicionado seguido por 1-vinil-ciclopropil éster de ácido tolueno-4-sulfônico (120 mg, 0,50 mmol). A mistura reacional foi em seguida agitada
30 em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida

lavada com água e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 2% de metanol em diclorometano). As frações apropriadas foram combinadas, evaporadas e secas para proporcionar o composto do título como uma espuma esbranquiçada.

5 MS: 305/307 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,81 minutos.

10 B 6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-(2-ciclopropilideno-etil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo D1 de 6-bromo-5-(2-ciclopropilideno-etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila utilizando-se bromidrato de 1-(bromo-metil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 466 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,34 minutos.

Exemplo E1

5-(2-Cloro-fenil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

25 A 2-[(2-Cloro-fenilamino)-metileno]-malononitrila

Uma solução de etoximetilenomalononitrila (10 g, 82,0 mmols) e 2-cloroanilina (12,9 mL, 12,3 mmols) em etanol absoluto (50 mL) foi aquecida em refluxo durante 2 horas em seguida resfriada. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com etanol frio e seco a 80°C em vácuo para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 204 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de

CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,12 minutos.

B Etil éster de ácido 3-amino-1-(2-cloro-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de 2-[(2-cloro-fenilamino)-metileno-malononitrila
 5 (9,79 g, 48,1 mmols), bromoacetato de etila (7,99 mL, 72,1 mmols) e carbonato de potássio (13,25 g, 96,2 mmols) em DMF (160 mL) foi aquecida a 90°C durante 50 minutos. Depois de resfriar, uma solução recentemente preparada de etóxido de sódio em etanol (62,37 mL de uma solução a 1M) foi adicionada gota a gota. Quando a adição foi concluída, a mistura foi aquecida a 90°C durante 25 minutos. Ácido acético glacial (5 ml) foi adicionado e o solvente removido. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (2 x 250 mL) e água (250 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (250 mL) e salmoura (250 mL) e secas (Na_2SO_4). Evaporação do solvente produziu um sólido de cor escura. O produto bruto foi purificado por
 10 cromatografia rápida em sílica (450 mL), carregando em DCM e eluindo com 20% de acetato de etila/petróleo (40-60°C) acetato de etila líquido. Recristalização de acetato de etila quente e produziu o composto do título como um sólido de cor creme.

—MS: 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,49 minutos.

C 5-(2-Clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução a 25% de metóxido de sódio em MeOH (9,5 mL) foi
 25 adicionada a uma suspensão agitada de etil éster de ácido 3-amino-1-(2-cloro-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (1,5 g, 5,18 mmols) em formamida (9 mL). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 15 minutos, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada e vertida sobre água gelada (50 mL) contendo ácido clorídrico aquoso concentrado
 30 (5 mL). Um precipitado amarelo-pálido foi formado e depois de agitar durante 10 minutos, o sólido foi coletado por filtração, lavado com água (2 x 15 mL) e seco em vácuo a 40°C para produzir o composto do título.

MS: 271/273 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,61 minutos.

5 D 6-Cloro-5-(2-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 5-(2-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,9 g, 3,33 mmols) e N-clorossuccinimida (1,32 g, 9,95 mmols) em DMF (13,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 96 horas. A mistura reacional foi vertida sobre água gelada (150 mL). O sólido foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (300 mL), seco (MgSO₄) e concentrado em vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 305/307/309 [M+H]⁺.

15 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,99 minutos.

E 6-Cloro-5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

20 6-Cloro-5-(2-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,6 g, 1,97 mmol) foi dissolvida em DMF (20 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,326 g, 2,36 mmols) seguido por 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (0,495 g, 2,16 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi triturado com água (aproximadamente 25 mL). O sólido foi coletado por filtração e purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: DCM para 20% de acetato de etila em DCM) para produzir o composto do título como uma espuma laranja.

MS: 453,12 [M+H]⁺.

30 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,85 minutos.

F 5-(2-Cloro-fenil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 6-Cloro-5-(2-cloro-fenil)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,1 g, 0,22 mmol) e piperazina (0,19 g, 2,21 mmols) em DMA (2 mL) foi tratada com irradiação de micro-ondas (Smith Microwave Synthesizer) a 160°C durante 15 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi suspenso em DCM (50 mL). A suspensão foi lavada com água (50 mL), solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada (50 mL) e salmoura (50 mL), seca (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: DCM para 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto do título como uma espuma amarelo-pálida.

MS: 503,09 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,64 minutos. .

Exemplo E2

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

A 6-Cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E1, etapas A a E, utilizando-se anilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 419/421 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,71 minutos.

B 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (100 mg, 0,24

mmol) e *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico (240 mg, 1,19 mmol) em DMA (4 ml) foi aquecida a 160°C durante 30 minutos. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa, utilizando-se uma fase móvel de CH₃CN/H₂O/0,1% de TFA.

5 Frações recuperadas foram concentradas em vácuo e o resíduo foi dissolvido em uma solução de TFA (2 ml) em DCM (2 ml). Depois de 1 hora em temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada até a secura, redissolvida em DCM e a solução foi evaporado até a secura. O resíduo foi novamente redissolvido em DCM e a solução foi lavada (x2) com bicarbonato de sódio aquoso saturado, seca (Na₂SO₄) e concentrada e seca a 60°C
10 em vácuo para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 483 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
15 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,68 minutos.

Exemplo E3

6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E2 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 483 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
25 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,78 minutos.

Exemplo E4

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

A 6-Cloro-5-fenil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

O composto do título foi preparado analogamente como descrito

no Exemplo E1, etapas A a D, utilizando-se anilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 271/273 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,77 minutos.

B *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Uma mistura de 6-cloro-5-fenil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (360 mg, 1,33 mmol) e *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico (800 mg, 3,99 mmols) em DMA (5 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 150°C durante 45 minutos. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada e purificada por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com 5% de MeOH/DCM). As frações que contêm o componente principal foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título um óleo incolor.

MS: 435 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,14 minutos.

C *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Carbonato de potássio (135 mg, 0,97 mmol) e bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina (97 mg, 0,32 mmol) foram adicionados a uma solução de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (140 mg, 0,32 mmol) em DMF, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com 2% de MeOH/DCM). As frações que contêm o componente principal foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título como uma espuma branca.

MS: 576 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,87 minutos.

5 D Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolina-1-ilmetil)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

terc-Butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (78 mg, 0,136 mmol) foi dissolvido em uma mistura de TFA (1 mL) e DCM (1 mL) e foi agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo evaporado várias vezes a partir de tolueno. O resíduo foi passado ao longo de uma coluna SCX eluindo primeiramente com MeOH e em seguida com amônia a 2M em MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para produzir a base livre do composto do título como um óleo. O óleo foi dissolvido em MeOH e cloreto de hidrogênio a 1,25 M em excesso em MeOH foi adicionado. A mistura foi evaporada por sopro para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 476 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,40 minutos.

Exemplo E5

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromo-metil)-isoquinolina.

MS: 349 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,74 minutos.

Exemplo E6

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 4-fluoroanilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 494 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, 10 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,70 minutos.

Exemplo E7

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

15 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 4-fluoroanilina em vez de 2-cloroanilina e utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 367 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN 20 + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,97 minutos.

Exemplo E8

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 3,4-difluoroanilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 512 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN 30 + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,92 minutos.

Exemplo E9

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3,4-difluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 3,4-difluoroanilina em vez de 2-cloroanilina e utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 385 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,23 minutos.

Exemplo E10

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila cloridrato

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 3-fluoroanilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 494 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,70 minutos.

Exemplo E11

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 3-fluoroanilina em vez de 2-cloroanilina e utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 367 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,04 minutos.

Exemplo E12

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 4-cloroanilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 510 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, 10 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,14 minutos.

Exemplo E13

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

15 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 4-cloroanilina em vez de 2-cloroanilina e utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 383 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, 20 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,54 minutos.

Exemplo E14

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 2,4-difluoroanilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 512 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, 30 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,80/6,92 minutos.

Exemplo E15

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 2,4-difluoroanilina em vez de 2-cloroanilina e utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 385 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,13/5,35 minutos.

Exemplo E16

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 5. O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo E4 utilizando-se 2-cloro-4-fluoroanilina em vez de 2-cloroanilina.

MS: 528 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,22/6,39 minutos.

Exemplo E17

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-piridin-2-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

O composto do título foi preparado por adaptação da via descrita em esquema 5.

A Metil éster de ácido 2-amino-4-ciano-1-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura de metil éster de ácido 2-amino-4-ciano-1H-pirrol-3-carboxílico (2,5 g, 15,1 mmols), (1S,2S)-N,N'-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (432 mg, 3,03 mmols), carbonato de cézio (10,36 g, 31,8 mmols), 2-bromo-piridina (2,63 g, 16,6 mmols) e iodeto de cobre (1) (144 mg, 0,76 mmol) em 1,2-dimetoxietano (10 mL), foi aquecida por irradiação de micro-

ondas a 160°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre DCM (2 x 200 mL) e bicarbonato de sódio saturado aquoso (100 mL). A fase de DCM foi lavada com água e salmoura e seca (Na₂SO₄). Depois de evaporação do solvente, o óleo residual
 5 foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com acetato de etila/petróleo (40-60°C) [1:4]) para produzir o composto do título como um sólido de cor creme.

MS: 243 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
 10 CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,39 minutos.

B 6-Cloro-4-oxo-5-piridin-2-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

O composto do título foi preparado pelos métodos descritos no
 15 Exemplo E1, etapas C e D, utilizando-se metil éster de ácido 2-amino-4-ciano-1-piridin-2-il-1H-pirrol-3-carboxílico em vez de etil éster de ácido 3-amino-1-(2-cloro-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico.

MS: 272 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
 20 CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,23 minutos.

C Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-piridin-2-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

O composto do título foi preparado pelos métodos descritos no
 25 Exemplo E4, pisa B a D, utilizando-se 6-cloro-4-oxo-5-piridin-2-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila em vez de 6-cloro-5-fenil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila e utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

30 MS: 484 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,

fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,11 minutos.

Exemplo F1

6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila.

5 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 6.

A Etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de 2-(benzilamino-metileno)-malononitrila (10,94 g, 59,8 mmols), bromoacetato de etila (9,94 mL, 89,7 mmols) e carbonato de potássio (16,5 g, 119,6 mmols) que estavam em DMF (200 mL), foi aquecida a 90°C durante 50 min. Depois de resfriar a 40°C, etóxido de sódio (77,7 mL de uma solução de 1M em etanol) foi adicionado gota a gota durante 10min. A mistura reacional foi aquecida a 90°C durante 25 min. Ácido acético glacial (6,2 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi deixada resfriar. A DMF foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (200 mL) e água (200 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (200 mL) e salmoura (200 mL) e seca (Na₂SO₄). Concentração produziu um sólido laranjaescuro que foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 10% de acetato de etila em ciclo-hexano para acetato de etila). As frações que contêm material puro foram combinadas e concentradas para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 270 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,30 minutos.

B Etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (3,67 g, 13,6 mmols) e isocianato de benzila (2,53 mL, 20,5 mmols) em piridina (73 mL) foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila (100 mL) e ácido clorídrico aq. a 1M (4 x 100 mL).

O extrato orgânico foi seco (Na_2SO_4), filtrado, concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado através de trituração com dietil éter (50 mL), filtração e secagem em um vácuo a 40° durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

5 MS: 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

10 C Etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (2 g, 5 mmols) e metóxido de sódio (0,27 g, 5 mmols) em MeOH (60 mL) foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 60°C durante 5 minutos. O sólido que foi formado foi coletado por filtração, lavado com MeOH (20 mL) e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,13 minutos.

D 3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Uma suspensão de etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico (1,13 g, 2,8 mmols) e metóxido de sódio (0,46 g, 8,4 mmols) em MeOH (30 mL) foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 140°C durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o sólido obtido foi triturado com água (10 mL), filtrado e seco sob vácuo a 40°C durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

30 MS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-

nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,36 minutos.

E 3,5-Dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,95 g, 2,7 mmols) foi dissolvida em DMSO (10 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,74 g, 5,3 mmols) seguido por iodeto de metila (0,25 mL, 4,0 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Um precipitado branco denso foi formado e a mistura reacional foi diluída com água (20 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com água (10 mL) e seco sob vácuo a 40°C durante 72 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: nenhum íon de massa.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,86 minutos.

F 5-Benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 3,5-dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,90 g, 2,4 mmols) e tribrometo de boro (12,16 mL, 12,2 mmols) em xileno (50 mL) foi agitado a 140°C durante 5 horas. A mistura reacional foi resfriada, MeOH (15 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os solventes foram evaporados em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 mL) e hidrogenocarbonato de sódio saturado aq. (200 mL). A suspensão de acetato de etila foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter (100 mL), filtrado e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 281 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,74 minutos.

G 5-Benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]

pirimidina-7-carbonitrila

5-Benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,37 g, 1,3 mmol) foi suspensa em ácido acético (8 mL) e aquecida a 45°C. A isto foi adicionado bromo (0,10 mL, 2,0 mmols) gota a gota, em ácido acético (2 mL). Uma vez que a adição foi concluída, água (3 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 18 horas. Outro 1,5 equivalente de bromo, em 3 mL de ácido acético foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 4 horas. Outros 2 equivalentes de bromo e 10 mL de ácido acético foram adicionados e a mistura reacional foi agitada a 70°C durante 72 horas. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi triturado com solução de tiossulfito de sódio aq. saturada (20 mL), seguido por água (10 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco sob vácuo a 40°C durante 18 horas para obter o composto do título como um sólido de cor castanho-claro.

MS: 359 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,07 minutos.

H 5-Benzil-6-bromo-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxo-etil]-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5-Benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,2 g, 0,56 mmol) foi dissolvida em DMF (10 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,092 g, 0,67 mmol), seguido por 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (0,14 g, 0,61 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. Outro 0,2 equivalente de 2-Bromo-3'-metoxiacetofenona foi adicionado e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, DCM (15 mL) foi adicionado e o carbonato de potássio foi filtrado. Os solventes foram concentrados em vácuo e o resíduo foi triturado com água (30 mL), filtrado e seco sob vácuo a 40°C durante 18 horas, para proporcionar o composto do título como um sólido de cor de mostarda.

MS: nenhum íon de massa.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,99 minutos.

I 6-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirroló[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 5-benzil-6-bromo-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxo-etil]-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirroló[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,1 g, 0,20 mmol) e *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico (0,12 g, 0,59 mmol) em DMA (6 mL) foi agitada a 130°C durante 18 horas. A DMA foi concentrada em vácuo para produzir uma goma laranja. Esta foi tratada com TFA :DCM (1,5 mL :1,5 mL) em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa, eluindo em um gradiente de 10%-60% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico, durante 50 minutos, com uma taxa de fluxo de 5 mL/minuto. O sólido obtido foi purificado por cromatografia rápida (coluna SCX-2, eluindo com 1 :1 MeOH : DCM, MeOH e solução de NH_3 a 2M em MeOH) e concentrado em vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 527 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,72 minutos.

Exemplo F2

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-benzil-3-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirroló[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 6.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo F1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 527 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-

nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,63 minutos.

Exemplo F3

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 6.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo F1 utilizando-se iodometano em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

10 MS: 393 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,09 minutos.

Exemplo F4

15 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 6.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo F1 utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico.

MS: 520 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,81 minutos.

Exemplo F5

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 6.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo F1, etapas A, B, C, D, E, F e H, utilizando-se *terc*-butil éster de

ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico. O sal foi formado dissolvendo-se a base livre em cloreto de hidrogênio de MeOHic em excesso e removendo-se os voláteis.

MS: 379 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,46 minutos.

Exemplo F6

10 Cloridrato de 1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado adaptando o método de esquema 6.

Uma mistura de 5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (100 mg, 0,278 mmol) e piperazina (239
15 mg, 2,78 mmols) em DMA (2 mL) foi aquecida a 160 °C em micro-ondas durante 20 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi triturado com água para produzir um sólido. O sólido foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM para 5% de MeOH em DCM) para produzir um sólido amarelo-pálido. O resíduo foi dissolvido em MeOH
20 (2 mL), tratado com cloreto de hidrogênio (1,25 M em MeOH; 0,835 mmol, 0,67 mL) e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi seco em vácuo a 45 °C durante 18 horas para proporcionar o composto do título como um sólido de cor creme.

MS: 365 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,15 minutos.

Exemplo G1

30 Metil éster de ácido 5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 7.
A Metil éster de ácido 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-

carboxílico

Uma mistura de dimetil éster de ácido 3-amino-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (69,82 g, 352 mmols) e acetato de formamidina (73,3 g, 705 mmols) em 2-metoxietanol (250 mL) foi aquecida a 125°C, sob uma atmosfera de argônio, durante 6 horas. Durante o aquecimento, os reagentes dissolvem-se e dentro de alguns minutos, um precipitado se forma, o qual corresponde ao composto do título. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e MeOH (150 mL) foi adicionado. Depois de agitar durante mais alguns minutos, o precipitado foi recuperado por filtração a vácuo e lavado com MeOH (aproximadamente 50 mL). Isto foi seco em vácuo, a 120°C durante 48 horas para proporcionar o composto do título como um sólido cinzento claro.

MS: 194,15 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,54 minuto.

B Metil éster de ácido 4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

DMF anidra (750 mL) foi adicionada a NaH, dispersão a 60% em óleo mineral, (23,8 g, 596 mmols), seguido por metil éster de ácido 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (46,07 g, 239 mmols). A suspensão foi agitada a 50°C durante 1 hora, até que evolução de hidrogênio cessasse. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo e SEM-Cl (105,7 mL, 596 mmols) foi adicionado gota a gota durante 15 minutos. A solução resultante foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 2 horas. A DMF foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (aproximadamente 500 mL) e água (500 mL). A fase orgânica foi lavada com água (aproximadamente 3 x 500 mL) e concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo-laranja pálido. Isto foi triturado com petróleo (40-60°C) e o sólido branco fino foi filtrado e lavado com petróleo (40-60°C) para proporcionar o composto do título.

MS: 454,2 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,47 minutos.

5 C Metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (41,4 g, 91,3 mmols) em DMF (500 mL) foi tratada com N-clorossuccinimida (18,3 g, 137 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, sob
10 uma atmosfera de argônio. O sólido foi coletado por filtração, lavado com DMF (aproximadamente 50 mL) e em seguida dissolvido em DCM (300 mL), lavado com água (3 x 200 mL), salmoura (400 mL) e seca (Na_2SO_4) para proporcionar o composto do título como um pó branco.

MS: 488,17 $[M+H]^+$

15 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,74 minutos.

D Metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

20 Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (15 g, 31 mmols) em DCM (150 mL) foi tratada com TFA (150 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Os solventes foram concentrados em vácuo e o resíduo oleoso foi azeotropado com tolueno (3 x 50 mL). O
25 resíduo foi triturado com dietil éter para proporcionar o composto do título como um creme sólido.

MS: 228,08 $[M+H]^+$

30 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,00 minutos.

E Metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2 g, 8,79 mmols) em DMF (20 mL) foi tratada com brometo de metil-propargila (0,8 mL, 8,79 mmols) e DIPEA (4,60 mL, 26,4 mmols) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 60% de acetato de etila em petróleo (40 - 60°C) a 100% de acetato de etila) para produzir o composto do título como um sólido bege.

MS: 280,06 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,63 minutos.

F Metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

15 Uma solução de metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,29 g, 1,04 mmol) e 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (0,238 g, 1,04 mmol) em DMF (7,5 mL) foi tratada com carbonato de potássio (0,216 g, 1,56 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A DMF foi removida em vácuo e o resíduo
20 foi triturado com água (aproximadamente 5 mL). O sólido formado foi coletado por filtração, seco em vácuo a 50°C durante 2 horas e purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 60% de acetato de etila em petróleo (40 - 60°C) a 100% de acetato de etila) para produzir o composto do título como um sólido branco.

25 MS: 428,16 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

30 G Metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-

carboxílico (0,09 g, 0,21 mmol) e piperazina (0,09 g, 1,05 mmol) em DMA (4 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Smith Synthesiser), a 160°C durante 10 minutos. Mais piperazina (0,09 g, 1,05 mmol) foi adicionada e a mistura reacional foi tratada como antes durante 45 minutos. O DMA foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto do título como um óleo ambarino.

MS: 478,14 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,30 minutos.

Exemplo G2

Metil éster de ácido 3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 7.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo G1 utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de brometo de metil-propargila.

MS: 494,18 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,84 minutos.

Exemplo H1

Metil éster de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 8.

Uma solução de metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,19 g, 0,456 mmol), preparada pelos métodos descritos no Exemplo G1 e *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico (0,273 g, 1,37 mmol) em DMA (6,5 mL), foi aquecida a 130°C durante 18 horas. Mais *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico (0,273 g, 1,37 mmol) foi

adicionado e a mistura reacional continuou agitando a 130°C durante 4 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com água (aproximadamente 10 mL). O sólido obtido foi coletado por filtração, seco e purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 50% de acetato de etila em petróleo (40-60°C)) para proporcionar metil éster de ácido 6-
 5 ((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico como uma espuma castanha. Isto foi dissolvido em DCM (5 mL) e tratado com TFA (5 mL), em temperatura ambiente durante 1 hora. Os solventes
 10 foram concentrados em vácuo e azeotropados com tolueno com agitação. O resíduo foi passado ao longo de um cartucho de SCX-2 de 5 g, eluindo com MeOH seguido por amônia a 2M em solução de MeOH. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 3% de MeOH em DCM), seguido por HPLC de fase reversa, vasocriticamente em 30% de acetonitrila
 15 (0,1% de TFA)/água (0,1% de TFA). Foi passado ao longo de um cartucho de SCX-2 de 5 g, eluindo com MeOH seguido por amônia a 2M em solução de MeOH para proporcionar o composto do título como uma espuma creme.

MS: 492,18 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,84 minutos.

Exemplo H2

Metil éster de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-
 25 carboxílico

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 8.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo H1 utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de brometo de metil-propargila.

30 MS: 508,15 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,

fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,20 minutos.

Exemplo I1

5-But-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-piperazin-1-il-3,5-di-hidro-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

5 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 9.

A Metil éster de ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

10 Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (10 g, 20,4 mmols), preparada pelos métodos descritos no Exemplo G1 e 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butila (19,04 g, 102 mmols) em DMA (50 mL), foi aquecida a 130°C durante 18 horas, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com di-
15 til éter para remover 1-piperazinacarboxilato de *terc*-butila em excesso. O licor mãe foi diluído com DCM (300 mL) e lavado com 20% de ácido acético aquoso em v/v (200 mL) e salmoura (400 mL), seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel *rápida* (eluente: 60% de acetato de etila em petróleo (40-60°C) a 100% de
20 acetato de etila) para proporcionar o composto do título como um óleo ambarino.

MS: 638,26 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,10 minutos.

B Metil éster de ácido 4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

30 Uma solução de metil éster de ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (6,35 g, 9,95 mmols) em DCM (50 mL) foi tratada com TFA (50 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e azeotropada com to-

lueno para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 278,19 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 0,31/0,49 minuto.

C *terc*-Butil éster de ácido 4-(4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperazina-1-carboxílico

Ácido polifosfórico quente (móvel) (50 g) foi adicionado a metil éster de ácido 4-oxo-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,76 g, 9,95 mmols) e a mistura reacional foi aquecida a 180°C durante 2 horas. A mistura reacional foi dissolvida em água (50 mL), resfriada em um banho de gelo e o pH foi ajustado a aproximadamente 8, pela adição de KOH aquoso a 18M (aproximadamente 45 mL). Dioxano (100 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi tratada com dicarbonato de di-*terc*-butila (4,34 g, 20 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante 45 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo aquoso foi extraído com acetato de etila (4 x 150 mL), DCM (2 x 100 mL) e 10% de MeOH em acetato de etila (200 mL). O sólido formado na interface do solvente foi filtrado e lavado com 15% de MeOH em DCM. O extrato orgânico foi concentrado em vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter/DCM (50 mL/10 mL) para proporcionar o composto do título como um sólido castanho.

MS: 320,29 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,13 minutos.

D *terc*-Butil éster de ácido 4-{3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il}-piperazina-1-carboxílico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido 4-(4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperazina-1-carboxílico (0,5 g, 1,57 mmol) e DMF (10 mL) foi tratada com carbonato de potássio (0,325 g, 2,34 mmols) seguida por 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (0,394 g, 1,72 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 50°C durante 1 hora. A mistura reacional foi

diluída com DMF (15 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 72 horas. Mais 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (0,075 g, 0,3 mmol) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A DMF foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter para proporcionar um sólido pastoso. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 1% de MeOH em DCM), para proporcionar o composto do título como um sólido castanho.

MS: 468,19 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,16 minutos.

E *terc*-Butil éster de ácido 4-{5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il}-piperazina-1-carboxílico

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-{3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il}-piperazina-1-carboxílico (0,32 g, 0,685 mmol) e brometo de metil propargila (0,068 mL, 0,753 mmol) em DMF (40 mL) foi tratada com carbonato de potássio (0,118 g, 0,856 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 74 horas. Mais brometo de metil propargila (0,019 mL, 0,21 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 35°C durante 18 horas. Mais carbonato de potássio (0,045 g, 0,326 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 60°C durante 3 horas. A mistura reacional foi filtrada e concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 100% de DCM a 2% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como uma espuma castanha.

MS: 520,35 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,80 minutos.

F 5-But-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-6-piperazin-1-il-3,5-di-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-{5-but-2-inil-3-[2-(3-

metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperazina-1-carboxílico (0,135 g, 0,259 mmol) em DCM (5 mL) foi tratada com TFA (5 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi azeotropado com tolueno. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (cartucho de SCX-2, eluindo com MeOH e amônia a 2M em solução de MeOH antes de ser purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 4% de MeOH em DCM a 6% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como uma espuma castanha.

MS: 420,29 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,05 minutos.

Exemplo J1

Amida de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico.

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 10.

A Metil éster de ácido 6-((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,95 g, 3,21 mmols), preparada pelos métodos descritos no Exemplo G1, utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina e *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico (1,79 g, 9,63 mmols) em DMA (20 mL) foi aquecida a 130°C durante 114 horas. O DMA foi concentrado em vácuo e o resíduo foi tratado com DCM (300 mL) e lavado com 20% de ácido acético aquoso em v/v (200 mL) e salmoura (400 mL), seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: DCM a 2% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como um sólido castanho.

MS: 460,14 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,16 minutos.

B Metil éster de ácido 6-((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 6-((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,62 g, 1,35 mmol) e 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (0,34 g, 1,48 mmol) em DMF (20 mL) foi tratada com carbonato de potássio (0,28 g, 2,02 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante 18 horas sob argônio. A DMF foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 1% de MeOH em DCM a 5% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como uma espuma castanha.

MS: 608,34 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,11 minutos.

C Ácido 6-((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 6-((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,525 g, 0,863 mmol) em 1,4-dioxano (19,5 mL) foi tratada com hidróxido de lítio aquoso a 0,5M (6,83 mL) e foi agitada a 60°C durante 2 horas e 45 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo até 20% do volume original e isto foi tratado com cloreto de amônio aquoso saturado (5 mL) para produzir um precipitado sólido que foi coletado por filtração, lavado com água (20 mL) e seco em vácuo a 60°C para proporcionar o composto do título como um sólido de cor de palha.

MS: 594,36 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,14 minutos.

5 D *terc*-Butil éster de ácido {(R)-1-[7-carbamoil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico

Uma solução de ácido 6-((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-
10 hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,09 g, 0,152 mmol) e cloreto de amônio (0,0165 g, 0,304 mmol) em DMF (5 mL) foi tratada com HATU (0,064 g, 0,167 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A DMF foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre DCM (15 mL) e bicarbonato de sódio saturado aquoso (10 mL). O extrato orgânico foi lavado
15 com salmoura (10 mL), seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 0,5% de MeOH em DCM a 1% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como uma espuma bege.

MS: 593,38 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,05 minutos.

E Amida de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-
25 carboxílico

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido {(R)-1-[7-carbamoil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico (0,03 g, 0,05 mmol) em DCM (2 mL) foi tratada com TFA (2 mL) e agitada em temperatura ambiente
30 durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi azeotropado com tolueno para remover TFA em excesso. A mistura reacional bruta foi carregada sobre um cartucho SCX-2 de 2g, lavada com MeOH,

e em seguida composto foi eluído com uma solução de amônia a 2M em MeOH. Isto foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluente: 5% de MeOH em DCM a 10% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como uma espuma creme.

5 MS: 493,25 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,32 minutos.

Exemplo J2

10 Metilamida de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 10.

15 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo J1 utilizando-se cloridrato de metilamina em vez de cloreto de amônio.

MS: 507,6 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,49 minutos.

Exemplo J3

Dimetilamida de ácido 6-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 10.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo J1 utilizando-se cloridrato de dimetilamina em vez de cloreto de amônio.

MS: 521 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,82 minutos.

Exemplo J4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-N,N-dimetil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 10.

5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo J1 utilizando-se 1-bromo-but-2-ina, *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido (R)-piperidin-3-il-carbâmico e cloridrato de dimetilamina em vez de cloreto de amônio.

MS: 505 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,30 minutos.

Exemplo K1

15 6-((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-3,5-di-hidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 11.

Uma solução de ácido 6-((R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,065 g, 0,110 mmol), prepa-
20 rada pelos métodos descritos no Exemplo J1 em DCM (2 mL), foi tratada com TFA (2 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e azeotropada com tolueno remover TFA em excesso. Isto foi deixado repousar em
25 temperatura ambiente durante 10 dias para permitir a decarboxilação ocorrer. O material bruto foi purificado por HPLC de fase reversa, eluindo em um gradiente de 30% de CH₃CN + 0,1% de TFA/H₂O + 0,1% de TFA a 35% de CH₃CN + 0,1% de TFA/H₂O + 0,1% de TFA durante 20 minutos para proporcionar o composto do título como um creme sólido.

MS: 450,28 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,96 minutos.

Exemplo L1

Dicloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 12.

- 5 A *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

6-Bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,25g) e *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico (1,0 g) foram dissolvidos em DMA (2,5 ml) com aquecimento e a solução foi aquecida em um frascote de micro-ondas a 160°C durante 1 hora. A solução foi concentrada e o resíduo dividido entre acetato de etila e água, a fase aquosa foi ajustada em pH ~6 adicionando-se ácido clorídrico aquoso (1N) diluído. A camada de acetato de etila foi separada e concentrada para produzir um resíduo vermelho-escuro que foi purificado por cromatografia rápida em sílica utilizando-se MeOH/DCM (5:95) como eluente para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 359 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,53 minutos.

B *terc*-Butil éster de ácido ((S)-1-{7-ciano-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il}-carbâmico.

2-Bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (56 mg, 2,5 mmols) em dimetilformamida (2 mL) foi adicionada a uma mistura agitada de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (80 mg, 2,2 mmols) e carbonato de potássio (92 mg, 6,7 mmols) em DMF (2 mL). A reação foi concentrada e o resíduo purificado por HPLC preparativa, utilizando-se uma fase móvel de CH₃CN/H₂O/TFA em uma coluna C18 Genesis. As frações recuperadas foram ajustadas em pH ~7 pela adição de bicarbonato de sódio, parcialmente concentrado para remover a maior parte da acetonitrila e o produto foi extraído em acetato de etila. A solução de acetato de etila foi lavada com um pouco de água, con-

centrada até a secura e também seca a 60°C em vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 507 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,31 minutos.

C terc-Butil éster de ácido ((S)-1-{7-ciano-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-piridin-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il}-piperidin-3-il)-carbâmico.

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido ((S)-1-{7-ciano-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il}-piperidin-3-il)-carbâmico (50 mg, 0,1 mmol), iodeto de potássio (49 mg, 0,2 mmol), cloridrato de 2-(clorometil)piridina (32 mg, 0,2 mmol) e diisopropiletilamina (140 µL, 0,8 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada a 80°C durante 7 horas. A mistura reacional foi concentrada, dividida entre acetato de etila e água e bicarbonato de sódio foi adicionado para ajustar a fase aquosa em pH ~7. A camada de acetato de etila foi separada, concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica utilizando-se MeOH/DCM (2:98) em seguida também purificada por cromatografia rápida em sílica utilizando-se acetato de etila/n-heptano (3:1) como eluente para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 598 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,68 minutos.

D Dicloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(piridin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

terc-Butil éster de ácido ((S)-1-{7-ciano-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-piridin-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il}-piperidin-3-il)-carbâmico (24 mg) foi dissolvido em uma mistura de TFA (1 ml) em DCM (1 ml) e deixado repousar 1 hora em temperatura ambiente. A

reação foi concentrada, redissolvida em DCM e concentrada novamente. O resíduo foi dissolvido em ácido clorídrico aquoso a 1N (0,5 mL) e liofilizado para gerar o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 498 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,37 minutos.

Exemplo M1

10 Dicloridrato de 3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

A 2-(Benzilamino-metileno)-malononitrila

15 Benzilamina (39,4 ml, 0,361 mol) foi adicionada a uma suspensão de etoximetilenomalononitrila (40 g, 0,3274 mol) em etanol (200 ml) produzindo uma exotermia a 50°C. A mistura foi em seguida aquecida em refluxo durante 2 horas. Depois de resfriar em um banho de gelo durante 1 hora, os sólidos foram coletados, lavados com etanol resfriado (50 mL), dietil éter (2 x 80 ml) e sugado até a secura. O sólido foi seco finalmente em vácuo a 44°C para proporcionar o composto do título.

20 MS: 182 [M-H]⁻

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,87 minutos.

B Etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

25 Bromoacetato de etila (26 ml, 0,235 mol) foi adicionado a uma suspensão de 2-(benzilamino-metileno)-malononitrila (34,1 g, 0,186 mol) e carbonato de potássio (51,4 g, 0,372 mol) em DMF (620 ml) e a mistura foi agitada e aquecida a 90°C durante 1,5 hora. Enquanto isso uma solução de 1 molar de etóxido de sódio em etanol foi preparada a partir da reação de
30 metal de sódio recentemente cortada (5,75 g, 0,25 mol) e etanol (250 ml). A mistura reacional agitada foi permitida resfriar a 40°C e a solução de metóxido de sódio em etanol foi adicionada gota a gota durante 20 minutos com

agitação sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi reaquecida a 90°C durante 1 hora, em seguida permitida resfriar e deixada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura agitada foi acidificada em pH = 6 pela adição gota a gota de ácido acético glacial (30 ml) e depois de agitar durante 1 hora a mistura foi evaporada a 45°C em vácuo para remover os solventes para deixar um volume final de ~100ml. O resíduo foi diluído com água gelada (1000 ml) e agitado durante 1 hora em temperatura ambiente. O precipitado foi coletado, lavado com água (2 x 100 ml) e sugado até a secura deixando um sólido rosa. A secagem final em vácuo a 45°C produziu o composto do título.

MS: 270 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

15 C 5-Benzil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Metóxido de sódio (67 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente a uma suspensão agitada de etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (9,8 g, 38,39 mmols) em formamida (60 mL). Quando a adição foi concluída, a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura foi resfriada e vertida sobre água gelada contendo ácido clorídrico concentrado (35 ml). O precipitado foi coletado, lavado completamente com água e seco para proporcionar o composto do título como um sólido marrom.

MS: 251 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,60 minutos.

D 5-Benzil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Uma mistura de 5-benzil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila (200 mg, 0,8 mmol) e N-clorossuccinimida (320 mg, 2,4 mmols) em DMF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi vertida em água e os sólidos coletados e secos para

proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

E 5-benzil-6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 5-benzil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (300 mg, 1,05 mmol) e carbonato de potássio (580 mg, 4,2 mmols) em DMF (5 mL) foi tratada com uma suspensão de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina (350 mg, 1,16 mmol) em DMF (10 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila; a camada orgânica foi lavada duas vezes com água e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica, utilizando-se MeOH/DCM (2:98) como eluente para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 426 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,81 minutos.

F Dicloridrato de 3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5-Benzil-6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,14 g, 0,33 mmol) e piperazina (0,14 g, 1,64 mmol) foram dissolvidas em DMA (3 ml) e aquecidas (micro-onda) a 160°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água e em seguida concentrada até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica; utilizando-se um eluição de gradiente MeOH/DCM (2:98) a MeOH/DCM (10:90). O produto recuperado foi dissolvido em um pouco de MeOH e a solução acidificada pela adição de cloreto de hidrogênio em MeOH (1,25M). A concentração proporcionou o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 476 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clípeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,78 minutos.

Exemplo M2

5 Dicloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

A 2-(Benzilamino-metileno)-malononitrila

10 Benzilamina (39,4 ml, 0,361 mol) foi adicionada a uma suspensão de etoximetilenomalononitrila (40 g, 0,3274 mol) em etanol (200 ml) produzindo uma exotermia a 50°C. A mistura foi em seguida aquecida em refluxo durante 2 horas. Depois de resfriar em um banho de gelo durante 1 hora, os sólidos foram coletados, lavados com etanol resfriado (50 mL), dietil éter (2 x 80 ml) e sugados até a secura. O sólido foi finalmente seco em vácuo a 44°C para proporcionar o composto do título.

15 MS: 182 [M-H]-

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,87 minutos.

B Etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

20 Bromoacetato de etila (26 ml, 0,235 mol) foi adicionado a uma suspensão de 2-(benzilamino-metileno)-malononitrila (34,1 g, 0,186 mol) e carbonato de potássio (51,4 g, 0,372 mol) em DMF (620 ml) e a mistura foi agitada e aquecida a 90°C durante 1,5 hora. Enquanto isso uma solução de etóxido de sódio a 1 molar em etanol foi preparada a partir da reação de me-
25 tal de sódio recentemente cortado (5,75 g, 0,25 mol) e etanol (250 ml). A mistura reacional agitada foi permitida resfriar a 40°C e a solução de metóxido de sódio em etanol foi adicionada gota a gota durante 20 minutos com agitação sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi reaquecida a 90°C durante 1 hora, em seguida permitida resfriar e deixada em tem-
30 peratura ambiente durante a noite. A mistura agitada foi acidificada em pH = 6 pela adição gota a gota de ácido acético glacial (30 ml) e, depois de agitar durante 1 hora, a mistura foi evaporada a 45°C em vácuo para remover os

solventes para deixar um volume final de aproximadamente 100 ml. O resíduo foi diluído com água gelada (1000 ml) e agitado durante 1 hora em temperatura ambiente. O precipitado foi coletado, lavado com água (2 x 100 ml) e sugado até a secura deixando um sólido rosa. A secagem final em vácuo a 45°C produziu o composto do título.

MS: 270 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

10 C 5-benzil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Metóxido de sódio (67 mL de 25% em peso de uma solução em MeOH) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente a uma suspensão agitada de etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (9,8 g, 38,39 mmols) em formamida (60 mL). Quando a adição foi concluída, a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura foi resfriada e vertida sobre água gelada contendo ácido clorídrico concentrado (35 ml). O precipitado foi coletado, lavado completamente com água e seco para proporcionar o composto do título como um sólido marrom.

MS: 251 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,60 minutos.

D 5-benzil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Uma mistura de 5-benzil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila (200 mg, 0,8 mmol) e N-clorossuccinimida (320 mg, 2,4 mmols) em DMF (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi vertida em água e os sólidos coletados e secos para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

30 E 5-benzil-6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 5-benzil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (300 mg, 1,05 mmol) e carbonato de

potássio (580 mg, 4,2 mmols) em DMF (5 mL) foi tratada com uma suspensão de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina (350 mg, 1,16 mmol) em DMF (10 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila; a camada orgânica foi lavada duas vezes com água e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica, utilizando-se MeOH/DCM (2:98) como eluente para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 426 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,81 minutos.

F Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5-Benzil-6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,14 g, 0,33 mmol) e [1,4]diazepano (0,16 g, 1,64 mmol) foram dissolvidos em DMA (3 ml) e aquecidos por irradiação de micro-ondas a 160°C durante 90 minutos. A mistura reacional foi concentrada e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água e em seguida concentrada até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (sílica; utilizando-se uma eluição de gradiente de MeOH/DCM (2:98) a (10:90)). O produto recuperado foi dissolvido em um pouco de MeOH e a solução acidificada pela adição de cloreto de hidrogênio a 1,25M em excesso em MeOH. Evaporação até a secura proporcionou o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 490 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,87 minutos.

Exemplo M3

6-((S)-Aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(quinolin-6-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo M1 utilizando-se cloridrato de 6-(clorometil)-quinolina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de piperazina. A remoção do grupo Boc foi como descrita no Exemplo J1.

MS: 490 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,47 minutos.

Exemplo M4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo M1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de piperazina. A remoção do grupo Boc foi como descrita no Exemplo J1.

MS: 490 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,07 minutos.

Exemplo M5

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo M1, etapas A e C, utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de piperazina. A remoção do grupo de proteção de *terc*-butiloxicarbonila foi como descrita no Exemplo L1.

MS: 349 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,15 minutos.

Exemplo M6

5 Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-3-metil-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo M2 utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

10 MS: 363 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,24 minutos.

Exemplo M7

15 Cloridrato de 3-metil-4-oxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-4,5-di-hidro-3H-pirrolo [3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo M1 utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 349 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,00 minutos.

25 Exemplo M8

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 13.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo M1 utilizando-se 1,1,1-trifluor-2-iodo-etano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de piperazina. O grupo de proteção de Boc

foi removido e sal de cloridrato formou-se pelo método descrito no Exemplo N26.

MS: 431 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,70 minutos.

Exemplo N1

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(quinolin-8-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

10 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

A terc-Butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo [3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

15 5-Benzil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (1,046 g, 3,67 mmols) e 3S-(boc-amino)piperidina (2,2 g, 11,0 mmols) em DMA (10 mL) foram aquecidas a 160°C durante 1,5 hora. A mistura reacional bruta foi dividida entre DCM (2 x 50 mL) e água (100 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 mL) e secos (Na₂SO₄). Depois de concentrar em vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com DCM/MeOH (49/1) a (4/1)). O produto foi triturado com água e seco durante a noite em vácuo a 50°C para proporcionar o composto do título.

20

MS: 449 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,28 minutos.

B Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(quinolin-8-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (75 mg, 0,167 mmol), carbonato de potássio (60 mg, 0,434 mmol) e 8-(bromometil)-isoquinolina (39 mg, 0,176 mmol) em DMF foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi

tratado com uma mistura de DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL) durante 1,5 hora. A mistura reacional foi carregada em um cartucho de SCX-2 e lavada com DCM e MeOH antes de eluir com uma solução de amônia a 2 Molar em MeOH. O produto bruto foi purificado finalmente por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com DCM/MeOH (50/1) a (20/1)). O produto foi convertido para o sal de cloridrato por tratamento com ácido clorídrico aquoso a 1M em excesso (10 equivalentes) em MeOH (1,5 mL) e liofilizado para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 490 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,22 minutos.

Exemplo N2

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-3-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado adaptando o procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 5-clorometil-3-fenil-isoxazol em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 506 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,45 minutos.

Exemplo N3

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(2-(fenilóxi)etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se (2-cloroetóxi)-benzeno em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 469 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,30 minutos.

Exemplo N4

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 4-clorometil-2-metil-tiazol em vez de 8-(bromo-
10 metil)-isoquinolina e aquecimento a 50°C durante 3 horas na presença de 1 equivalente de iodeto de potássio.

MS: 460 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,28 minutos.

15 Exemplo N5

Dicloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 4-(2-cloro-etil)-morfolina em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina e aquecimento a 50°C durante 21 horas na presença de 1 equivalente de iodeto de potássio.

MS: 462 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,25 minutos.

Exemplo N6

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-
30 carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito

no Exemplo N1 utilizando-se 2-bromometil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina e aquecimento a 50°C durante 3 horas na presença de 1 equivalente de iodeto de potássio.

MS: 497 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,50 minutos.

Exemplo N7

10 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((2-cianofenil)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-(bromometil)-benzonitrila em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

15 MS: 464 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,80 minutos.

Exemplo N8

20 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-clorometil-5-metil-[1,3,4]oxadiazol em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina e foi isolado como a base livre.

25 MS: 445 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,41 minutos.

Exemplo N9

30 N-(2-(6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-7-ciano-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)etil)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se N-(2-bromo-etil)-benzenossulfonamida em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina e foi isolado como a base livre.

5 MS: 532 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,37 minutos.

Exemplo N10

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 4-(2-cloro-etil)-3,5-dimetil-isoxazol em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina e aquecimento a 50°C durante 3 horas na presença de 1 equivalente de iodeto de potássio. O produto foi isolado como a base livre.

MS: 472 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,45 minutos.

Exemplo N11

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-clorometil-benzo-oxazol em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina e o produto foi isolado como a base livre.

MS: 480 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,87 minutos.

Exemplo N12

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

5 O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se iodometano em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 363 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,55 minutos.

Exemplo N13

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(piridin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

15 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se cloridrato de 2-(clorometil)-piridina em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 440 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,78 minutos.

Exemplo N14

25 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(piridin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se cloridrato de 3-(clorometil)-piridina em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

30 MS: 440 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,

fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,85 minutos.

Exemplo N15

Cloridrato de 2-(6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-ciano-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)-N,N-DMA

5 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 434 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,50 minutos.

Exemplo N16

15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1—utilizando-se 3-clorometil-5-fenil-[1,2,4]oxadiazol em vez de 20 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 507 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,34 minutos.

25 Exemplo N17

Cloridrato de 2-(6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-ciano-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)-N-fenilacetamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-cloro-N-fenil-acetamida em vez de 8-(bromo- 30 metil)-isoquinolina.

MS: 483 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,62 minutos.

Exemplo N18

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-cloro-1-morfolin-4-il-etanona em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 476 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,49 minutos.

15 Exemplo N19

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

20 O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 1-benzil-2-clorometil-1H-imidazol cloridrato em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 519 $[M+H]^+$

25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,12 minutos.

Exemplo N20

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(etilóxi)etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 1-bromo-2-etóxi-etano em vez de 8-

(bromometil)-isoquinolina.

MS: 421 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,22 minutos.

Exemplo N21

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 5-clorometil-2-trifluorometil-piridina em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 508 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,94 minutos.

Exemplo N22

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se cloridrato de 3-clorometil-imidazo[1,2-a]piridina em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 479 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,65 minutos.

Exemplo N23

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(tetra-hidrofuran-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito

no Exemplo N1 utilizando-se 2-bromometil-tetra-hidro-furano em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina e aquecimento a 75°C durante 18 horas.

MS: 433 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,24 minutos.

Exemplo N24

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-3-(2-feniletil)-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

10 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se (2-bromo-etil)-benzeno em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 453 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,34 minutos.

Exemplo N25

20 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-3-(3-fenilpropil)-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se (3-bromo-propil)-benzeno em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

25 MS: 467 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,72 minutos.

Exemplo N26

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-7-ciano-N,N-dimetil-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-3-carboxamida

Este composto foi preparado adaptando esquema 14.

Trietilamina (58 μ L, 0,416 mmol) e cloreto de N,N-dimetilcarbamoila (17 μ L, 0,185 mmol) foram adicionados a uma solução de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (75 mg, 0,167 mmol) em DMF (1,5 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com água. O sólido resultante foi filtrado, seco a 50°C e tratado com DCM (1 mL) e TFA (0,3 mL). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura reacional foi carregada em um cartucho de SCX-2 e lavada com DCM e MeOH antes de eluir com amônia a 2M em MeOH. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, 5% de MeOH/DCM como eluente) e as frações apropriadas evaporadas. O resíduo foi tratado com cloreto de hidrogênio a 1M em excesso em MeOH e evaporado para produzir o composto do título como um sólido branco.

MS: 420 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,57 minutos.

Exemplo N27

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 1-(2-cloro-etil)-1H-pirazol em vez de 8-(bromo-etil)-isoquinolina.

MS: 443 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,84 minutos.

Exemplo N28

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-bromoetanol em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

5 MS: 393 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,23 minutos.

Exemplo N29

10 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(ciclopropilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se bromometil-ciclopropano em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

15 MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,57 minutos.

20 Exemplo N30

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-((2E)-3-fenilprop-2-en-1-il)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se ((E)-3-bromo-propenil)-benzeno em vez de 8-(bromometil)-isoquinolina.

25 MS: 465 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,68 minutos.

30

Exemplo N31

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-ciclo-hexiletil)-4-oxo-5-(fenil-

etil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se (2-bromo-etil)-ciclo-hexano em vez de 8-(bromoetil)-isoquinolina.

MS: 459 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 8,43 minutos.

10 Exemplo N32

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

15 A *terc*-Butil éster de ácido {(S)-1-[5-benzil-7-ciano-3-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]ioxin-6-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico

Trifenilfosfina (52,4 mg, 0,20 mmol) seguida por azodicarboxilato de dietila (31 µL, 0,20 mmol) foram adicionados a uma solução de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (75 mg, 0,167 mmol) e (2,3-di-hidro-benzo[1,4] ioxin-6-il)-MeOH (27,7 mg, 0,167 mmol) em THF (2 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas em seguida aquecida a 45 °C durante 6 horas. O solvente foi removido sob uma corrente de nitrogênio a 30°C e o resíduo foi purificado parcialmente por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente utilizando-se DCM a 30% de acetato de etila em DCM) e finalmente purificado por HPLC de fase reversa (5% a 95% de MeCN em água + 0,1% de HCO₂H a 5 mL/minuto) para produzir o composto do título que foi diretamente empregado na próxima etapa.

30 B Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

terc-Butil éster de ácido {(S)-1-[5-benzil-7-ciano-3-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico da etapa A foi tratado com TFA/DCM (2 mL, 1:1) durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida purificada por cromatografia rápida (SCX-2, lavando com DCM, acetato de etila e MeOH e eluindo com amônia a 1M em MeOH). O resíduo resultante foi convertido para sal de cloridrato por tratamento com cloreto de hidrogênio a 1,25M em excesso em MeOH seguido por evaporação para produzir o composto do título como um sólido.

MS: 497 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,16 minutos.

Exemplo N33

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il) etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N32 utilizando-se (2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-MeOH em vez de (2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-MeOH.

MS: 457 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,12 minutos.

Exemplo N34

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N32 utilizando-se 2-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol em vez de (2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-MeOH.

MS: 474 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,20 minutos.

Exemplo N35

5 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-((1-metil-1H-benzimidazol-2-il)etil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-bromometil-1-metil-1H-benzoimidazol em vez
10 de 8-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 493 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,82 minutos.

15 Exemplo N36

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-4-oxo-5-(fenilmetil)-3-(quinazolin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 14.

O composto do título foi preparado pelo procedimento descrito no Exemplo N1 utilizando-se 2-(clorometil)-quinazolina em vez de 8-(bromo-
20 etil)-isoquinolina.

MS: 491 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,53 minutos.

Exemplo O1

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-N,N-dimetil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

A Metil éster de ácido 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de dimetil éster de ácido 3-amino-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (69,82 g, 352 mmols) e acetato de formamidina (73,3 g, 705 mmols) em 2-metoxietanol (250 mL) foi aquecida a 125°C, sob uma atmosfera de argônio, durante 6 horas. Durante o aquecimento, os reagentes dissolvem-se e dentro de alguns minutos, um precipitado se forma, o qual corresponde ao composto do título. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e MeOH (150 mL) foi adicionado. Depois de agitar durante mais alguns minutos, o precipitado foi recuperado por filtração a vácuo e foi lavado com MeOH (aproximadamente 50 mL). Isto foi seco em vácuo, a 120°C durante 48 horas para proporcionar o composto do título como um sólido cinzento claro.

MS: 194,15 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,54 minuto.

B Metil éster de ácido 4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

DMF anidro (750 mL) foi adicionada a NaH, dispersão a 60% em óleo mineral, (23,8 g, 596 mmols), seguida por metil éster de ácido 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (46,07 g, 239 mmols). A suspensão foi agitada a 50°C durante 1 hora, até que evolução de hidrogênio cessasse. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo e SEM-Cl (105,7 mL, 596 mmols) foi adicionado gota a gota durante 15 minutos. A solução resultante foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 2 horas. A DMF foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (aproximadamente 500 mL) e água (500 mL). A fase orgânica foi lavada com água (aproximadamente 3 x 500 mL) e concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo-laranja pálido. Isto foi triturado com petróleo (40-60°C) e o sólido branco fino foi filtrado e lavado com petróleo (40-60°C) para proporcionar o composto do título.

MS: 454,2 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de

CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,47 minutos.

C Metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

5 Uma solução de metil éster de ácido 4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (41,4 g, 91,3 mmols) em DMF (500 mL), foi tratada com N-clorossuccinimida (18,3 g, 137 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, sob uma atmosfera de argônio. O sólido foi coletado por filtração, lavado com
10 DMF (aproximadamente 50 mL) e em seguida dissolvido em DCM (300 mL), lavado com água (3 x 200 mL), salmoura (400 mL) e seco (Na₂SO₄) para proporcionar o composto do título como um pó branco.

MS: 488,17 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
15 CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,74 minutos.

D Metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

20 Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (5,0 g, 10,24 mmols) em THF (250 mL), foi tratada com TBAF (103 mL de uma solução a 2M em THF) e aquecida a 60°C durante 2 horas. O THF foi evaporado e o resíduo foi triturado com água e recristalizado a partir de Me-OH para produzir o composto do título.

25 MS: 358 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,21 minutos.

E Metil éster de ácido 6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(2-trimeilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

30 Uma mistura de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (3,5 g,

9,8 mmols), 2-bromo-1-(3-metoxifenil)-etanona (2,47, 10,8 mmols) e carbonato de potássio (2,02 g, 14,6 mmols) em DMF (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com água. O sólido foi coletado e seco para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 506 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,94 minutos.

10 F Metil éster de ácido 6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (4,9 g, 9,7 mmols) em DCM (25 mL), foi tratada com TFA (25 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi cinzelado com tolueno para remover rastros de TFA por último. O resíduo foi triturado com bicarbonato de sódio saturado (25 mL), filtrado e seco em vácuo (18 horas, 75 °C) para proporcionar o composto do título como um creme sólido.

20 MS: 376 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,78 minutos.

25 G Metil éster de ácido 5-benzil-6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Di-isopropiletilamina (0,82 mL, 4,70 mmols) e brometo de benzila (0,31 mL, 2,61 mmols) foram adicionados a uma suspensão de metil éster de ácido 6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,8 g, 2,13 mmols) em DMF (3 mL) e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido resultante foi coletado, lavado com água e seco para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 466 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,60 minutos.

5 H Metil éster de ácido 5-benzil-6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de metil éster de ácido 5-benzil-6-cloro-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,9 g, 1,93 mmol) e (S)-3-N-boc-aminopiperidina (1,35 g, 6,74 mmois) em DMA (18 mL) foi agitada a 130°C durante 89 horas. O DMA foi evaporado e o resíduo foi dividido entre DCM e 20% de ácido acético em v/v. A fase orgânica foi lavada com água, bicarbonato de sódio (aq., sat.) e salmoura e seca (MgSO₄) e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, 2% de MeOH/DCM como eluente) para produzir o composto do título como uma goma.

MS: 630 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,96 minutos.

20 I Ácido 5-benzil-6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 5-benzil-6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (1,3 g, 2,06 mmols) em dioxano (45 mL) foi tratada com hidróxido de lítio aquoso (13 mL de solução a 0,5M) e a mistura resultante agitada a 55°C durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada por evaporação e tratada com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e evaporada até a secura para produzir o composto do título.

MS: 614[M-H]⁻

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,98 minutos.

5 J Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-N,N-dimetil-3-(2-(3-(metilóxi) fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Uma solução de ácido 5-benzil-6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo [3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (277 mg, 0,45 mmol), HATU (184 mg, 0,48
10 mmol) e di-isopropiletilamina em DMF (17 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Uma solução de dimetilamina (260 μ L de uma solução a 2 molar em THF) foi adicionada e a agitação foi continuada durante 1 hora. A DMF foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, 2% de MeOH/DCM como eluente). As frações apropriadas
15 foram combinadas e dissolvidas em DCM (4 mL) e tratadas com TFA (1 mL). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura reacional foi carregada em cartucho de SCX-2 e lavada com DCM e MeOH antes de eluir com uma solução de amônia a 2M em MeOH. A purificação final por cromatografia rápida (Sílica, 5% de MeOH/DCM como eluente) seguida por
20 tratamento com cloreto de hidrogênio em MeOH e evaporação, produziu o composto do título como um sólido branco.

MS: 543 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
25 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,11 minutos.

Exemplo O2

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O1 utilizando-se morfolina em vez de dimetilamina.

MS: 585 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,12 minutos.

5 Exemplo O3

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

10 Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O1 utilizando-se 1-bromo-but-2-ina em vez de brometo de benzila e utilizando-se morfolina em vez de dimetilamina.

MS: 547 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,45 minutos.

Exemplo O4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-N,N-dimetil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

20 carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O1 utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de brometo de benzila.

25 MS: 521 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,04 minutos.

Exemplo O5

30 Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

A Metil éster de ácido 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de dimetil éster de ácido 3-amino-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (69,82 g, 352 mmols) e acetato de formamidina (73,3 g, 705 mmols) em 2-metoxietanol (250 mL) foi aquecida a 125°C, sob uma atmosfera de argônio, durante 6 horas. Durante o aquecimento, os reagentes dissolvem-se e dentro de alguns minutos, um precipitado se forma, o qual corresponde ao composto do título. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e MeOH (150 mL) foi adicionado. Depois de agitar durante mais alguns minutos, o precipitado foi recuperado por filtração a vácuo e foi lavado com MeOH (aproximadamente 50 mL). Este foi seco em vácuo, a 120°C durante 48 horas para proporcionar o composto do título como um sólido cinzento claro.

MS: 194,15 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,54 minuto.

B Metil éster de ácido 4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

DMF anidra (750 mL) foi adicionada a hidreto de sódio (23,8 g, 596 mmol de uma dispersão a 60% em óleo mineral), seguido por metil éster de ácido 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (46,07 g, 239 mmols). A suspensão foi agitada a 50°C durante 1 hora, até que a evolução de hidrogênio cessasse. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo e (2-clorometóxi-etil)-trimetil-silano (105,7 mL, 596 mmols) foi adicionado gota a gota durante 15 minutos. A solução resultante foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 2 horas. A DMF foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (aproximadamente 500 mL) e água (500 mL). A fase orgânica foi lavada com água (aproximadamente 3 x 500 mL) e concentrada em vácuo para produzir um sólido amarelo-laranja pálido. Este foi triturado com petróleo (40-60°C) e o sólido branco fino foi filtrado e lavado com petróleo (40-60°C) para proporcionar o composto do

título.

MS: 454,2 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,47 minutos.

C Metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (41,4 g, 91,3 mmols) em DMF (500 mL), foi tratada com N-clorossuccinimida (18,3 g, 137 mmols) e agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, sob uma atmosfera de argônio. O sólido foi coletado por filtração, lavado com DMF (aproximadamente 50 mL) e em seguida dissolvido em DCM (300 mL), lavado com água (3 x 200 mL), salmoura (400 mL) e seco (Na₂SO₄) para proporcionar o composto do título como um pó branco.

MS: 488,17 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,74 minutos.

D Metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (5,0 g, 10,24 mmols) em THF (250 mL) foi tratada com fluoreto de tetrabutílamônio (103 mL de uma solução a 2M em THF) e aquecida a 60°C durante 2 horas. O THF foi evaporado e o resíduo foi triturado com água e recristalizado de MeOH para produzir o composto do título.

MS: 358 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,21 minutos.

E Metil éster de ácido 6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-

etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-5-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,61 g, 7,29 mmols), bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina (2,21 g, 7,29 mmols) e carbonato de potássio (2,02 g, 14,65 mmols) em DMF (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DCM e a solução lavada com água e salmoura e em seguida seca (MgSO₄). Evaporação do solvente proporcionou o composto do título como uma goma.

MS: 499/501 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,10 minutos.

F Metil éster de ácido 6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carboxílico (da etapa E) foi dissolvida em uma mistura de DCM (100 mL) e TFA (50 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 2% de MeOH em DCM a 5% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como um sólido castanho.

MS: 368/370 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,14 minutos.

G Metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Di-isopropiletilamina (625 µL, 3,58 mmols) e 1-bromo-but-2-ina (190 µL, 2,17 mmols) foram adicionadas a uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d] piri-

midina-7-carboxílico (660 mg, 1,79 mmol) em DMF (8 mL) e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A DMF foi evaporada e o resíduo foi triturado com água, em seguida seco em vácuo a 40°C para produzir o composto do título como um sólido castanho.

5 MS: 421 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,26 minutos.

10 H Metil éster de ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-5-but-2-inil)-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de metil éster de ácido 5-but-2-inil-6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (510 mg, 1,21 mmol) e *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepina-1-carboxílico (1,0 mL, 5,07 mmols) em DMA (3 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 160°C durante 75 minutos. Outra alíquota de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepina-1-carboxílico (200 µL) foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 30 minutos. O DMA foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em DCM e a solução foi lavada com água, 20% em v/v de ácido acético aquoso, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. Depois de secar (MgSO₄), a mistura foi evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 2% de MeOH em DCM como eluente) para produzir o composto do título.

25 MS: 585 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,80 minutos.

I Ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-5-but-2-inil)-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

30 Uma solução de metil éster de ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-5-but-2-inil)-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (650 mg, 1,11 mmol) em dioxano (35

mL) foi tratada com hidróxido de lítio aquoso (10 mL de solução a 0,5M) e a mistura resultante agitada a 60°C durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada por evaporação e tratada com NH₄Cl de cloreto de amônio aquoso saturado, em seguida extraída com acetato de etila. A fase orgânica
 5 foi seca (MgSO₄) e evaporada até a secura para produzir o composto do título como um óleo.

MS: 571 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,83 minutos.

J *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-dimetilcarbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma solução de ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-5-but-2-inil)-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (85 mg, 0,149 mmol), HATU (68 mg, 0,178 mmol) e di-isopropiletilamina (65 µL, 0,346 mmol) em DMF (3 mL) foi tratada com uma solução de dimetilamina (82 µL de uma solução a 2 molar em THF) e agitada durante 2 hora. A DMF foi evaporada e o resíduo foi dividido entre
 15 DCM e bicarbonato de sódio aquoso. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição sequencial com 80% de acetato de etila em pentano, DCM e 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto do título como uma espuma amarelo-pálida.

25 MS: 598 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,50 minutos.

K Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

30 Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-dimetilcarbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-

d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (55 mg, 0,092 mmol) em DCM (2 mL) é tratada com TFA (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi carregada em um cartucho de SCX-2 e o cartucho foi lavado com DCM e uma pequena quantidade de MeOH antes de eluir com amônia a 2M em MeOH. As frações apropriadas foram coletadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 10% de MeOH em DCM) para produzir a base livre do composto do título. A base livre foi dissolvida em MeOH e tratada com ácido clorídrico conc. (200 µL) e soprada até ficar seca para proporcionar o composto do título.

MS: 498 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,17 minutos.

15 Exemplo O6

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se piperidina em vez de dimetilamina.

MS: 538 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,94 minutos.

25 Exemplo O7

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se pirrolidina em vez de dimetilamina.

MS: 524 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,62 minutos.

Exemplo O8

5 Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-7-((4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se 4,4-difluor-piperidina em vez de dimetilamina.

10 MS: 574 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,33 minutos.

Exemplo O9

15 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

20 Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepina-1-carboxílico.

MS: 498 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,69 minutos.

Exemplo O10

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepina-1-carboxílico e

utilizando-se morfolina em vez de dimetilamina.

MS: 540 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,85 minutos.

Exemplo O11

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-5-(fenilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se brometo de benzila em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se *tert*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepina-1-carboxílico.

MS: 536 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,88 minutos.

Exemplo O12

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se brometo de benzila em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se *tert*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepina-1-carboxílico.

MS: 578 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,93 minutos.

Exemplo O13

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 15.

Este composto foi preparado analogamente como descrito no Exemplo O5 utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina e utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina e utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4] diazepina-1-carboxílico e utilizando-se morfolina em vez de dimetilamina.

MS: 563 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,26 minutos.

Exemplo P1

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 16.

Uma solução de metil éster de ácido 5-benzil-6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (Exemplo O1) (140 mg, 0,22 mmol) em dioxano (5 mL) foi tratada com hidróxido de lítio aquoso (1,4 mL de uma solução a 0,5M), aquecida a 60°C durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada, tratada com NH₄Cl (sat., aq.) e extraída em acetato de etila. Os extratos foram secos, evaporados e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de DCM (2 mL) e TFA (1 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi carregada em um cartucho de SCX-2, lavado com DCM e MeOH e o produto foi eluído com amônia a 2M em MeOH. Combinação das frações apropriadas proporcionaram o composto do título.

MS: 472 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,

fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,09 minutos.

Exemplo P2

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

5 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 16.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo P1 de metil éster de ácido 6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-3-[2-(3-metóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico.

10 MS: 434 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,49 minutos.

Exemplo P3

15 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 16.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo P1 de metil éster de ácido 6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-(3-metil-but-2-en-1-il)-3-[2-(3-metilóxi-fenil)-2-oxo-etil]-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico.

20 MS: 450 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,15 minutos

25

Exemplo P4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 16.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo P1 de metil éster de ácido 6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-5-but-2-inil-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-

pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico.

MS: 427 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,77 minutos

Exemplo P5

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-5-(fenilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 16.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo P1 de metil éster de ácido 5-benzil-6-((S)-3-*terc*-butoxicarbonil-amino-piperidin-1-il)-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico.

MS: 465 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,97 minutos.

Exemplo P6

5-But-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-3,5-di-hidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 16.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo P1 de ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-5-but-2-inil)-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico [Exemplo O5].

MS: 427 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,76 minutos.

Exemplo Q1

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-3-(quinazolin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

A Metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de metóxido de sódio (50,3 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH) foi adicionada em uma porção a uma solução de
 5 cloridrato de dietilaminomalonato (15,5 g, 73,2 mmols) em MeOH (140 mL).
 2-Etoximetileno-malononitrila (8,94 g, 73,2 mmols) foi adicionada durante 15
 minutos mantendo a temperatura abaixo de 45°C. A mistura foi aquecida em
 refluxo durante 4 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mis-
 10 tura foi neutralizada com ácido acético glacial (9 mL) e concentrada em vá-
 cuo até uma pasta grossa. Água foi adicionada com agitação e a suspensão
 resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 250 mL). Os extratos orgâni-
 cos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado aquoso
 (300 mL) e salmoura (300 mL), secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em
 15 vácuo para produzir um sólido laranja. O sólido foi triturado com dietil éter
 (50 mL) e coletado por filtração para produzir o composto do título como um
 sólido castanho.

MS: 166 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
 -CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-
 20 nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,74 minuto.

B 4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-
 2-carboxílico (6,0 g, 45,4 mmols) em formamida (48 mL) foi tratada com uma
 solução de metóxido de sódio (31,1 mL de uma solução a 25% em peso em
 25 MeOH). A solução resultante foi aquecida a 100°C durante 20 horas, resfria-
 da a 0°C e tratada com ácido clorídrico aquoso a 2M (80 mL). O sólido foi
 coletado por filtração e seco em forno em vácuo (1 mbar, 100°C) durante 2
 horas para produzir o composto do título como um sólido bege.

MS: 161 [M+H]⁺.

30 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
 CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-
 nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,22 minuto.

C 6-Bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila (4,1 g, 25,6 mmols) foi suspensa em DMF e N-bromossuccinimida (11,7 g, 64,0 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Outro equivalente de N-bromossuccinimida foi adicionado e a agitação foi continuada durante um adicional de 18 horas. Água (150 ml) foi adicionada e um sólido foi formado-se. O sólido foi coletado, lavado com água e seco sob vácuo a 60°C durante 2 horas para produzir o composto do título como um sólido laranja.

MS: 239 e 241 $[M+H]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,87 minuto.

D 6-Bromo-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila.

Uma solução de 6-bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (3,0 g, 12,55 mmols) em DMF (100 mL) foi tratada com di-isopropiletilamina (3,23 g, 25,1 mmols) e foi em seguida resfriada em um banho de gelo. O 1-bromo-3-metil-but-2-eno (1,87 g, 12,55 mmols) foi dissolvido em DMF (10 mL) e foi em seguida adicionado gota a gota durante 30 minutos, mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A mistura foi em seguida agitada em um banho de gelo durante 2 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida lavada várias vezes com água evaporada. O resíduo foi em seguida passado ao longo de uma coluna de sílica *rápida* eluindo com 2% de MeOH/DCM. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 307/309 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,00 minutos.

E terc-Butil éster de ácido {(S)-1-[7-ciano-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-

hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico

terc-Butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico (587 mg, 2,93 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 6-bromo-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (300 mg, 0,98 mmol) em metoxietanol (3 mL) e a mistura foi aquecida a 140°C durante 75 minutos no micro-ondas. A mistura foi em seguida aquecida de modo térmico durante a noite a 130°C. A mistura foi evaporada e o resíduo foi passado ao longo de uma coluna *rápida* eluindo com 5% de MeOH/DCM. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título como uma espuma.

MS: 427 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,36 minutos.

F *terc*-Butil éster de ácido {(S)-1-[7-ciano-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinazolin-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido {(S)-1-[7-ciano-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-3-il}-carbâmico (157 mg, 0,37 mmol), 2-(clorometil)-quinazolina (79 mg, 0,44 mmol) e carbonato de potássio (102 mg, 0,74 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e evaporada para produzir o composto do título.

MS: 569 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,92 minutos.

G 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-oxo-3-(quinazolin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

terc-Butil éster de ácido {(S)-1-[7-ciano-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-3-quinazolin-2-ilmetil-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-piperidin-

3-il)-carbâmico (88 mg, 0,155 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (2 mL) foi adicionado. A mistura foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dividido entre solução de bicarbonato de sódio saturada e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e evaporada. O resíduo foi passado ao longo de uma coluna de sílica rápida eluindo primeiro com 5% de e em seguida 10% de MeOH/DCM. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título como um óleo.

MS: 468 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,48 minutos

Exemplo Q2

15 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-4-oxo-3-(quinolin-4-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1 utilizando-se 1-bromo-but-2-ina em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se 4-(bromometil)-quinolina em vez de 2-(clorometil)-quinazolina.

MS: 452 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,12 minutos

Exemplo Q3

25 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1 utilizando-se 1-bromo-but-2-ina em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-(clorometil)-quinazolina.

MS: 452 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,41 minutos

5 Exemplo Q4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

10 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1, etapas UM, B e D, utilizando-se 1-bromo-but-2-ina em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno.

MS: 311 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,32 minutos

Exemplo Q5

Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((2-cianofenil)metil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1, utilizando-se 2-bromo-metil-benzonitrila em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se iodometano em vez de 2-(clorometil)-quinazolina. O cloridrato foi preparado por tratamento da base livre com cloreto de hidrogênio em MeOH e remoção de voláteis.

25 MS: 388 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,34 minutos

Exemplo Q6

30 Cloridrato de 6-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-5-((2-cianofenil)metil)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1, utilizando-se 2-bromo-metil-benzonitrila em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno e utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de 2-(clorometil)-quinazolina. O cloridrato foi preparado por tratamento da base livre com cloreto de hidrogênio em MeOH e remoção de voláteis.

MS: 515 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,96 minutos

Exemplo Q7

5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

A Metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma solução de metóxido de sódio (50,3 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH) foi adicionada em uma porção a uma solução de cloridrato de dietilaminomalonato (15,5 g, 73,2 mmols) em MeOH (140 mL). 2-Etoximetileno-malononitrila (8,94 g, 73,2 mmols) foi adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de 45°C. A mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com ácido acético glacial (9 mL) e concentrada em vácuo até uma pasta grossa. Água foi adicionada com agitação e a suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado aquoso (300 mL) e salmoura (300 mL), secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo para produzir um sólido laranja. O sólido foi triturado com dietil éter (50 mL) e coletado por filtração para produzir o composto do título como um sólido castanho.

MS: 166 [M+H]⁺.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de

$\text{CH}_3\text{CN} + 0,1\%$ de ácido fórmico/ $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,74 minuto.

B 4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila

Uma solução de metil éster de ácido 3-amino-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (6,0 g, 45,4 mmols) em formamida (48 mL) foi tratada com uma solução de metóxido de sódio (31,1 mL de uma solução a 25% em peso em MeOH). A solução resultante foi aquecida a 100°C durante 20 horas, resfriada a 0°C e tratada com ácido clorídrico aquoso a 2M (80 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco em forno em vácuo (1 mbar, 100°C) durante 2 horas para produzir o composto do título como um sólido bege.

MS: 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de $\text{CH}_3\text{CN} + 0,1\%$ de ácido fórmico/ $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,22 minuto.

C 6-Bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

4-Oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo(3,2-d)pirimidina-7-carbonitrila (4,1 g, 25,6 mmols) foi suspensa em DMF e N-bromossuccinimida (11,7 g, 64,0 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Outro-equivalente de N-bromossuccinimida foi adicionado e a agitação foi continuada durante um adicional de 18 horas. Água (150 ml) foi adicionada e um sólido foi formado. O sólido foi coletado, lavado com água e seco sob vácuo a 60°C durante 2 horas para produzir o composto do título como um sólido laranja.

MS: 239 e 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de $\text{CH}_3\text{CN} + 0,1\%$ de ácido fórmico/ $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 1,87 minuto.

D 6-Bromo-5-(but-2-inil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila.

Uma solução de 6-bromo-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (5,0 g, 21,0 mmols) em DMF (100 mL), foi tratada com uma solução de di-isopropiletilamina (4,02 mL, 23,0 mmols) e 1-bromo-

but-2-ina (1,89 g, 21,0 mmols) em DMF (10 mL) durante 35 minutos. A mistura foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre água e acetato de etila e um precipitado formou-se. O sólido foi coletado lavado com acetato de etila e seco para produzir o composto do título como um sólido castanho.

MS: 293 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,61 minutos.

10 E *tert*-Butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma mistura de *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (2,0 g, 3,44 mmols) e 6-bromo-5-(but-2-inil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (6,8 g, 17,23 mmols) em DMA (20 mL) foi aquecida sob irradiação de micro-ondas a 160°C durante 60 minutos. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com bicarbonato de sódio aquoso e salmoura. Depois de secar (MgSO₄), o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica; eluição sequencial com DCM, 30% de acetato de etila em DCM e acetato de etila). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas e o resíduo dissolvido em DCM. A solução foi lavada com 20% de ácido acético aquoso, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. Depois de secar (MgSO₄), o solvente foi evaporado para proporcionar o composto do título como uma espuma.

25 MS: 411 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,08 minutos.

30 F 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de *tert*-butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-ciano-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

(100 mg, 0,244 mmol), 2-clorometil-4-metil-quinazolina (52 mg, 0,270 mmol) e carbonato de potássio (67 mg, 0,485 mmol) em DMF (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi triturado com água para produzir um sólido de cor creme. O sólido foi dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (1 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi carregada em um cartucho de SCX-2 e lavada com DCM e uma quantidade pequena de MeOH antes de eluir com de amônia a 2M em MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM em 10% de MeOH em DCM) para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 467 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,46 minutos

Exemplo Q8

4-((5-but-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il)metil)-quinolina-3-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q7, utilizando-se 4-(clorometil)-quinolina-3-carbonitrila em vez de 2-clorometil-4-metil-quinazolina.

MS: 477 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,25 minutos.

Exemplo Q9

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-3-((3-cianopiridin-2-il)metil)-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q7, utilizando-se 2-(clorometil)-nicotinonitrila em vez de 2-

clorometil-4-metil-quinazolina. O cloridrato foi preparado por tratamento da base livre com cloreto de hidrogênio em MeOH e remoção de voláteis.

MS: 427 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,49 minutos.

Exemplo Q10

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxo-3-(quinoxalin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

10 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q7, utilizando-se 2-(clorometil)-quinoxalina em vez de 2-clorometil-4-metil-quinazolina. O cloridrato foi preparado por tratamento da base livre com cloreto de hidrogênio em MeOH e remoção de voláteis.

15 MS: 453 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,97 minutos.

20 Exemplo Q11

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-((4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

25 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q7, utilizando-se 2-clorometil-4-metil-quinazolina-3-óxido em vez de 2-clorometil-4-metil-quinazolina. O cloridrato foi preparado por tratamento da base livre com cloreto de hidrogênio em MeOH e remoção de voláteis.

MS: 483 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,46 minutos.

Exemplo Q12

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((2-oxidoisoquinolin-1-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

- 5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1 utilizando-se 1-(bromometil)-isoquinolina-2-óxido em vez de 2-(clorometil)-quinazolina.

MS: 484 [M+H]⁺

- 10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,87 minutos

Exemplo Q13

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

- 15 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1 utilizando-se 2-(clorometil)-4-metil-quinazolina em vez de 2-(clorometil)-quinazolina.

MS: 483 [M+H]⁺

- 20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,43 minutos

Exemplo Q14

- 25 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 17.

- 30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo Q1 utilizando-se 2-(clorometil)-4-metil-quinazolina-3-óxido em vez de 2-(clorometil)-quinazolina.

MS: 499 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,74 minutos

Exemplo R1

5 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 18.

A 5-benzil-6-bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

10 Uma solução agitada de 5-benzil-6-bromo-2,4-dioxo-1-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (830 mg, 2,31 mmols) em DMF (30 mL) foi tratada com iodometano (328 mg, 2,31 mmols) e carbonato de potássio (638 mg, 4,62 mmols) e a agitação foi continuada durante 18 horas em temperatura ambiente. O solvente foi em seguida re-
15 movido em vácuo e o resíduo foi triturado (água) para produzir um sólido esbranquiçado. O sólido foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 5% de acetato de etila em DCM) para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

B *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-7-ciano-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

20 Uma mistura de 5-benzil-6-bromo-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (410 mg, 1,10 mmol) e *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico (660 mg, 3,30 mmols) em DMA (10 mL) foi aquecida a 160°C no micro-ondas para 40 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia
25 rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 7,5% de acetato de etila em DCM). Combinação das frações apropriadas e remoção de voláteis produziu o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 493 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,85 minutos.

C *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-

hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-7-ciano-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (200 mg, 0,41 mmol) 10% de paládio em carvão (200mg) e formiato de amônio (130 mg, 2,03 mmols) em etanol (20 mL) foi agitada a 70 °C durante 60 minutos. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada através de um almofada de terra diatomácea, a almofada foi lavada com MeOH e DCM. O filtrado combinado e as lavagens foram concentradas em vácuo para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,99 minutos.

D *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(5-but-2-inil-7-ciano-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Di-isopropiletilamina (31 µL, 0,179 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(7-ciano-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (36 mg, 0,0894 mmol) e 1-bromo-but-2-ina (7,8 µL, 0,0894 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi em seguida agitada durante 18 horas aquecida a 50°C durante 24 horas e 70°C durante um adicional de 24 horas. Uma quantidade adicional de 1-bromo-but-2-ina (7,8 µL, 0,0894 mmol) e di-isopropiletilamina (62µL, 0,358 mmol) foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 2 horas adicionais. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 10% de acetato de etila em DCM) para produzir o composto do título como uma goma.

MS: 455 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,60 minutos.

E 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-

tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(5-but-2-inil-7-ciano-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (12,6, 0,028 mmol), TFA (1 mL) e DCM (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi purificada por cromatografia rápida (SCX-2, lavando com MeOH e em seguida eluindo com amônia a 2M em MeOH/MeOH (1:15)) e depois de remoção dos voláteis, o resíduo foi seco em vácuo a 40°C para proporcionar o composto do título como uma goma laranja.

MS: 355 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,50 minutos.

Exemplo R2

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1,3-dimetil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 18.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo R1 utilizando-se 1-bromo-3-metil-but-2-eno em vez de 1-bromo-but-2-ina.

MS: 371 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,28 minutos.

Exemplo S1

Cloridrato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 19.

A Etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de 2-(benzilamino-metileno)-malononitrila (10,94 g, 59,8 mmols), bromoacetato de etila (9,94 mL, 89,7 mmols) e carbonato de potássio (16,5 g, 119,6 mmols) em DMF (200 mL), foi aquecida a 90°C du-

rante 50 minutos. Depois de resfriar a 40°C, etóxido de sódio (77,7 mL de uma solução de 1M em etanol) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos. A mistura reacional foi aquecida a 90°C durante 25 minutos. Ácido acético glacial (6,2 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi deixada resfriar. A

5 DMF foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (200 mL) e água (200 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (200 mL) e salmoura (200 mL) e seca (Na_2SO_4). Concentração produziu um sólido laranjaescuro que foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 10% de acetato de etila em

10 ciclo-hexano para acetato de etila). As frações que contêm puro material foram combinadas e concentradas para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,30 minutos.

B etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (3,67 g, 13,6 mmols) e isocianato de benzila (2,53 mL, 20,5 mmols) em piridina (73 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila (100 mL) e ácido clorídrico aq. a 1M (4 x 100 mL). O extrato orgânico foi seco (Na_2SO_4), filtrado, concentrado em vácuo e o

20 resíduo foi purificado através de trituração com dietil éter (50 mL), filtração e secagem em um vácuo a 40° durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

C Etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrol

[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (2 g, 5 mmols) e metóxido de sódio (0,27 g, 5 mmols) em MeOH (60 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 60°C durante 5 minutos. O sólido que foi formado foi coletado por filtração, lavado com MeOH (20 mL) e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,13 minutos.

D 3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma suspensão de etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico (1,13 g, 2,8 mmols) e metóxido de sódio (0,46 g, 8,4 mmols) em MeOH (30 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 140°C durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o sólido obtido foi triturado com água (10 mL), filtrado e seco sob vácuo a 40°C durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 357 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,36 minutos.

E 3,5-Dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,95 g, 2,7 mmols) foi dissolvido em DMSO (10 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,74 g, 5,3 mmols) seguido por iodeto de metila (0,25 mL, 4,0 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Um precipitado branco denso foi formado e a mistura reacional foi diluída com água (20 mL). O sólido foi cole-

tado por filtração, lavado com água (10 mL) e seco sob vácuo a 40°C durante 72 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: nenhum íon de massa.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,86 minutos.

F 5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 3,5-dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,90 g, 2,4 mmols) e tribrometo de boro (12,16 mL, 12,2 mmols) em xileno (50 mL) foi agitada a 140°C durante 5 horas. A mistura reacional foi resfriada, MeOH (15 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os solventes foram evaporados em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 mL) e hidrogenocarbonato de sódio saturado aq. (200 mL). A suspensão de acetato de etila foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter (100 mL), filtrado e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 281 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,74 minutos.

G 5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,37 g, 1,3 mmol) foi suspenso em ácido acético (8 mL) e aquecido a 45°C. A isto foi adicionado bromo (0,10 mL, 2,0 mmols) gota a gota, em ácido acético (2 mL). Uma vez que a adição foi concluída, água (3 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 18 horas. Outro 1,5 equivalente de bromo, em 3 mL de ácido acético foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 4 horas. Outros 2 equivalentes de bromo e 10 mL de ácido acético foram adicionados e a mis-

tura reacional foi agitada a 70°C durante 72 horas. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi triturado com solução de tiossulfito de sódio aq. saturada (20 mL), seguido por água (10 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco sob vácuo a 40°C durante 18 horas para obter o composto do título como um sólido de cor castanho-claro.

MS: 359 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,07 minutos.

10 H *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperazina-1-carboxílico

Uma mistura de 5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (500 mg, 1,39 mmol) e *terc*-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico (777 mg, 4,17 mmols) em DMA (10 mL), foi aquecida a 160 °C utilizando-se irradiação de micro-ondas durante um total de 80 minutos. Uma quantidade adicional de *terc*-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico (518 mg, 2,78 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida sob irradiação de micro-ondas durante um adicional de 60 minutos a 160 °C. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, com eluição de gradiente utilizando-se DCM a 20% de acetato de etila em DCM). As frações apropriadas foram combinadas, concentradas e o resíduo foi extraído com DCM. Os extratos foram concentrados para produzir o composto do título como um sólido marrom-claro.

25 MS: 465 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,49 minutos.

30 I Cloridrato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperazina-

1-carboxílico (120 mg, 0,258 mmol), iodometano (32,2 μ L, 0,517 mmol) e carbonato de potássio (107 mg, 0,775) em DMF (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 3 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo resultante foi triturado com água para produzir um sólido amarelo-pálido. O sólido foi tratado com TFA/DCM (1:1, 6 mL) durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura foi purificada por cromatografia rápida (coluna de SCX-2, lavando com MeOH e eluindo com uma mistura de amônia a 2M em MeOH/MeOH (1:4)). As frações relevantes foram combinadas e concentradas em vácuo e o resíduo foi repurificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente utilizando-se DCM a 4% de MeOH em DCM) para produzir a base livre do composto do título. A base livre foi dissolvida em MeOH (2 mL) e tratada com cloreto de hidrogênio (1,25 M em MeOH; 3 eq) e a solução foi concentrada em vácuo e o resíduo foi seco em vácuo a 45 °C durante 18 horas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 379 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,75 minutos.

20 Exemplo S2

cloridrato de 1,3-Dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 19.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo S1 utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de iodometano.

MS: 513 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clieus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,56 minutos

Exemplo S3

Cloridrato de 3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-6-pipera-

zin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 19.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo S1 utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de iodometano.

MS: 506 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,61 minutos

10 Exemplo S4

Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 19.

A Etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

15 Uma mistura de 2-(benzilamino-metileno)-malononitrila (10,94 g, 59,8 mmols), bromoacetato de etila (9,94 mL, 89,7 mmols) e carbonato de potássio (16,5 g, 119,6 mmols) em DMF (200 mL), foi aquecida a 90°C durante 50 minutos. Depois de resfriar a 40°C, etóxido de sódio (77,7 mL de uma solução a 1M em etanol) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos.

20 A mistura reacional foi aquecida a 90°C durante 25 minutos. Ácido acético glacial (6,2 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi deixada resfriar. A DMF foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (200 mL) e água (200 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (200 mL) e salmoura (200 mL) e seca (Na₂SO₄).

25 Concentração produziu um sólido laranja-escuro que foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 10% de acetato de etila em ciclo-hexano para acetato de etila). As frações que contêm material puro foram combinadas e concentradas para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

30 MS: 270 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-

nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,30 minutos.

B Etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (3,67 g, 13,6 mmols) e isocianato de benzila (2,53 mL, 20,5 mmols) em piridina (73 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila (100 mL) e ácido clorídrico aq. a 1M (4 x 100 mL). O extrato orgânico foi seco (Na₂SO₄), filtrado, concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado através de trituração com dietil éter (50 mL), filtração e secagem em um vácuo a 40° durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

C Etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (2 g, 5 mmols) e metóxido de sódio (0,27 g, 5 mmols) em MeOH (60 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas a 60°C durante 5 minutos. O sólido que foi formado foi coletado por filtração, lavado com MeOH (20 mL) e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,13 minutos.

D 3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma suspensão de etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico (1,13 g, 2,8

mmols) e metóxido de sódio (0,46 g, 8,4 mmols) em MeOH (30 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas a 140°C durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o sólido obtido foi triturado com água (10 mL), filtrado e seco sob vácuo a 40°C durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 357 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,36 minutos.

10 E 3,5-Dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,95 g, 2,7 mmols) foi dissolvido em DMSO (10 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,74 g, 5,3 mmols) seguido por iodeto de metila (0,25 mL, 4,0 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Um precipitado branco denso foi formado e a mistura reacional foi diluída com água (20 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com água (10 mL) e seco sob vácuo a 40°C durante 72 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

20 MS: nenhum íon de massa.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,86 minutos.

25 F 5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 3,5-dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,90 g, 2,4 mmols) e tribrometo de boro (12,16 mL, 12,2 mmols) em xileno (50 mL), foi agitada a 140°C durante 5 horas. A mistura reacional foi resfriada, MeOH (15 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os solventes foram evaporados em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 mL) e hidrogenocarbonato de sódio saturado aq. (200 mL). A suspen-

são de acetato de etila foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter (100 mL), filtrado e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 281 [M+H]⁺

- 5 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,74 minutos.

G 5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

- 10 5-Benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,37 g, 1,3 mmol) foi suspenso em ácido acético (8 mL) e aquecido a 45°C. A isto foi adicionado bromo (0,10 mL, 2,0 mmols) gota a gota, em ácido acético (2 mL). Uma vez que a adição foi concluída, água (3 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante
- 15 18 horas. Outro 1,5 equivalente de bromo, em 3 mL de ácido acético foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 4 horas. Outros 2 equivalentes de bromo e ácido acético (10 mL) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada a 70°C durante 72 horas. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi triturado com solução de tiossulfito de sódio
- 20 aquosa saturada (20 mL), seguido por água (10 mL). O sólido foi coletado por filtração e foi seco em vácuo a 40°C durante 18 horas para obter o composto do título como um sólido de cor castanho-claro.

MS: 359 [M+H]⁺

- 25 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,07 minutos.

H terc-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

- 30 Uma mistura de 5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (500 mg, 1,39 mmol) e *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (835 mg, 4,17 mmols) em DMA (10 mL), foi aquecida a 160 °C utilizando-se irradiação de micro-ondas

durante um total de 90 minutos. Uma quantidade adicional de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (557 mg, 2,78 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida sob irradiação de micro-ondas durante um adicional de 210 minutos a 160 °C. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi

5 purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com 20% de acetato de etila em DCM). As frações apropriadas foram combinadas, concentradas e o resíduo foi triturado com dietil éter e secas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 479 [M+H]⁺

10 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,53 minutos.

I Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

15 Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (100 mg, 0,209 mmol), iodometano (26,0 µL, 0,418 mmol) e carbonato de potássio (86,5 mg, 0,627) em DMF (3 mL), foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 3 horas. O solvente

20 foi removido em vácuo e o resíduo resultante foi triturado com água para produzir um sólido de cor creme. O sólido foi tratado com TFA (3 mL) e DCM(3 mL) durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura foi passada através de uma coluna de SCX-2 (10 g, lavando com MeOH e eluindo com uma mistura de amônia a 2M em MeOH/MeOH (1:4)). As frações relevantes

25 foram combinadas e concentradas em vácuo e o resíduo foi repurificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente utilizando-se DCM a 4% de MeOH em DCM) para produzir a base livre do composto do título. A base livre foi dissolvida em MeOH (2 mL) e tratada com cloreto de hidrogênio (1,25 M em MeOH; 3 eq) e a solução foi concentrada em vácuo e o resíduo

30 foi seco em vácuo a 45 °C durante 18 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 393 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,88 minutos.

Exemplo S5

5 Cloridrato de 6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 19.

10 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo S4 utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de iodometano.

MS: 527 $[M+H]^+$

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,55 minutos.

Exemplo S6

cloridrato de 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

-----Este composto foi preparado de acordo com o esquema 19.

20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo S4 utilizando-se bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina em vez de iodometano.

MS: 520 $[M+H]^+$

25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,65 minutos.

Exemplo T1

Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 Este composto foi preparado de acordo com o esquema 20.

A Etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de 2-(benzilamino-metileno)-malononitrila (10,94 g,

59,8 mmols), bromoacetato de etila (9,94 mL, 89,7 mmols) e carbonato de potássio (16,5 g, 119,6 mmols) em DMF (200 mL), foi aquecida a 90°C durante 50 min. Depois de resfriar a 40°C, etóxido de sódio (77,7 mL de uma solução a 1M em etanol) foi adicionado gota a gota durante 10 min. A mistura reacional foi aquecida a 90°C durante 25 min. Ácido acético glacial (6,2 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi deixada resfriar. A DMF foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (200 mL) e água (200 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (200 mL) e salmoura (200 mL) e secas (Na₂SO₄). Concentração produziu um sólido laranjaescuro que foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 10% de acetato de etila em ciclohexano para acetato de etila). As frações que contêm material puro foram combinadas e concentradas para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 270 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,30 minutos.

B- Etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (3,67 g, 13,6 mmols) e isocianato de benzila (2,53 mL, 20,5 mmols) em piridina (73 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila (100 mL) e ácido clorídrico aq. a 1M (4 x 100 mL). O extrato orgânico foi seco (Na₂SO₄), filtrado, concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado através de trituração com dietil éter (50 mL), filtração e secagem em um vácuo a 40° durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-

nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

C Etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

5 Uma mistura de etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (2 g, 5 mmols) e metóxido de sódio (0,27 g, 5 mmols) em MeOH (60 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas a 60°C durante 5 minutos. O sólido que foi formado foi coletado por filtração, lavado com MeOH (20 mL) e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

10 MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,13 minutos.

15 D 3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

20 Uma suspensão de etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico (1,13 g, 2,8 mmols) e metóxido de sódio (0,46 g, 8,4 mmols) em MeOH (30 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas a 140°C durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o sólido obtido foi triturado com água (10 mL), filtrada e seca sob vácuo a 40°C durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 357 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,36 minutos.

E 3,5-Dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

30 3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,95 g, 2,7 mmols) foi dissolvido em DMSO (10 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,74 g, 5,3 mmols) seguido por iodeto de metila (0,25 mL, 4,0 mmols). A mistura reacional foi agitada em

temperatura ambiente durante 3 horas. Um precipitado branco denso foi formado e a mistura reacional foi diluída com água (20 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com água (10 mL) e seca sob vácuo a 40°C durante 72 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

5 MS: nenhum íon de massa.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,86 minutos.

10 F 5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 3,5-dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,90 g, 2,4 mmols) e tribrometo de boro (12,16 mL, 12,2 mmols) em xileno (50 mL) foi agitada a 140°C durante 5 horas. A mistura reacional foi resfriada, MeOH (15 mL) foi adicionado e a
15 mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os solventes foram evaporados em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 mL) e hidrogenocarbonato de sódio saturado aq. (200 mL). A suspensão de acetato de etila foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com dietil-éter (100 mL), filtrada e seca a ar para proporcionar o composto
20 do título como um sólido bege.

MS: 281 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,74 minutos.

25 G 5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,37 g, 1,3 mmol) foi suspenso em ácido acético (8 mL) e aquecido a 45°C. A isto foi adicionado bromo (0,10 mL, 2,0 mmols)
30 gota a gota, em ácido acético (2 mL). Uma vez que adição foi concluída, água (3 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 18 horas. Mais 1,5 equivalente de bromo, em 3 mL de ácido acético foi adicio-

nado e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 4 horas. Mais 2 equivalentes de bromo e ácido acético (10 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 70°C durante 72 horas. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi triturado com solução de tiossulfato de sódio aquosa saturada (20 mL), seguido por água (10 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco em vácuo a 40°C durante 18 horas para obter o composto do título como um sólido de cor castanho-claro.

MS: 359 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,07 minutos.

H *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma mistura de 5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (500 mg, 1,39 mmol) e *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (835 mg, 4,17 mmols) em DMA (10 mL), foi aquecida a 160 °C utilizando-se irradiação de micro-ondas para um total de 90 minutos. Uma quantidade adicional de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (557 mg, 2,78 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida sob irradiação de micro-ondas durante um adicional de 210 minutos a 160 °C. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com 20% de acetato de etila em DCM). As frações apropriadas foram combinadas, concentradas e o resíduo foi triturado com dietil éter e seco para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 479 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,53 minutos.

I *terc*-Butil éster de ácido 4-[5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Hidreto de sódio (74,0 mg, 1,85 mmol de uma dispersão a 60% em óleo mineral) foi adicionado a uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (590 mg, 1,23 mmol) em DMA seca (25 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 50°C durante 1 hora. Depois de resfriar em temperatura ambiente, cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (327,4 µL, 1,85 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi extinguida pela adição de água (1 mL) e a mistura resultante foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 10% de acetato de etila em DCM) para proporcionar o composto do título como um óleo viscoso incolor.

MS: 609 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,78 minutos.

J *terc*-Butil éster de ácido 4-[7-Ciano-1-metil-2,4-dioxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido 4-[5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (390 mg, 0,640 mmol), 10% de paládio em carvão (390 mg) e formato de amônio (403 mg, 6,40 mmols) em DMF (25 mL), foi aquecida a 70°C durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e a torta de filtro foi lavada com DMF (2 x 30 mL)). O filtrado combinado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi triturado com água e seco para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 519 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,94 minutos.

K *tert*-Butil éster de ácido 4-[5-but-2-inil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma mistura de *tert*-butil éster de ácido 4-[7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (275 mg, 0,53 mmols), 1-bromobut-2-ina (186 µL, 2,12 mmols) e di-isopropiletilamina (454 µL, 2,65 mmols) em dimetilformamida (6 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas sob nitrogênio. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 10% de acetato de etila em DCM) para proporcionar o composto do título como um vidro incolor.

MS: 571 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,61 minutos.

L *tert*-Butil éster de ácido 4-[5-but-2-inil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

tert-Butil éster de ácido 4-[5-but-2-inil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (132 mg, 0,231 mmol), foi tratado com TFA (4 mL) e DCM (2 mL) em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (SCX-2, lavando com MeOH e eluindo com amônia a 2M em MeOH/MeOH (1:15)). As frações pertinentes foram combinadas e concentradas. O resíduo foi dissolvido em DCM (2,5 mL) e tratado com di-isopropiletilamina (296 µL, 1,73 mmol) e carbonato de di-*tert*-butila em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 20% de acetato de etila em DCM) para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 441 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,30 minutos.

5 M *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina (37,0 mg, 0,122 mmol) e carbonato de potássio (42,2 mg, 0,306 mmols) foram adicionados a uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-[5-but-2-inil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (45 mg, 0,102 mmol) em DMF (1 mL) e a mistura foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em DCM (20 mL) e lavado com água (20 mL) e salmoura (20 mL). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 10% de acetato de etila em DCM) para produzir o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 582 $[M+H]^+$

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,88 minutos.

N Cloridrato de 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

25 *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (51 mg, 0,088 mmol), foi tratado com TFA/DCM (1:1, 4 mL) em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (SCX-2, Lavando com MeOH e eluindo com amônio a 2M em MeOH/MeOH (1:10)). A base livre do composto do título foi seca em vácuo e convertida em seguida ao sal de cloridrato por tratamento com cloreto de hidrogênio em excesso (1,25 M em MeOH). A solução foi evaporada e o resíduo foi seco em vácuo

a 40 °C durante 6 horas. O composto do título foi isolado como um sólido amarelo.

MS: 482 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,40 minutos.

Exemplo T2

10 Cloridrato de 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 20.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo T1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico

15 MS: 482 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,33 minutos.

Exemplo T3

20 Cloridrato de 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-but-2-in-1-il-1-metil-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 20.

25 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo T1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 489 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,33 minutos.

Exemplo U1

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

- 5 A *terc*-Butil éster de ácido 4-(7-Ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (430 mg, 0,898 mmol) [do exemplo T1], 10%
 10 de paládio em carvão (107,5 mg) e formiato de amônio (566 mg, 8,98 mmols) em DMF (25 mL), foi aquecida a 75°C durante 1 hora. Depois de resfriar, mais formiato de amônio (283 mg, 4,99 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 75°C durante mais 1 hora. A mistura resfriada foi filtrada através de um almofada de terra diatomácea e a torta de filtro foi lava-
 15 da com DMF (2 x 50 mL)). O filtrado combinado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi triturado com água e seco para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 389 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
 20 CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,64 minutos.

B *terc*-Butil éster de ácido 4-(7-Ciano-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (168 mg, 0,433 mmol), 1-bromo-3-metil-but-2-eno (100µL, 0,866 mmol) e di-isopropiletilamina (297µL, 1,732 mmol) foi agitada a 60°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada e agitada em temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura foi aquecida a 60 °C durante um adicional de 18 horas.
 25
 30 Outra alíquota de 1-bromo-3-metil-but-2-eno (100µL, 0,866 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 60°C durante 24 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e di-isopropiletilamina (4 eq) e 1-bromo-3-metil-

but-2-eno (2 eq) foram adicionados e a mistura aquecida durante 4 horas. O aquecimento foi descontinuado e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 30% de acetato de etila em DCM) e o composto do título foi isolado como um sólido marrom.

MS: 457 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,60 minutos.

10 C *tert*-Butil éster de ácido 4-(7-Ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina (31,8 mg, 0,105 mmol) seguido por carbonato de potássio (36,3 mg, 0,263 mmol) foi adicionado a uma solução de *tert*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (24 mg, 0,053 mmol) em DMF (1 mL) e a mistura foi agitada durante 24 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 20% de acetato de etila em DCM) para produzir o composto do título como uma espuma amarelo-pálida.

MS: 598 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,23 minutos.

25 D 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de *tert*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo [3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (20,4 mg, 0,034 mmol), TFA (1 mL) e DCM (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia

rápida (SCX-2, lavando com MeOH e eluindo com amônia a 2M em MeOH/MeOH (1:15)), em seguida purificado também (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 5% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como uma goma.

5 MS: 498 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,70 minutos.

Exemplo U2

10 6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de
15 bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 505 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,58 minutos.

20 Exemplo U3

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico.

MS: 498 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
30 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,10 minutos.

Exemplo U4

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-

(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

- 5 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 505 [M+H]⁺

- 10 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,87 minutos.

Exemplo U5

- 15 1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-(2-(3-(metilóxi)fenil)-2-oxoetil)-2,4-dioxo-6-piperazin-1-il-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

- 20 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-bromo-1-(3-metóxi-fenil)-etanona em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 491 [M+H]⁺

- 25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,64 minutos.

Exemplo U6

- 30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metilquinazolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

- O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâ-

mico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-(clorometil)-4-metil-quinazolina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 513 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,83 minutos.

Exemplo U7

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

15 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-(clorometil)-4-metil-quinazolina-3-óxido em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 529 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,12 minutos.

Exemplo U8

25 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(cianometil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se iodoacetoneitrila em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 396 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,63 minutos.

Exemplo U9

5 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-etil-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se iodoetano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 385 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,59 minutos.

15 Exemplo U10

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((2-cianofenil)metil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-bromometil-benzonitrila em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 472 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,80 minutos.

Exemplo U11

30 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(piridazin-3-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *tert*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 3-(clorometil)-piridazina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 449 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,38 minutos.

10 Exemplo U12

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(pirimidin-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

15 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *tert*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 4-(clorometil)-pirimidina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

20 MS: 449 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,32 minutos.

Exemplo U13

25 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *tert*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *tert*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se cloridrato de cloreto de 2-picolila em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 448 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,15 minutos.

5 Exemplo U14

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se cloridrato de cloreto de 4-picolila em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 448 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,34 minutos.

Exemplo U15

20 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-(etilóxi)etil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 1-bromo-2-etóxi-etano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 428 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,01 minutos.

Exemplo U16

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-([1,3]oxazolo

[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-clorometil-oxazolo[4,5-b]piridina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 489 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,80 minutos.

Exemplo U17

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 3-clorometil-5-metil-isoxazol em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 452 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,06 minutos.

Exemplo U18

6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-3-((3-cianopiridin-2-il)metil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito

no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-(clorometil)-nicotinonitrila em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

5 MS: 473 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,09 minutos.

Exemplo U19

10 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(quinoxalin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

15 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-(clorometil)-quinoxalina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 499 [M+H]⁺

20 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,95 minutos.

Exemplo U20

25 6-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-3-(pirazin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

30 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se *terc*-butil éster de ácido (S)-piperidin-3-il-carbâmico em vez de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico e utilizando-se 2-(clorometil)-pirazina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 449 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,43 minutos.

Exemplo U21

- 5 6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-[(2-oxidoisoquinolin-1-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

- O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 1-(bromometil)-isoquinolina-2-óxido em vez de
10 bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 514 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,86 minutos.

- 15 Exemplo U22

4-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}quinolina-3-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

- O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 4-(clorometil)-quinolina-3-carbonitrila em vez de
20 bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 523 $[M+H]^+$

- T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos,
25 fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,18 minutos.

Exemplo U23

6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

- O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 2-(clorometil)-4-metil-quinazolina em vez de
30 bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 513 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,38 minutos.

5 Exemplo U24

6-(1,4-Diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3-[(4-metil-3-oxidoquinazolin-2-il)metil]-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

10 O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 2-(clorometil)-4-metil-quinazolina-3-óxido em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 529 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,12 minutos.

Exemplo U25

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

20

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se cloridrato de 2-(clorometil)-imidazo[1,2-a]piridina em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

25

MS: 487 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,74 minutos.

Exemplo U26

30 2-{[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}nicotinato de metila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

A *terc*-Butil éster de ácido 4-[7-Ciano-3-(3-metoxycarbonil-piridin-2-ilmetil)-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Carbonato de potássio (90 mg, 0,652 mmol) em seguida metil
 5 éster de ácido 2-(clorometil)-nicotínico (61 mg, 0,329 mmol) foram adiciona-
 dos a uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-5-
 (3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-
 [1,4]diazepano-1-carboxílico [do Exemplo U1] (150 mg, 0,329 mmol) em di-
 metilformamida (5 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente du-
 10 rante a noite. Uma quantidade adicional de metil éster de ácido 2-
 (clorometil)-nicotínico (30,5 mg, 0,165 mmols) foi adicionada e a mistura foi
 agitada a 60°C durante 24 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi di-
 vidido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada em
 seguida e purificada por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 2% de me-
 15 tanol em diclorometano) para produzir o composto do título como uma es-
 puma.

MS: 606 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de
 CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-
 20 nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,23 minutos.

B 2-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}nicotinato de metila

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-[7-ciano-3-(3-metoxi-
 carbonil-piridin-2-ilmetil)-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
 25 hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (20 mg,
 0,033 mmol) em diclorometano (0,5 mL), foi tratada com ácido trifluoroacéti-
 co (0,5 mL) e a mistura foi envelhecida durante 1 hora. A mistura foi concen-
 trada e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio aquoso saturado e
 acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purifica-
 30 do por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 10% de metanol em diclo-
 rometano) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 506 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,68 minutos.

Exemplo U27

5 2-[[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]-N-etilnicotinamida
A *terc*-Butil éster de ácido 4-[3-(3-Carbóxi-piridin-2-ilmetil)-7-ciano-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

10 Uma solução de 2-[[7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil]nicotinato de metila (105 mg, 0,173 mmol) em dioxano (5 mL), foi tratada com hidróxido de lítio aquoso a 1M (0,5 mL) e a mistura foi aquecida a 60°C com agitação durante 3 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi
 15 dividido entre acetato de etila e cloreto de amônio aquosa a 1M. A camada orgânica foi lavada em seguida com água e evaporada para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 592 $[M+H]^+$

~~T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de~~
 20 CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,74 minutos.

B *terc*-Butil éster de ácido 4-[7-Ciano-3-(3-etilcarbamoil-piridin-2-ilmetil)-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico.

25 Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-[3-(3-carbóxi-piridin-2-ilmetil)-7-ciano-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (50 mg, 0,085 mmol) em dimetilformamida (10 mL), foi tratada sequencialmente com diisopropiletilamina (55 mg, 0,426 mmols), hexafluorofosfato de O-(7-
 30 azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (39 mg, 0,102 mmols) e uma solução a 2M de etilamina em tetra-hidrofurano (84 μ L, 0,168 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi con-

centrada e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi evaporada em seguida e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 5% de metanol em diclorometano). As frações contendo a mancha de UV principal foram combinadas e evaporadas para produzir o composto do título como uma goma.

MS: 619 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,78 minutos.

10 C 2-{[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}-N-etilnicotinamida

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-[7-ciano-3-(3-etilcarbamoil-piridin-2-ilmetil)-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (30 mg, 0,049 mmol) em diclorometano (1 mL), foi tratada com ácido trifluoroacético (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dividido entre bicarbonato de sódio aquoso saturado e acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 10% de metanol em diclorometano) para proporcionar o composto do título como uma goma amarela.

MS: 519 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,51 minutos.

Exemplo U28

2-{[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}nicotinamida

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U27 utilizando-se cloreto de amônio em vez de etilamina.

MS: 491 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN

+ 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,16 minutos.

Exemplo U29

3-{[7-Ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-
5 1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}isoquinolina-4-
carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 3-bromometil-isoquinolina-4-carbonitrila em vez
10 de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 523 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 7,30 minutos.

15 Exemplo U30

4-{[5-but-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-
hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}quinolina-3-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

A *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-
20 tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (500 mg, 1,287 mmol) [do exemplo U1], 1-bromo-but-2-ina (233 µL, 2,57 mmols) e di-isopropiletilamina (0,741 mL, 5,14 mmols) foi agitada
25 em temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 5% de MeOH/DCM) e o composto do título foi isolado como uma espuma marrom.

MS: 441 [M+H]⁺

30 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,26 minutos.

B 4-{[5-but-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}quinolina-3-carbonitrila

O composto do título foi preparado a partir de *tert*-butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d] pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 4-(clorometil)-quinolina-3-carbonitrila em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 507 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,53 minutos.

Exemplo U31

3-{[5-but-2-in-1-il-7-ciano-6-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,4,5-tetra-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-3-il]metil}isoquinolina-4-carbonitrila

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 21.

O composto do título foi preparado a partir de *tert*-butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico [do exemplo U30] analogamente como descrito no Exemplo U1 utilizando-se 3-bromometil-isoquinolina-4-carbonitrila em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 507 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,62 minutos.

Exemplo V1

Cloridrato 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 22.

A Etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 3-amino-1-benzil-4-ciano-1H-

pirrol-2-carboxílico (3,67 g, 13,6 mmols) [Do Exemplo S1] e isocianato de benzila (2,53 mL, 20,5 mmols) em piridina (73 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas a 120°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila (100 mL) e ácido clorídrico aq. a 1M (4 x 100 mL). O extrato orgânico foi seco (Na₂SO₄), filtrado, concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado através de trituração com dietil éter (50 mL), filtração e secagem em um vácuo a 40° durante 24 horas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,45 minutos.

B Etil éster de ácido 3,6-Dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 1-benzil-3-(3-benzil-ureído)-4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (2 g, 5 mmols) e metóxido de sódio (0,27 g, 5 mmols) em MeOH (60 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 60°C durante 5 minutos. O sólido que foi formado foi coletado por filtração, lavado com MeOH (20 mL) e seco a ar para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 403 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,13 minutos.

C 3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma suspensão de etil éster de ácido 3,6-dibenzil-4-imino-2-oxo-2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-7-carboxílico (1,13 g, 2,8 mmols) e metóxido de sódio (0,46 g, 8,4 mmols) em MeOH (30 mL), foi tratada com irradiação de micro-ondas (Emrys Optimizer) a 140°C durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o sólido obtido foi triturado com água (10 mL), filtrado e seco sob vácuo a 40°C durante 24 ho-

ras para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 357 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,36 minutos.

D 3,5-Dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

3,5-Dibenzil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,95 g, 2,7 mmols) foi dissolvido em DMSO (10 mL). A isto foi adicionado carbonato de potássio (0,74 g, 5,3 mmols) seguido por iodeto de metila (0,25 mL, 4,0 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Um precipitado branco denso foi formado e a mistura reacional foi diluída com água (20 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com água (10 mL) e seca sob vácuo a 40°C durante 72 horas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: nenhum íon de massa.

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,86 minutos.

E 5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila

Uma mistura de 3,5-dibenzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,90 g, 2,4 mmols) e tribrometo de boro (12,16 mL, 12,2 mmols) em xileno (50 mL) foi agitada a 140°C durante 5 horas. A mistura reacional foi resfriada, MeOH (15 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os solventes foram evaporados em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 mL) e hidrogenocarbonato de sódio saturado aq. (200 mL). A suspensão de acetato de etila foi concentrada em vácuo e o resíduo foi triturado com dietil éter (100 mL), filtrada e seca a ar para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

MS: 281 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,74 minutos.

5 F 5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d] pirimidina-7-carbonitrila

5-benzil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (0,37 g, 1,3 mmol) foi suspenso em ácido acético (8 mL) e aquecido a 45°C. A isto foi adicionado bromo (0,10 mL, 2,0 mmols) gota a gota, em ácido acético (2 mL). Logo que a adição foi concluída, água (3 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 18 horas. Mais 1,5 equivalente de bromo, em 3 mL de ácido acético foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 45°C durante 4 horas. Mais 2 equivalentes de bromo e 10 mL de ácido acético foram adicionados e a mistura reacional foi agitada a 70°C durante 72 horas. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi triturado com solução de tiossulfito de sódio aq. saturada (20 mL), seguido por água (10 mL). O sólido foi coletado por filtração e seco sob vácuo a 40°C durante 18 horas para obter o composto do título como um sólido de cor castanho-claro.

MS: 359 $[M+H]^+$

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,07 minutos.

25 G *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

5-benzil-6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbonitrila (1,5 g, 4,18 mmols) em DMF (20 mL), foi tratado com carbonato de potássio (1,73 g, 12,53 mmols) e bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina (1,265 g, 4,18 mmols) e agitado em temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi triturado com água para produzir um sólido. Este sólido foi tratado com [1,4]diazepano (4,19 g, 41,8 mmols) em DMA (15 mL) e a mistura foi aqueci-

da por irradiação de micro-ondas a 160°C durante 15 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi triturado para proporcionar um sólido de cor bege. O sólido foi levado dissolvido em 1,4-dioxano (10 mL) e dicarbonato de di-*terc*-butila (1,14 g, 5,22 mmols) seguido por solução de hidróxido de sódio aquosa 1M (10 mL) foi adicionado e a suspensão foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. Água (50 mL) e DCM (50 mL) foram adicionadas e a mistura foi separada. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 50 mL) e as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (50 mL), em seguida secas (MgSO₄). Evaporação do solvente produziu o composto do título como um sólido amarelo-pálido.

MS: 620 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,02 minutos.

H *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirroló[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Carbonato de potássio (22,3 mg, 0,161 mmol) seguido por peróxido de hidrogênio (80,5µL de 35% em água) foi adicionado a uma solução agitada de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirroló[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4] diazepano-1-carboxílico em uma mistura de DMSO (1,2 mL) e água (0,12 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Outra alíquota de peróxido de hidrogênio (80,5µL de 35% em água) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 100 horas. Água (20 mL) foi adicionada e a solução foi filtrada para produzir um sólido branco. A purificação por cromatografia rápida (Sílica, com acetato de etila como eluente) produziu o composto do título como um sólido branco.

MS: 638 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,15 minutos.

I. Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

terc-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-

5 [1,4]diazepano-1-carboxílico (50 mg, 0,0784 mmol), foi tratado com TFA (2 mL) em DCM (2 mL) em temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida [(SCX-2, lavando com MeOH antes de eluir com uma mistura de amônia a 2M em MeOH em MeOH (1:10)) e em seguida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 20% de MeOH em DCM)]. A base livre do composto do
10 título foi isolada e isto foi convertido para o sal de cloridrato por tratamento com cloreto de hidrogênio (1,25 M em MeOH). O composto do título foi isolado como um sólido amarelo.

MS: 538 [M+H]⁺

15 T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,52 minutos.

Exemplo V2

20 Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 22.

A *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

25 Hidreto de sódio (10,8 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 0,27 mmol) foi adicionado a uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (43 mg,
30 0,0674 mmol) [do Exemplo V1] em DMF (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Iodometano (16,8μL, 0,27 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18

horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Si, acetato de etila como eluente) para produzir o composto do título como um sólido de cor bege.

MS: 666 [M+H]⁺

5 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,33 minutos.

B Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-

10 carboxamida

terc-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoyl-3-isoquinolin-1-ilmetil-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (4 mg, 0,0676 mmol), foi tratado com TFA (2 mL) em DCM (2 mL) em temperatura ambiente durante 30 minutos. O sol-
15 vente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida [(SCX-2, lavando com MeOH antes de eluir com uma mistura de amônia a 2M em MeOH em MeOH (1:10)) e em seguida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 20% de MeOH em DCM)]. O produto resultante foi também
purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a
20 20% de MeOH em DCM) e as frações apropriadas foram combinadas e concentrados para produzir a base livre do composto do título como um vidro incolor. A base livre foi tratada com cloreto de hidrogênio (1,25 M em MeOH). Depois de evaporação dos voláteis e secagem em vácuo a 40°C durante 72 horas, o composto do título foi obtido como um sólido amarelo.

25 MS: 566 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,77 minutos.

Exemplo V3

30 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 22.

A *tert*-Butil éster de ácido 4-[5-benzil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-7-(morfolina-4-carbonil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d] pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Hidreto de sódio (9,4 mg, 0,235 mmol de uma dispersão a 60% em óleo mineral) foi adicionado a uma solução de *tert*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (50 mg, 0,0784 mmol) em dimetilformamida (5 mL) e a mistura foi agitada durante 10 minutos. 2,2-Diclorodietiléter (11,2 mg, 0,0784 mmol) foi, em seguida, adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida a 50°C durante 22 horas. Quantidades adicionais de hidreto de sódio (28,2 mg, 0,705 mmol de uma dispersão a 60% em óleo mineral) e 2,2-diclorodietiléter (11,2 mg, 0,0784 mmol) foram adicionadas e o aquecimento foi continuado durante 21 horas. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi triturado com água para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS: 708 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,38 minutos.

B 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona

tert-Butil éster de ácido 4-[5-benzil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-7-(morfolina-4-carbonil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (40,4 mg, 0,0571 mmol) foi dissolvido em uma mistura de diclorometano (1 mL) e ácido trifluoroacético (1 mL) e permitido reagir durante 30 minutos. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida [(coluna de SCX-2, lavando com metanol antes de eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/metanol (1:10)) e em seguida (coluna de Sílica, eluição de gradiente com diclorometano para 10% de metanol em diclorometano)] para produzir o composto do título como uma goma.

MS: 608 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,90 minutos.

5 Exemplo V4

Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida.

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 22.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo V1 utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 411 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,85 minutos.

Exemplo V5

Cloridrato de 5-benzil-6-(1,4-diazepan-1-il)-N,N,1,3-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida.

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 22.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo V2 de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico que é analogamente preparado como descrito no Exemplo V1 e utilizando-se iodometano em vez de bromidrato de 1-(bromometil)-isoquinolina.

MS: 439 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipeus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,17 minutos.

30 Exemplo W1

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-

carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 23.

A *tert*-Butil éster de ácido 4-(7-Ciano-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

5 Uma mistura de *tert*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (168 mg, 0,433 mmol), 1-bromo-3-metil-but-2-eno (100µL, 0,866 mmol) e di-isopropiletilamina (297µL, 1,732 mmol) foi agitada a 60°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada e agitada em temperatura ambiente durante 10 72 horas. A mistura foi aquecida a 60 °C durante um adicional de 18 horas. Outra alíquota de 1-bromo-3-metil-but-2-eno (100µL, 0,866 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 60°C durante 24 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e di-isopropiletilamina (4 eq) e 1-bromo-3-metil-but-2-eno (2 eq) foram adicionados e a mistura aquecida durante 4 horas. O 15 aquecimento foi descontinuado e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com DCM a 30% de acetato de etila em DCM) e o composto do título foi isolado como um sólido marrom.

— MS: 457 [M+H]⁺ —

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,60 minutos.

B *tert*-Butil éster de ácido 4-(7-Ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

25 Bromidrato de 1-(Bromometil)-isoquinolina (31,8 mg, 0,105 mmols) seguido por carbonato de potássio (36,3 mg, 0,263 mmols) foi adicionado a uma solução de *tert*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (24 mg, 0,053 mmol) em DMF (1 mL) e a mistura 30 foi agitada durante 24 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com

DCM a 20% de acetato de etila em DCM) para produzir o composto do título como uma espuma amarelo-pálida.

MS: 598 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,23 minutos.

C *terc*-Butil éster de ácido 4-[7-Carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H - pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Carbonato de potássio (273 mg, 1,98 mmols) seguido por peróxido de hidrogênio (0,56 mL de uns 27,5% em peso de água) foi adicionado a uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(7-ciano-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-2,4-dioxo-5-(3-metil-but-2-enil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (590 mg, 0,988 mmol) em uma mistura de sulfóxido de dimetila (15 mL) e água (0,75 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Água (20 mL) foi adicionada e o precipitado foi coletado e seco a 70°C sob alto vácuo durante 2 horas para proporcionar o composto do título como um sólido de cor creme.

MS: 616 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,22 minutos.

D *terc*-Butil éster de ácido 4-[7-dimetilcarbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico.

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-[7-carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (250 mg, 0,407 mmol) em dimetilformamida (8,5 mL), foi tratada com hidreto de sódio (65 mg, 1,63 mmol de uma dispersão a 60% de óleo mineral) e agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Iodometano (101 µL, 1,63 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada durante mais 30 minutos. A mistu-

ra reacional foi triturada com água (25 mL) e o precipitado foi coletado por filtração a vácuo. A almofada foi lavada com água (20 mL) e o sólido foi seco em vácuo a 70 °C durante 2 horas para produzir o composto do título como um sólido de cor creme.

5 MS: 644 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,37 minutos.

10 E 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida.

Uma solução do *terc*-butil éster de ácido 4-[7-dimetilcarbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico antecedente
15 em diclorometano (18 mL), foi tratada gota a gota com ácido trifluoroacético (2 mL) e permitida agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos. Com agitação rápida, a mistura reacional foi tratada gota a gota com bicarbonato de sódio saturado (aq) até que evolução de gás carbônico cessasse. A fase orgânica foi coletada e a camada aquosa extraída com diclorometano. As
20 fases orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água (10 mL) e salmoura (10 mL), em seguida secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 5% de metanol em diclorometano que contém 0,1% de trietilamina) para produzir o produto do título como uma espuma de cor creme.

25 MS: 544 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,75 minutos.

Exemplo W2

30 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 23.

Uma solução de *tert*-butil éster de ácido 4-[7-carbamoil-3-isoquinolin-1-ilmetil-1-metil-5-(3-metil-but-2-enil)-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (50 mg, 0,0813 mmol) em diclorometano (9 mL), foi tratada gota a gota com ácido trifluoroacético (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Com agitação rápida, a mistura reacional foi tratada gota a gota com bicarbonato de sódio saturado (aq) até que evolução de gás carbônico cessasse. A fase orgânica foi coletada e a camada aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água (10 mL) e salmoura (10 mL), em seguida secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi semi-purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 10% de metanol em diclorometano que contém 0,1% de trietilamina). Purificação final por HPLC de Fase Reversa (eluição de gradiente de 10% a 30% de acetonitrila/água (contendo 0,1% de de ácido fórmico). As frações apropriadas foram combinadas e basificadas com carbonato de potássio sólido para pH 12. A mistura foi extraída com diclorometano, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol e passado através de um cartucho de SCX-2 (2g), eluindo com amônia a 2M em metanol para produzir o produto do título como uma espuma de cor creme.

MS: 516 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,54 minutos.

25 Exemplo W3

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-7-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 23.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo W1 utilizando-se 1-cloro-2-(2-cloroetóxi)-etano em vez de iodo-metano.

MS: 586 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,98 minutos.

Exemplo W4

- 5 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-1-metil-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 23.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no Exemplo W1 utilizando-se 1,5-dibromopentano em vez de iodometano.

- 10 MS: 584 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,37 minutos.

Exemplo W5

- 15 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-N,N,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o esquema 23.

O composto do título foi preparado analogamente como descrito no-Exemplo W1-utilizando-se-1-bromo-but-2-ina em vez de 1-bromo-3-metil-but-2-eno.

- 20 MS: 528 $[M+H]^+$

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 5,13 minutos.

- 25 Exemplo X1

6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3,5-di-hidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi preparado de acordo com Esquema 24.

- 30 A Metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Fluoreto de tetrabutilamônio (210 mL de uma solução a 1M em tetra-hidrofurano) foi adicionado a uma suspensão de metil éster de ácido 6-

cloro-4-oxo-3,5-bis-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico [Exemplo G1] (9,8 g, 20,0 mmols) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 2 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi triturado com água. O sólido foi coletado, lavado bem com água e foi seco para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 358 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,30 minutos.

10 B Metil éster de ácido 6-Cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico.

Uma mistura de metil éster de ácido 6-cloro-4-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,61 g, 7,29 mmols), bromidrato de 2-(bromometil)-isoquinolina (2,21, 7,29 mmols) e carbonato de potássio (2,02 g, 14,62 mmols) em dimetilformamida (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A solução de diclorometano foi lavada com água e salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada até a secura para proporcionar o composto do título como uma goma que foi diretamente empregada na próxima etapa.

MS: 499/501 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,10 minutos.

25 C Metil éster de ácido 6-Cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

O produto da etapa C acima foi dissolvido em uma mistura de diclorometano (100 mL) e adicionado ácido trifluoroacético (50 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 2% de metanol em diclorometano a 5% de metanol em diclorometano) para produzir o composto do título como um sólido de cor

castanho.

MS: 368/370 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,51 minutos.

D Metil éster de ácido 6-Cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Di-isopropiletilamina (0,52 mL, 2,98 mmols) e 4-bromo-2-metil-2-butenos (0,18 mL de 1,56 mmol) foram adicionados gota a gota a uma solução de metil éster de ácido 6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,55 g, 1,49 mmol) em dimetilformamida (10 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi triturado com água. Os sólidos foram coletados e secos para proporcionar o composto do título como um sólido de cor castanho.

MS: 437 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,33 minutos.

E Metil éster de ácido 6-(4-*terc*-Butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

Uma mistura de metil éster de ácido 6-cloro-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,51 g, 1,17 mmol) e *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (1,2 mL, 6,09 mmols) em dimetilacetamida (6 mL) foi irradiada com micro-ondas a 160°C durante 4 horas. Uma quantidade adicional de *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (0,5 mL, 2,54 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 120°C durante 65 horas. A mistura reacional foi concentrada e adicionada, o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A solução de diclorometano foi lavada com ácido acético aq. (20% em v/v), bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, em seguida seca

(MgSO₄) e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente de diclorometano líquido a 2% de metanol em diclorometano) para produzir o composto do título como um gel marrom.

5 MS: 601 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,64 minutos.

10 F Uma mistura de *terc*-Butil éster de ácido 4-[3-Isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico e ácido 6 -(4-*terc*-Butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

15 Hidróxido de lítio aquoso (10 mL de uma solução a 0,5M) foi adicionado a uma solução de metil éster de ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,55 g, 0,916 mmol) em dioxano e a mistura foi aquecida a 60°C durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada em baixo volume, neutralizada com cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca

20 (MgSO₄) e evaporada até a secura para produzir uma mistura de 2:1 de *terc*-butil éster de ácido 4-[3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

MS: 543 [M+H]⁺

25 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,61 minutos.

e ácido 6-(4-*terc*-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

30 MS: 587 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 mi-

nutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,78 minutos.

G 6-(1,4-Diazepan-1-il)-3-(isoquinolin-1-ilmetil)-5-(3-metilbut-2-en-1-il)-3,5-di-hidro-4H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona

Ácido trifluoroacético (0,5 mL) foi adicionado a uma solução de *tert*-butil éster de ácido 4-[3-isoquinolin-1-ilmetil-5-(3-metil-but-2-enil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico (23 mg, 0,042 mmol) em diclorometano (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada carregando-se sobre uma coluna de troca iônica (SCX-2, e lavando em seguida com diclorometano metanol e eluindo com uma solução de amônia a 2M em metanol). A purificação final foi obtida utilizando HPLC de fase reversa (10-80% de metanol/água (contendo 0,1% de TFA)) para proporcionar o composto do título como um óleo.

MS: 443 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,39 minutos.

Exemplo Y1

5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-N,N,1,3-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

O composto do título foi preparado de acordo com Esquema 25.

A *tert*-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Carbonato de potássio (392 mg, 2,83 mmols) e em seguida peróxido de hidrogênio (1,4 mL de 27,5% em peso) foram adicionados a uma solução de *tert*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-ciano-1-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico [Exemplo S4] (541 mg, 1,10 mmol) em uma mistura de sulfóxido de dimetila (10 mL) e água (1 mL). A mistura foi em seguida agitada durante 30 minutos permitida repousar em temperatura ambiente durante 120 horas. Mais quantidades de sulfóxido de dimetila (10 mL), carbonato de potássio (392 mg, 2,83 mmols) e em seguida peróxido de hidrogênio (1,4 mL de 27,5% em pe-

so) foram adicionadas e a mistura foi agitada durante 18 horas. Água (50 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com clorofórmio (2 x 50 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (100 mL), secos (MgSO₄) e concentrados em vácuo. O resíduo foi triturado com água para proporcionar o composto do título como um sólido sólido branco.

MS: 511 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,14 minutos.

10 B *terc*-Butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-dimetilcarbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Hidreto de sódio (116 mg, 2,9 mmols de uma dispersão a 60% em óleo) foi adicionado a uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-carbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (370 mg, 0,725 mmol) em dimetilformamida (10 mL) e a mistura agitada foi envelhecida durante 30 minutos. Iodometano (181 µL, 2,9 mmols) foi em seguida adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Água (2 mL) foi adicionada e os solventes foram removidos em vácuo. O resíduo foi triturado com água e extraída com diclorometano (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas para proporcionar uma goma. A goma foi purificada por cromatografia rápida (Sílica, eluição de gradiente com 10% de diclorometano em acetato de etila para acetato de etila) para produzir o composto do título como uma espuma amarelo-pálida.

MS: 539 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,39 minutos.

30 C *terc*-Butil éster de ácido 4-(7-dimetilcarbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

10% de Paládio em carvão (133 mg) foram adicionados a uma

solução de *tert*-butil éster de ácido 4-(5-benzil-7-dimetilcarbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (260 mg, 0,483 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. Formato de amônio (457 mg, 7,25 mmols) foi adicionado em uma porção e a mistura
 5 foi agitada a 75°C durante 19 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, formiato de amônio adicional (457 mg, 7,25 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 75°C durante 2 horas. Uma quantidade adicional de formiato de amônio (914 mg, 14,5 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 75°C durante 18 horas. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada
 10 através de uma almofada de terra diatomácea e a massa filtrante foi lavada com dimetilformamida (2 x 50 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com diclorometano para 5% de metanol em diclorometano) para proporcionar o composto do título como um sólido bege.

15 MS: 449 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,52 minutos.

20 D *tert*-Butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-dimetilcarbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Hidreto de sódio (12 mg, 0,299 mmol de uma dispersão a 60% em óleo) foi adicionado a uma solução de *tert*-butil éster de ácido 4-(7-dimetilcarbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-
 25 d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (67 mg, 0,149 mmol) em dimetilformamida (3 mL) e a mistura foi envelhecida em temperatura ambiente durante 30 minutos. 1-Bromo-2-butina (26,2μL, 0,299 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida
 30 (Sílica, eluição de gradiente com diclorometano para 10% de metanol em diclorometano) e em seguida por HPLC de fase reversa (5% a 95% de acetonitrila em água que contém 0,1% de ácido fórmico) para produzir o com-

posto do título como uma espuma amarelo-pálida.

MS: 501 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,14 minutos.

E 5-but-2-in-1-il-6-(1,4-diazepan-1-il)-N,N,1,3-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido 4-(5-but-2-inil-7-dimetil-carbamoil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (12,3 mg, 0,0245 mmol) em uma mistura de diclorometano/ ácido trifluoroacético 9/1 (3 mL) foi envelhecida em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi adicionada ao bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) e extraída com diclorometano (20 mL). O extrato foi seco (Na₂SO₄) e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida (Sílica, eluindo com acetato de etila e em seguida 10% de metanol em diclorometano) para produzir o composto do título como uma goma.

MS: 401 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Cliepus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,47 minutos.

Exemplo Z1

6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-benzil-1,3-dimetil-7-(metiltio)-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona

O composto do título foi preparado de acordo com Esquema 26. A *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico.

Uma suspensão de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-7-ciano-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico [Exemplo R1] (2,85 g, 5,79 mmols) em ácido sulfúrico concentrado (20 mL), foi aquecida a 100°C durante 30 minutos. A mistura foi vertida em gelo moído (250g) e com resfriamento em banho de gelo, a

mistura foi ajustada cuidadosamente em pH 12 com 20M de hidróxido de potássio aquoso. A mistura foi em seguida ajustada em pH 7-8 com ácido clorídrico concentrado. Os sólidos foram coletado e a almofada de filtro foi lavada com água e metanol. As lavagens foram concentradas para remover a maior parte do metanol e a fase aquosa residual foi extraída com uma mistura de clorofórmio e 2-propanol 3:1 (3 x 300 mL). Os extratos foram secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. O resíduo (1,21g) foi dissolvido em uma mistura de hidróxido de sódio aquoso a 1M e dioxano 1:1 (20 mL) e tratado com uma solução de di-*terc*-butil-dicarbonato (1,43 g, 6,54 mmols) em dioxano. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura foi diluída com água (50 mL) e os sólidos foram coletados e lavados com água (50 mL) e uma mistura de água e dioxano 1:1 (50 mL). O resíduo foi seco a 60°C em vácuo durante 20 horas para produzir o composto do título como um sólido branco.

MS: 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 2,85 minutos.

B-*terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-7-tiocianato-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Uma suspensão de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (1,19 g, 3,16 mmols) em dimetilformamida (85 mL) morna (60°C) foi tratada com uma solução de tiocianato de amônio (720 mg, 9,46 mmols) e iodo (802 mg, 3,16 mmols) em metanol (10 mL) e a mistura foi agitada a 60°C durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo dividido entre diclorometano (2 x 50 mL) e água (50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 15% em peso de tiosulfato de sódio aquoso e salmoura (50 mL). O extrato orgânico foi seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado em vácuo para produzir o composto do título como um sólido de cor bege.

MS: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,17 minutos.

5 C *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(1,3-Dimetil-7-metilsulfanil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Uma solução agitada de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-7-tiocianato-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (1,23 g, 2,83 mmols) em metanol (100 mL), foi tratada com boroidreto de sódio (322 mg, 8,49 mmols) seguido pela adição
10 de iodometano (1,76 mL, 2,83 mmols). A mistura foi agitada durante 10 minutos e, em seguida, acetona (10 mL) foi adicionada. Depois de um adicional de 10 minutos, a reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre diclorometano (2 x 50 mL) e água (50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (Na_2SO_4), filtrados e
15 concentrados em vácuo para produzir o produto bruto como um sólido de cor bege. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo inicialmente com diclorometano e em seguida 1% de metanol em diclorometano) para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS: 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico/ H_2O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 3,35 minutos.

25 D *terc*-Butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-1,3-dimetil-7-metilsulfanil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico

Uma mistura de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(1,3-dimetil-7-metilsulfanil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (200 mg, 0,472 mmol) e di-isopropiletilamina (0,21 mL, 1,18 mmol) em dimetilformamida (5 mL), foi tratada com brometo de
30 benzila (67 μL , 0,567 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A solução foi esquentada a 60°C durante 30 minutos. Uma quantidade adicional de brometo de benzila (56 μL) e di-isopropiletilamina

(85 µL) foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 18 horas a 60°C. Um adicional de 3 eq de brometo de benzila (168µL) e diisopropiletilamina (255µL) foi adicionado e o aquecimento continuado durante 18 horas a 60 °C. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida (sílica, eluindo com 10% de acetato de etila em petrol) para produzir o produto desejado como uma espuma de creme.

MS: 514 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 3 microns Phenomenex Luna; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 5 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 4,24 minutos.

E 6-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-5-benzil-1,3-dimetil-7-(metiltio)-1H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona

Uma solução de *terc*-butil éster de ácido [(S)-1-(5-benzil-1,3-dimetil-7-metilsulfanil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-6-il)-piperidin-3-il]-carbâmico (25 mg, 0,049 mmol) em diclorometano (2 mL), foi tratada com ácido trifluoroacético (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada e tolueno adicionado para cinzelar os últimos sinais de ácido trifluoroacético. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica (cartucho de SCX-2, eluindo com amônia a 2M em metanol) para proporcionar o composto do título como um óleo claro.

MS: 414 [M+H]⁺

T_R [HPLC, C18 de 5 microns Higgins Clipseus; 5-95% de CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico/H₂O + 0,1% de ácido fórmico durante 20 minutos, fluxo de 2,0 ml/minuto]: 6,59 minutos.

Exemplo AA: Ensaio de Atividade

Os compostos dos Exemplos A1, A2, B1 e B2 foram testados quanto à sua atividade inibidora para DPP-IV humano.

Materiais

DPP-IV humano que consiste em 39 a 766 aminoácidos seguido por um rótulo de estreptavidina de terminal C foi expressado utilizando-se o sistema de baculovírus e purificado a >80% de pureza. A enzima foi arma-

zenada em 25 mM de tampão Tris, pH 9,0, contendo 300 mM de NaCl a -80°C,

Os substratos fluorogênicos H-Gli-Pro-AMC foram adquiridos de Bachem AG (Bubendorf, Switzerland). O substrato foi mantido como uma
5 solução de matéria-prima de 5 mM em DMSO a -20°C. Todas as outras substâncias químicas foram adquiridas de Sigma (Buchs, Switzerland).

O tampão de ensaio para a reação de DPP-IV foi de 25 mM de Tris/HCl, pH 7,5, contendo 140 mM de NaCl, 10 mM de KCl e 0,05% (p/v) de CHAPS.

10 Composto e Manipulação de Líquido

Os compostos de teste foram dissolvidos em 90% de DMSO/10% de H₂O (v/v). As diluições seriais dos compostos de 3 mM a 0,03
15 μM em 90% de DMSO/10% de H₂O (v/v) seguido por uma diluição de 1:33,3 em tampão de ensaio foram feitas em placas de polipropileno de 96 poços utilizando-se um pipetor de 8 canais de CyBio Dilus (CyBio AG, Jena, Germany) com mudança de extremidade depois de cada etapa de pipetagem. As soluções de composto bem como o substrato e as soluções de enzima foram transferidos para placas de ensaio (Cliniplat preto de 384 poços; cat.
no. 95040020 Labsystems Oy, Finland) por meio de um pipetor de 96 canais
20 CyBi-Well (CyBio AG, Jena, Germany).

Medidas cinéticas

Cinéticas de enzima foram medidas misturando-se 10 μl de uma solução de substrato concentrada 3 vezes em tampão de ensaio (concentração de substrato final foi de 10 μM) com 10 μl da solução de composto correspondente. As reações foram iniciadas por adição de 10 μl de uma solução concentrada 3 vezes da enzima em tampão de ensaio. Concentrações
25 de enzima finais (sítio ativo) no ensaio foram 10 pM para DPP-IV. A formação de produto de fluorescência (AMC) foi monitorada durante 1 hora em temperatura ambiente em intervalos de 35 segundos medindo em emissão
30 de fluorescência em 500 nm utilizando-se um comprimento de onda de excitação de 350 nm em uma leitora de fluorescência TECAN Ultra (TECAN, Maennedorf, Switzerland). A fluorescência em cada poço foi estimulada rá-

pida por medição. O pacote de *software* Origin (Origem 7,5 Mircocal, Nor-tampton, MA, USA.) foi utilizado para gerar todos os gráficos e executar os cálculos de IC_{50} .

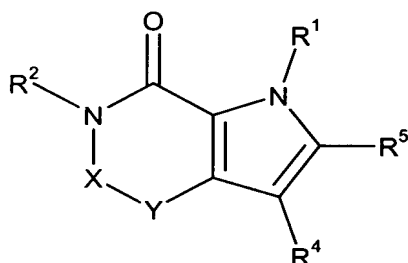
Resultados

- 5 As atividades inibidoras (valor de IC_{50}) dos compostos para DPP-IV humano foram constatadas ser menores que 50 μ m e em muitos casos menores que 0,1 μ m. Compostos particulares foram constatados ter valores de IC_{50} de 50 nm ou menores, por exemplo, 10 nm ou menores.

REIVINDICAÇÕES

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

(I):



(I)

em que

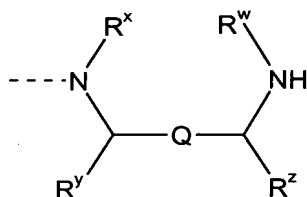
5 X é -CH= e Y é =N-; ou X é -C(O)- e Y é -N(R³)-;

R¹, R² e R³ são cada qual independentemente hidrogênio, -W-hidrocarbila ou -W-heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída, particularmente na parte de hidrocarbila ou heterociclila, com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; em que o ou cada W é independentemente uma ligação ou
10 um ligador que tem de 1 a 8 átomos em cadeia e selecionado a partir de, por exemplo, -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)ₘ-, -NRᵃ-, ciclopropileno; C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆ alquila; e combinações quimicamente apropriadas destes; e em que o ou cada Rᵃ é independentemente hidrogênio, hidróxi ou hidrocarbila opcionalmente interrompidos por uma ligação de -O- ou -NH-;

15 R⁴ é hidrogênio ou um grupo de retirada de elétron, por exemplo, -CF₃, -CN,

-(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)ₘR⁸ ou -CH₂OR¹⁰;

R⁵ é um grupo de fórmula (i):



(i)

em que

20 Q é uma ligação ou alquilenos que compreende 1, 2 ou 3 átomos de carbono em cadeia opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; e

Rʷ, Rˣ, Rʸ e Rᶻ são cada qual independentemente hidrogênio ou

C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²;
 ou dois de R^w, R^x, R^y e R^z empregados juntos formam uma ponte de alquile-
 no que compreende 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono em cadeia, a ponte
 opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; e os outros dois são cada
 5 qual hidrogênio ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5
 R¹²;

R⁸ e R⁹ são cada qual independentemente hidrogênio ou C₁₋₆ al-
 quila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; ou R⁸ e R⁹ empre-
 gados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam he-
 10 terociclila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²;

R¹⁰ é C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, qualquer uma
 das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes
 selecionados a partir de R¹¹ e R¹²;

R¹¹ é arila ou heteroarila, qualquer uma das quais é opcional-
 15 mente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²;

cada R¹² é independentemente selecionado a partir de:

(i) porções funcionais selecionadas a partir de hidróxi, halogênio,
 amino e -CN;

(ii) alquila que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcio-
 20 nalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios;

(iii) alquila que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcio-
 nalmente substituída com uma ou duas das referidas porções funcionais (i);

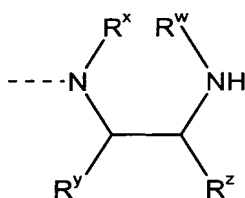
(iv) alcóxi que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcio-
 nalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios; e

(v) alcóxi que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcio-
 25 nalmente substituído com uma ou duas das referidas porções funcionais (i);

ou dois R¹² ligados ao mesmo átomo de carbono formam oxo; e
 m é 0, 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

30 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-
 lo fato de que Q é uma ligação, isto é R⁵ é um grupo de fórmula (ii):



(ii).

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Q é metileno opcionalmente substituído com 1 ou 2 R^{12} ; ou etileno opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 R^{12} .

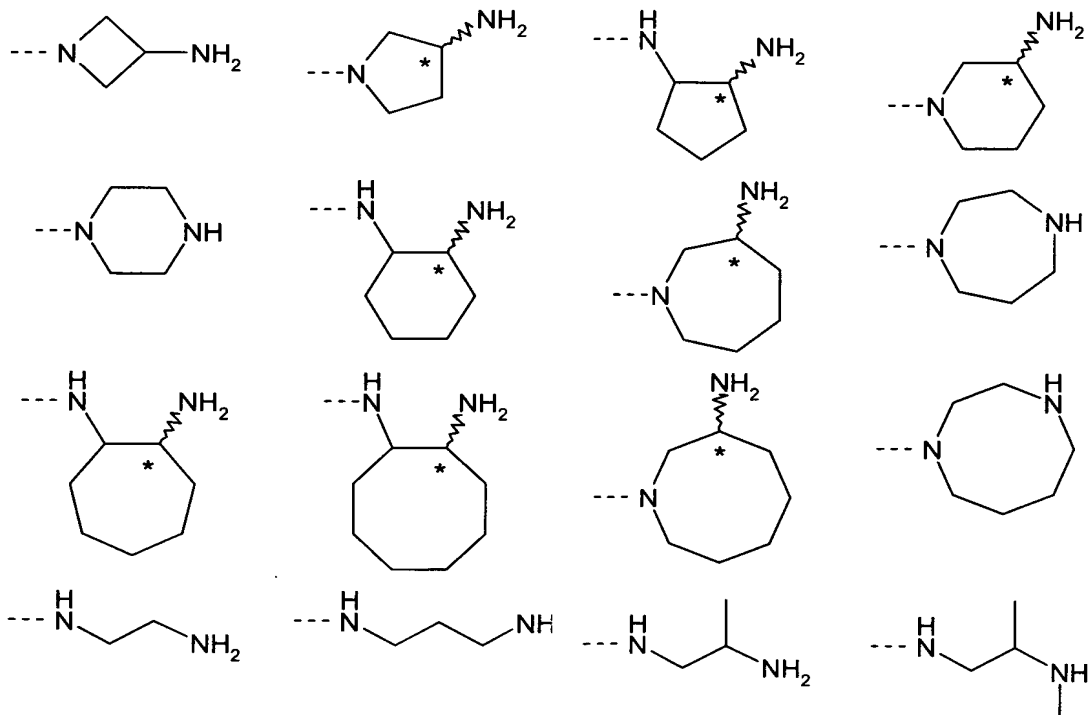
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

R^w e R^x formam $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2$ ou $-(\text{CH}_2)_3-$; e R^y e R^z são cada qual hidrogênio;

R^x e R^z formam $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2$ ou $-(\text{CH}_2)_3-$; e R^w e R^z são cada qual hidrogênio; ou

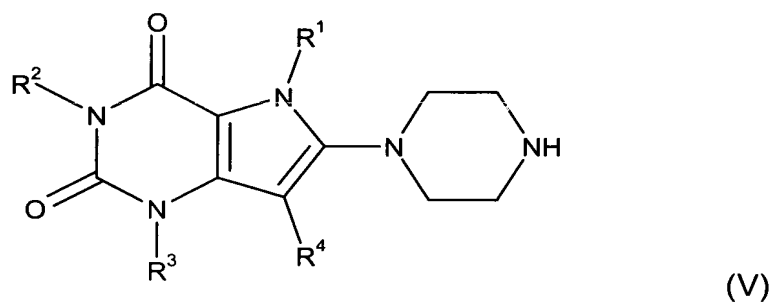
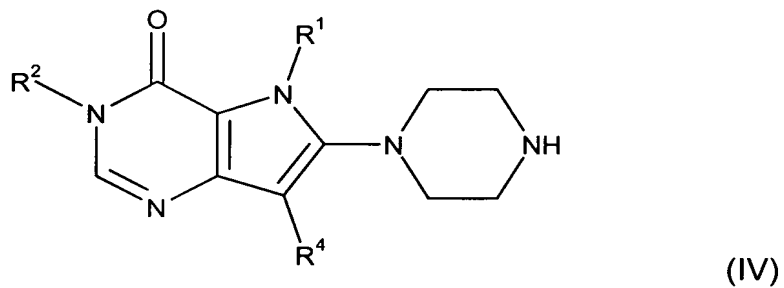
R^y e R^z formam $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4$ ou $-(\text{CH}_2)_5-$; e R^x e R^w são cada qual hidrogênio.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^5 é um grupo selecionado a partir de:



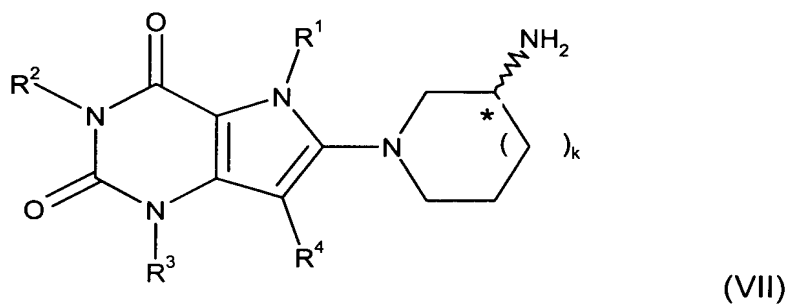
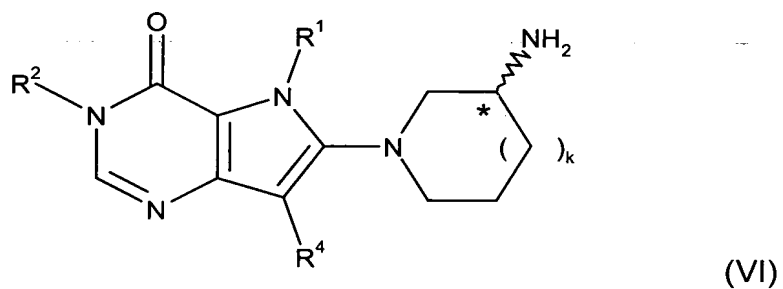
em que o símbolo * significa um centro quiral de configuração (S) ou (R).

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (IV) ou fórmula (V):



ou um sal farmaceuticamente aceitável de profármaco deste.

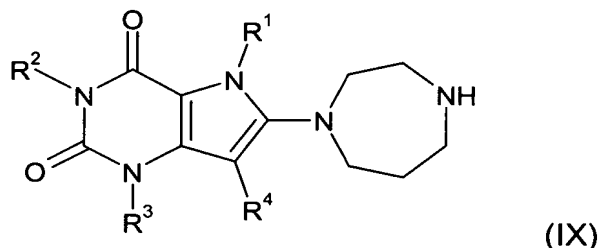
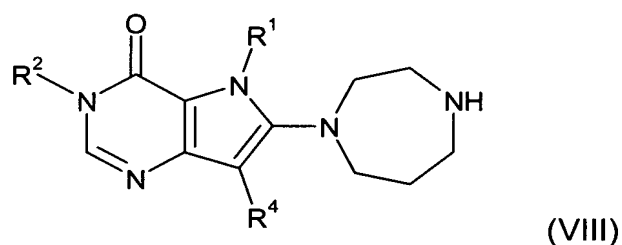
5 7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a fórmula (VI) ou fórmula (VII):



em que * significa um centro quiral de configuração (S) ou (R);
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^5 é homopiperazinila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a fórmula (VII) ou (IX):



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^1 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila); C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquenila (por exemplo, etenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 3-metil-but-2-enila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila ou 3-hexenila); e C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou C_6 alquinila (por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila ou 3-hexinila); qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor).

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado

pelo fato de que R^1 é metila, butila, 2-metoxietila, 3-metil-buten-2-ila ou but-2-inila.

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

- 5 $-(CH_2)_n-R^6$, em que n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e R^6 é carbociclila (por exemplo, cicloalquila ou arila) ou heterociclila (por exemplo, heterocicloalquila ou heteroarila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e em que o ou cada R^{12} é selecionado a partir de, por exemplo, ciano, trifluorometila, hidróxi; halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou com 1, 2, 3 ou mais halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro).

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^6 é arila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^6 é fenila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila; e n é 0, 1 ou 2.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^1 é 2-fluorobenzila ou benzila não-substituída.

17. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^6 é cicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R^6 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila; e n é 0, 1 ou 2.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado

pelo fato de que R^1 é ciclopropilmetila, 2-metilciclopropilmetila, ciclopropiletila ou ciclobutilmetila.

20. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^6 é heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R^6 é tetra-hidrofuranila; e n é 0, 1 ou 2.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R^1 é tetra-hidrofuranilmetila, por exemplo, tetra-hidrofuran-2-ilmetila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^6 é heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R^6 é tiazolila, furanila ou oxazolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila; e n é 0, 1 ou 2.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R^1 é tiazolilmetila, furanilmetila ou oxazolilmetila.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-(CH_2)_n-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^7$, $-(CH_2)_n-C(O)R^7$ ou $-(CH_2)_n-S(O)_mR^7$, em que n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e R^7 é arila ou heteroarila; qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; em que o ou cada R^{12} é selecionado a partir de, por exemplo, ciano, trifluorometila, hidróxi; halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou com 1 ou mais halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro).

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que n é 1 ou 2 e R^7 é fenila, naftila, tiofen-1-ila, tiofen-2-ila, benzo[b]tiofenila, piridin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-3-ila, pirazin-2-ila ou quinolin-4-ila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila.

28. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R^2 é 2-oxo-2-fenil-etila, 2-oxo-2-(3-metoxifenil)-etila ou R^2 é isoquinolin-1-ilmetila.

29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila (por exemplo, metila).

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que R^4 é $-CN$, $-C(O)OR^7$ ou $-C(O)NR^8R^9$.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que R^7 , R^8 e R^9 são cada qual independentemente hidrogênio ou C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila).

32. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

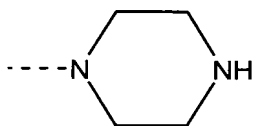
R^1 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila ou $-(CH_2)_n-R^6$, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

R^2 é $-(CH_2)_n-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^7$, $-(CH_2)_n-C(O)R^7$ ou $-(CH_2)_n-S(O)_mR^7$, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

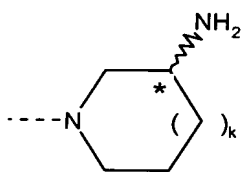
R^3 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;

R^4 é hidrogênio, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_mR^8$ ou $-CH_2OR^{10}$;

R^5 é um grupo de fórmula (iii) ou fórmula (iv):



(iii)



(iv)

em que * significa um centro quiral de configuração (S) ou (R) e k é 0, 1 ou 2;

R^6 e R^7 são cada qual independentemente carbociclila (por exemplo, cicloalquila ou arila) ou heterociclila (por exemplo, heterocicloalquila ou heteroarila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

R^8 e R^9 são cada qual independentemente hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; ou R^8 e R^9 empregados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados foram heterociclila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

R^{10} é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de R^{11} e R^{12} ;

R^{11} é arila ou heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

cada R^{12} é independentemente selecionado a partir de:

(i) porções funcionais selecionadas a partir de hidróxi, halogênio, amino e -CN;

(ii) alquila que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênios;

(iii) alquila que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituída com uma ou duas das referidas porções funcionais (i);

(iv) alcóxi que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4 ou 5 halogênio; e

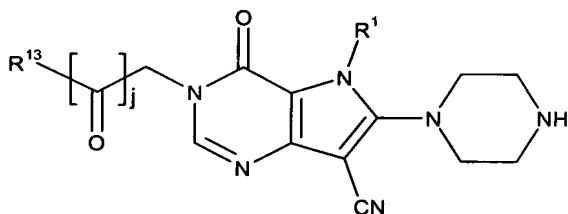
(v) alcóxi que tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e opcionalmente substituído com uma ou duas das referidas porções funcionais (i); e

m é 0, 1 ou 2; e

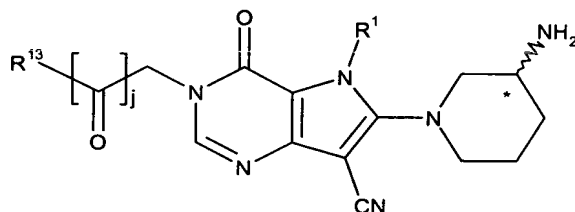
o ou cada n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

33. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (VIII) ou fórmula (IX):



(VIII)



(IX)

5 em que

* significa um centro quiral de configuração (S) ou (R), em particular configuração (R);

R¹ é como definido na reivindicação 1;

10 R¹³ é arila ou heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²; e

j é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou profármaco deste.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que R¹ é C₁-₆ alquila, C₂-₆ alquenila ou C₂-₆ alquinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R¹²;

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado a partir de C₁, C₂, C₃ ou C₄ alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila); C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆ alquenila (por exemplo, etenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 3-metil-but-2-enila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila ou 3-hexenila); e C₂, C₃, C₄, C₅ ou C₆ alqui-

nila (por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila ou 3-hexinila); qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, C_{1-6} alcóxi, hidróxi ou halogênio (por exemplo, cloro ou flúor).

36. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^1 é metila, butila, 2-metoxietila, 3-metil-buten-2-ila ou but-2-inila.

37. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que R^1 é $-(CH_2)_n-R^6$, em que n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e R^6 é carbociclila (por exemplo, cicloalquila ou arila) ou heterociclila (por exemplo, heterocicloalquila ou heteroarila), qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e em que o ou cada R^{12} é selecionado a partir de, por exemplo, ciano, trifluorometila, hidróxi; halogênio (por exemplo, cloro ou flúor); C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila ou *terc*-butila) opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 hidróxi ou com 1, 2, 3 ou mais halogênios (por exemplo, cloro ou flúor); e C_1 , C_2 , C_3 ou C_4 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, *terc*-butóxi), opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro).

38. Composto de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que R^6 é arila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

39. Composto de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^6 é fenila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila; e n é 0, 1 ou 2.

40. Composto de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^1 é 2-fluorobenzila ou benzila não-substituída.

41. Composto de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que R^6 é cicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} .

42. Composto de acordo com a reivindicação 41, caracterizado

pelo fato de que R^6 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila; e n é 0, 1 ou 2.

5 43. Composto de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que R^1 é ciclopropilmetila, 2-metilciclopropilmetila, ciclopropiletila ou ciclobutilmetila.

 44. Composto de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que R^6 é heterocicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2,
10 3, 4 ou 5 R^{12} .

 45. Composto de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que R^6 é tetra-hidrofuranila; e n é 0, 1 ou 2.

 46. Composto de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que R^1 é tetra-hidrofuranilmetila, por exemplo, tetra-hidrofuran-
15 2-ilmetila.

 47. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que R^6 é heteroarila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou
5 5 R^{12} .

 48. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado
20 pelo fato de que R^6 é tiazolila, furanila ou oxazolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, trifluorometila, metila e etila; e n é 0, 1 ou 2.

 49. Composto de acordo com a reivindicação 48, caracterizado
25 pelo fato de que R^1 é tiazolilmetila, furanilmetila ou oxazolilmetila.

 50. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 49, caracterizado pelo fato de que R^{13} é arila, em particular fenila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por
30 exemplo, independentemente selecionado a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila.

 51. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 49, caracterizado pelo fato de que R^{13} é heteroarila, em particular qui-

nolinila, por exemplo, quinolin-4-ila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que o ou cada R^{12} é, por exemplo, independentemente selecionado a partir de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro), hidróxi, ciano, metóxi, etóxi, metila, trifluorometila e etila.

5 52. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 51, caracterizado pelo fato de que j é 0.

53. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 51, caracterizado pelo fato de que j é 1.

54. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
10 a 7 e 10 a 53, caracterizado pelo fato de que R^5 é diferente de homopiperazinila opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R e em que pelo menos duas das condições seguintes aplicam-se:

(i) R^1 é selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4
15 ou 5 substituintes selecionados a partir de R^{12} , carbociclila e heterociclila; ou R^1 é carbociclila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

(ii) R^2 é -W-hidrocarbila ou -W-heterociclila, qualquer uma das
20 quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que W é um ligador; e

(iii) R^4 é ciano.

55. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, caracterizado pelo fato de que pelo menos duas das condições seguintes aplicam-se:

25 (i) R^1 é selecionado a partir de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila e C_{2-6} alquinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados a partir de R^{12} , carbociclila e heterociclila; ou R^1 é carbociclila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ;

30 (ii) R^2 é -W-hidrocarbila ou -W-heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} , em que W é um ligador; e

(iii) R^4 é ciano.

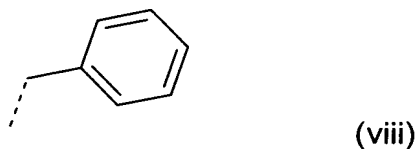
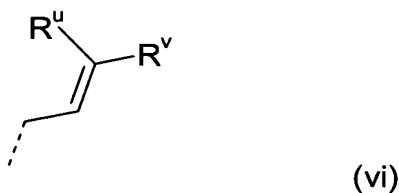
56. Composto de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que as condições (i) e (ii) aplicam-se.

57. Composto de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que as condições (i) e (iii) aplicam-se.

58. Composto de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que as condições (ii) e (iii) aplicam-se.

59. Composto de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que as condições (i), (ii) e (iii) aplicam-se.

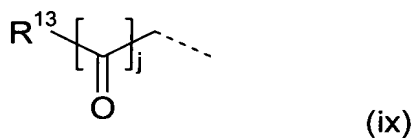
60. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 a 58, caracterizado pelo fato de que R^1 é um grupo de fórmula (vi), (vii) ou (viii):



em que R^u e R^v são cada qual independentemente selecionado a partir de hidrogênio e R^{12} , ou empregados junto com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam ciclopropila.

61. Composto, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que R^u e R^v são cada qual independentemente hidrogênio, flúor, cloro ou metila.

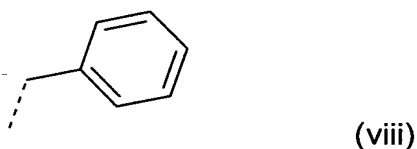
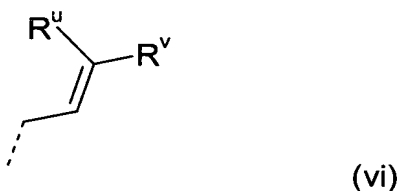
62. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 a 56, 58 e 59, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo de fórmula (ix):



em que

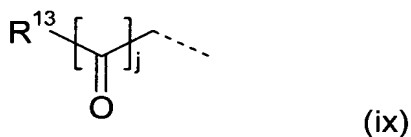
R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e
 j é 0 ou 1.

- 5 63. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 54, 55 e 59, caracterizado pelo fato de que R^1 é um grupo de fórmula (vi), (vii) ou (viii):



em que R^u e R^v são cada qual independentemente selecionados a partir de hidrogênio e R^{12} ; e

- 10 R^2 é um grupo de fórmula (ix):

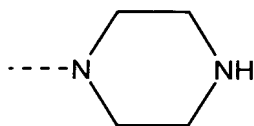


em que

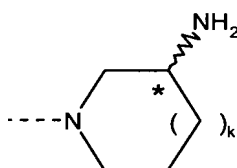
R^{13} é hidrocarbila ou heterociclila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída com 1, 2, 3, 4 ou 5 R^{12} ; e
 j é 0 ou 1.

- 15 64. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 a 63, caracterizado pelo fato de que R^5 é um grupo de fórmula (iii) ou

fórmula (iv):

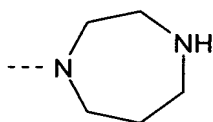


(iii)



(iv).

65. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 63, caracterizado pelo fato de que R^5 é um grupo de fórmula (v):



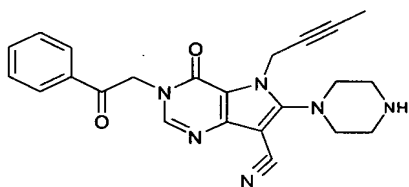
(v).

66. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 a 65, caracterizado pelo fato de que X é $-CH=$ e Y é $=N-$.

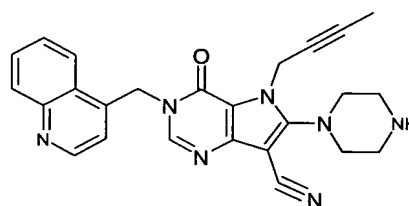
67. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 a 65, caracterizado pelo fato de que X é $-C(O)-$ e Y é $-N(R^3)-$.

68. Composto de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio ou metila.

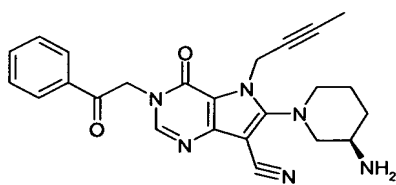
69. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:



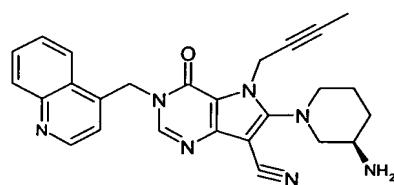
A1



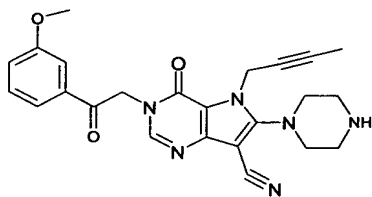
A2



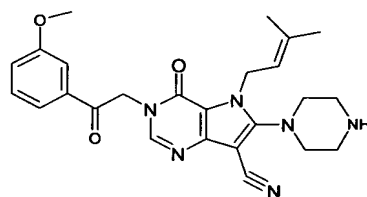
B1



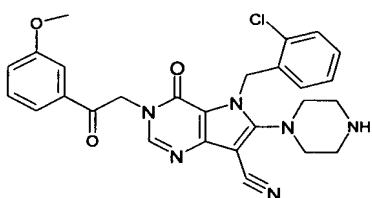
B2



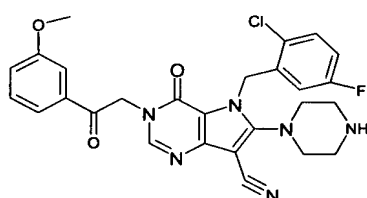
C1



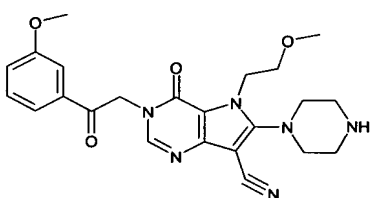
C2



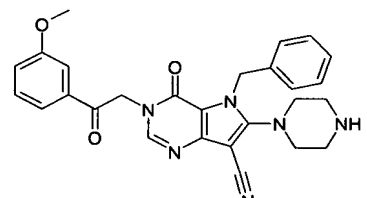
C3



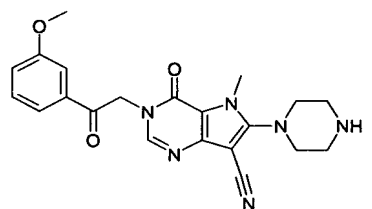
C4



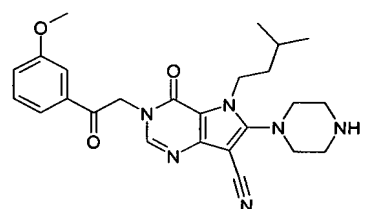
C5



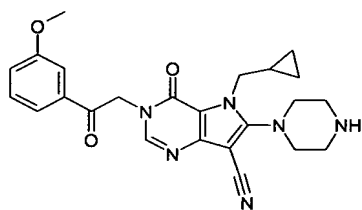
C6



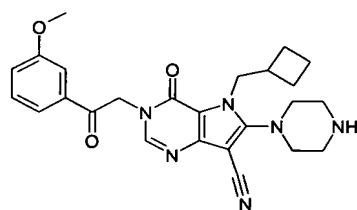
C7



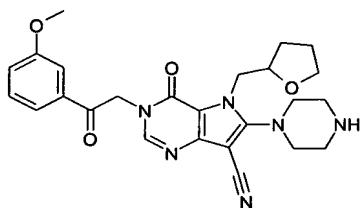
C8



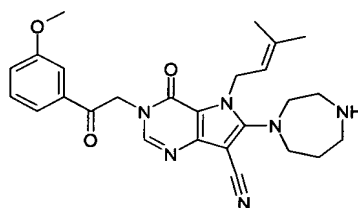
C9



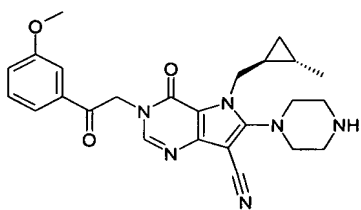
C10



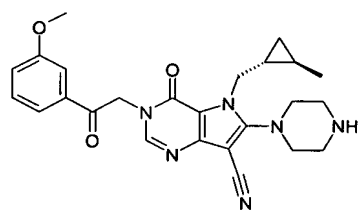
C11



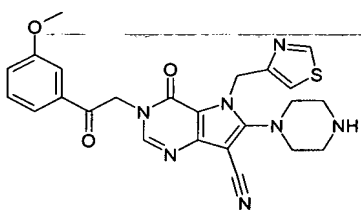
C12



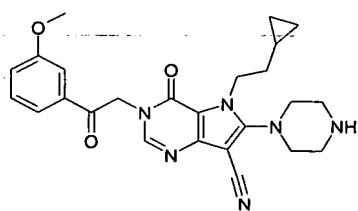
C13 (1S,2S)



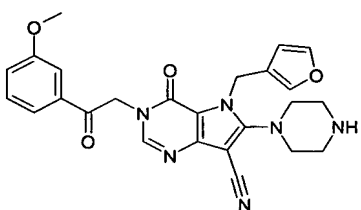
C13 (1R,2R)



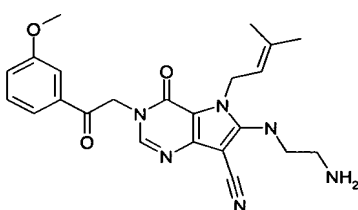
C14



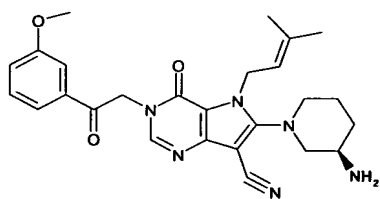
C15



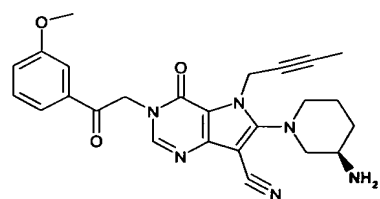
C16



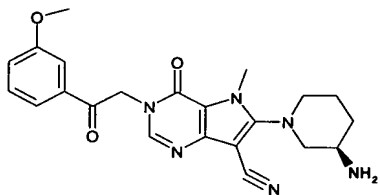
C17



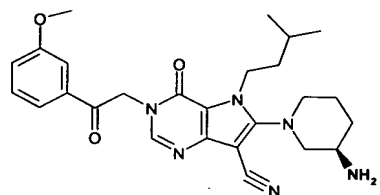
D1



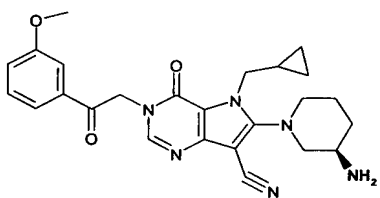
D2



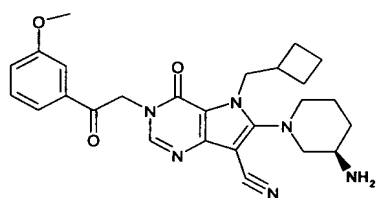
D3



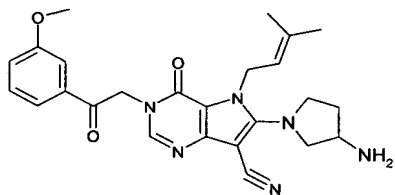
D4



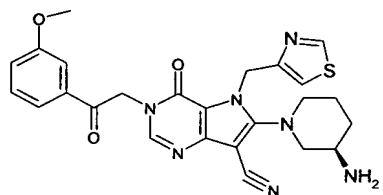
D5



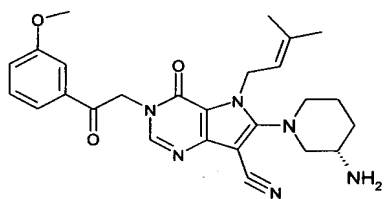
D6



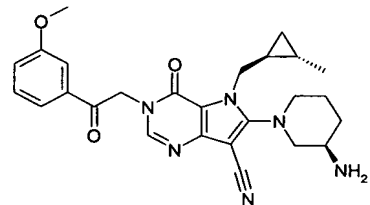
D7



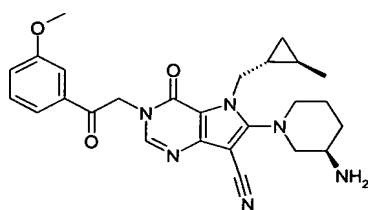
D8



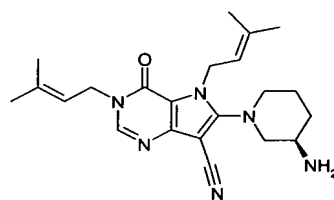
D9



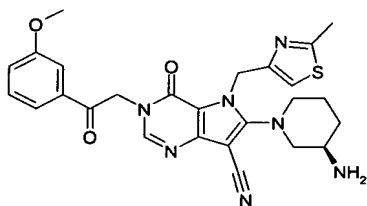
D10 (1S,2S)



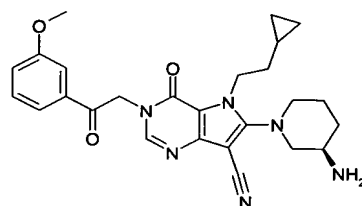
D10 (1R,2R)



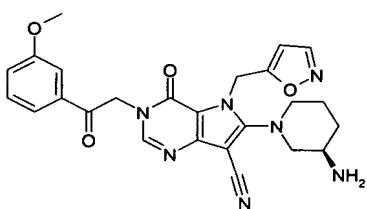
D11



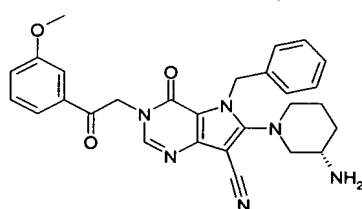
D12



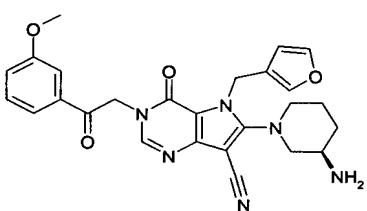
D13



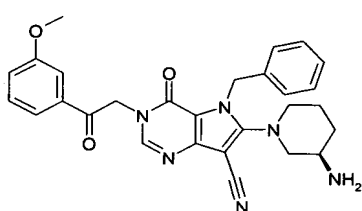
D14



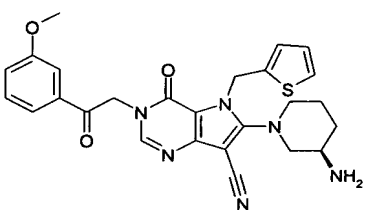
D15



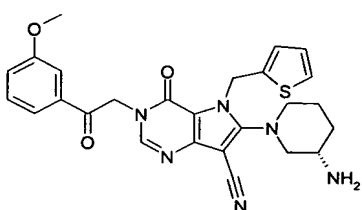
D16



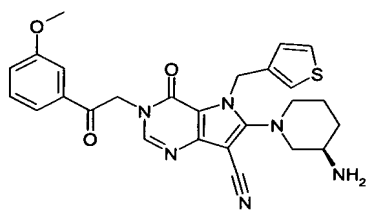
D17



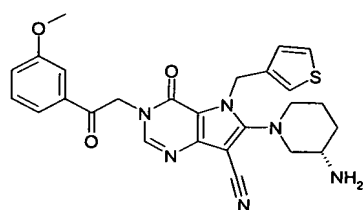
D18



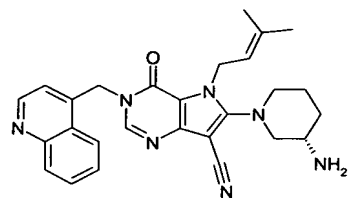
D19



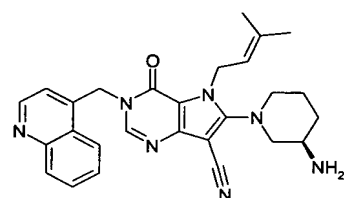
D20



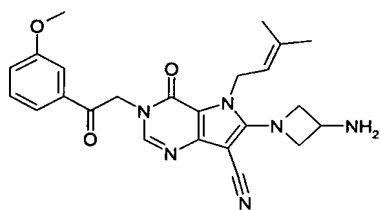
D21



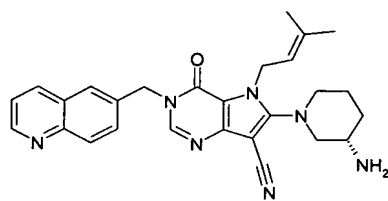
D22



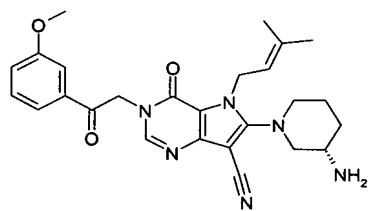
D23



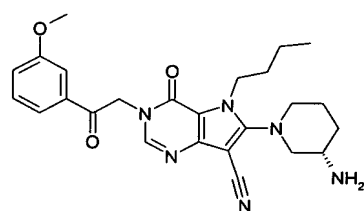
D24



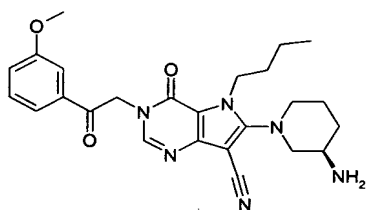
D25



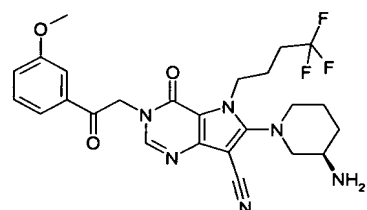
D26



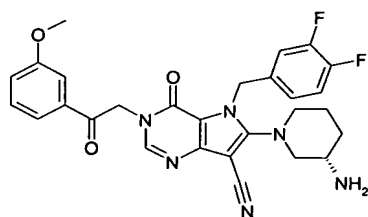
D27



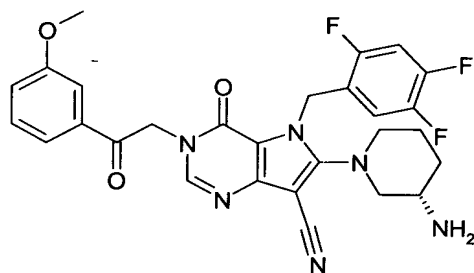
D28



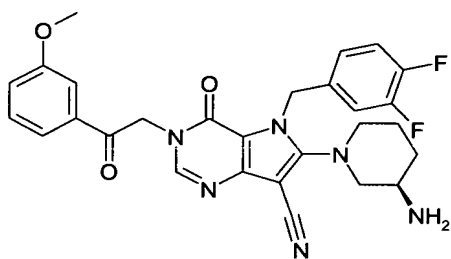
D29



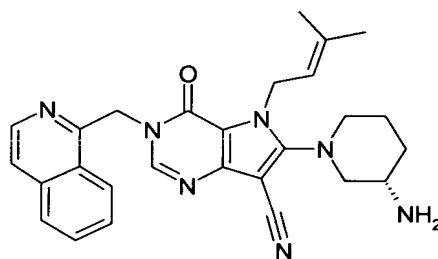
D30



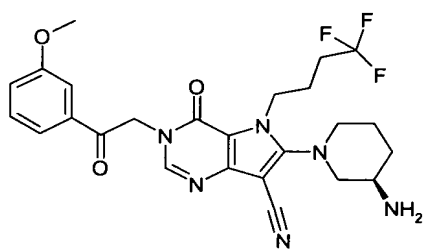
D31



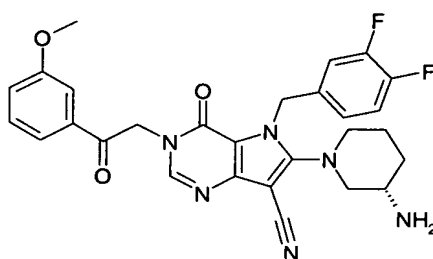
D32



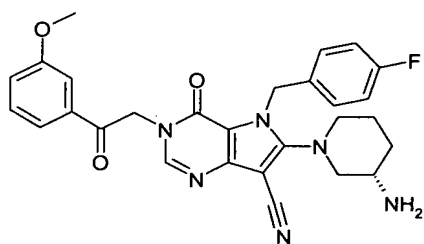
D33



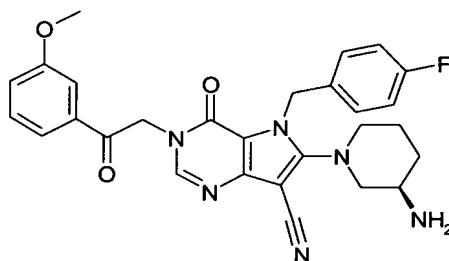
D34



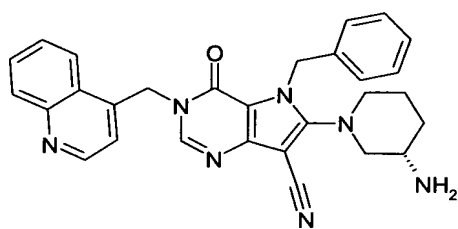
D35



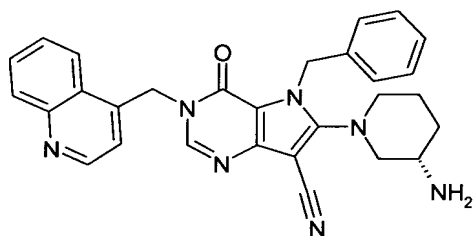
D36



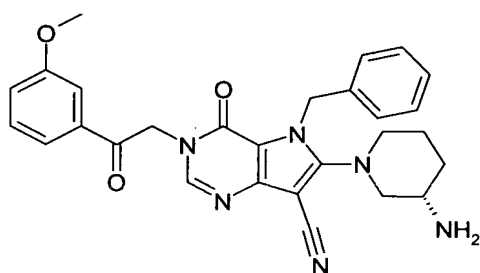
D37



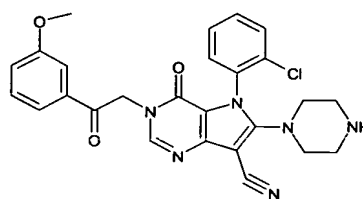
D38



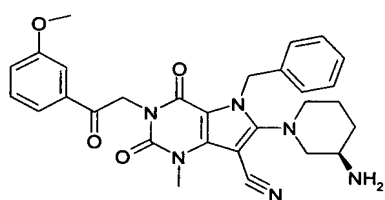
D39



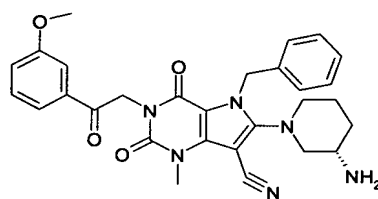
D40



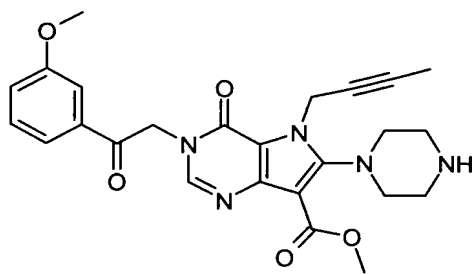
E1



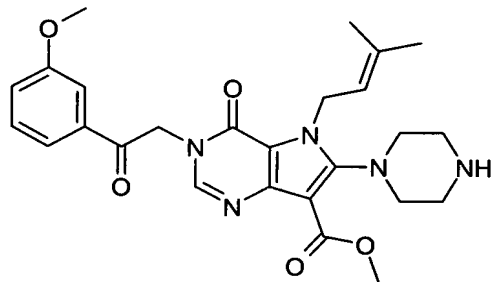
F1



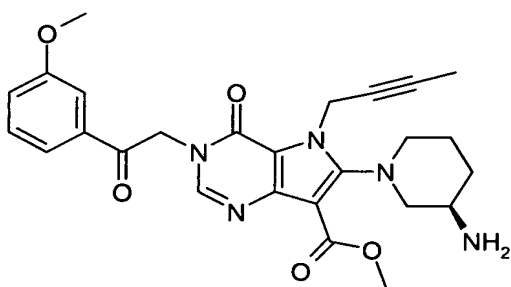
F2



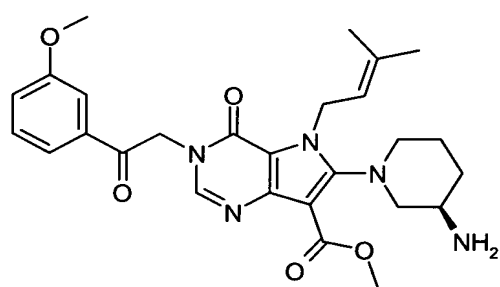
G1



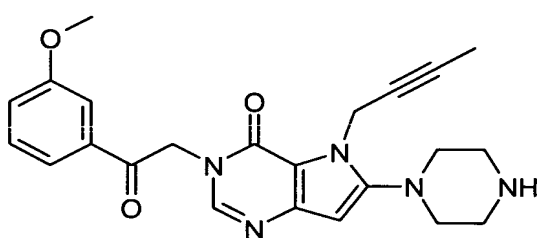
G2



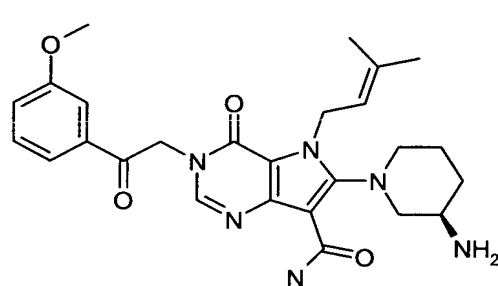
H1



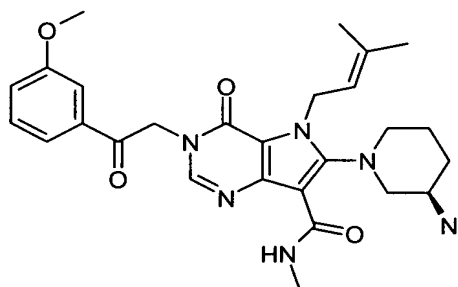
H2



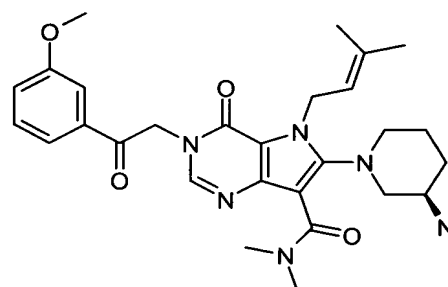
I1



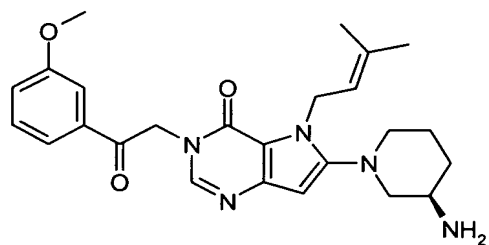
J1



J2



J3

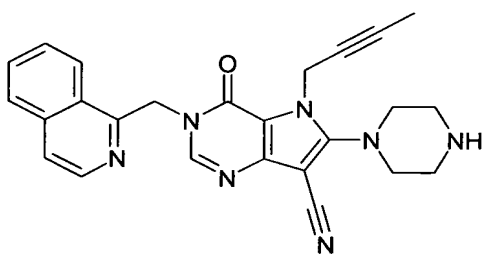


K1

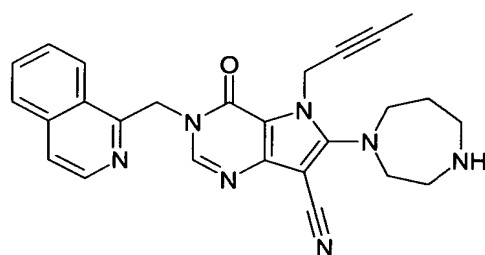
ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável ou profármaco deste.

70. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

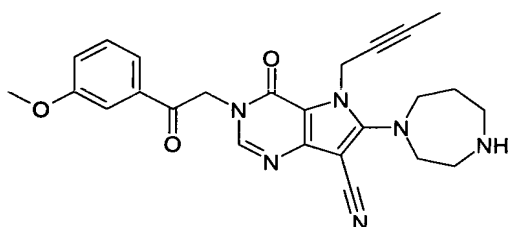
pelo fato de que é selecionado a partir de:



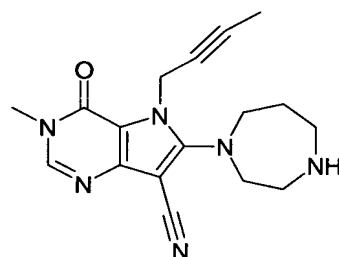
C18



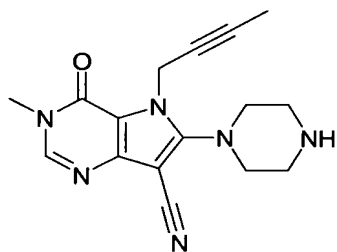
C19



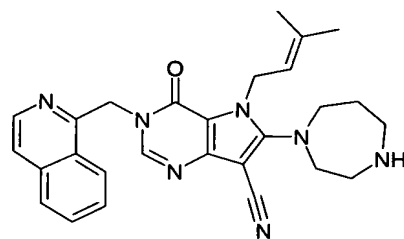
C20



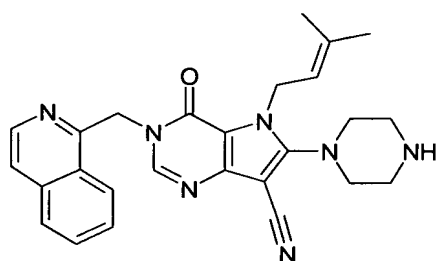
C21



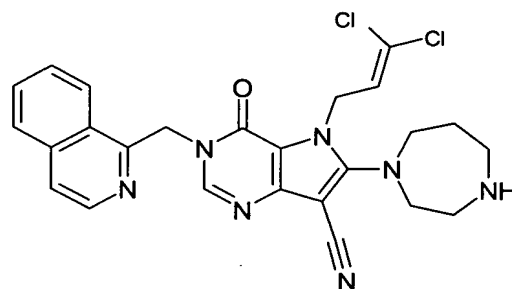
C22



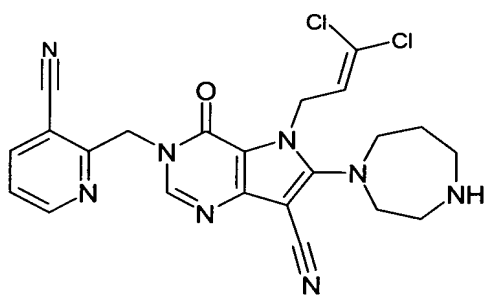
C23



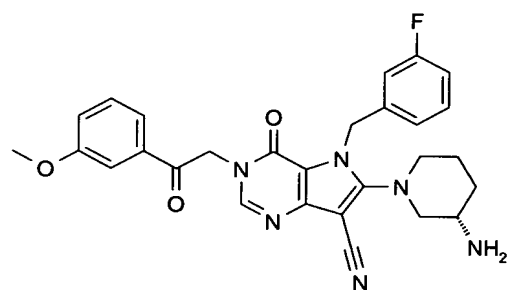
C24



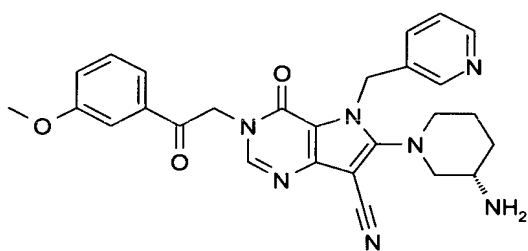
C25



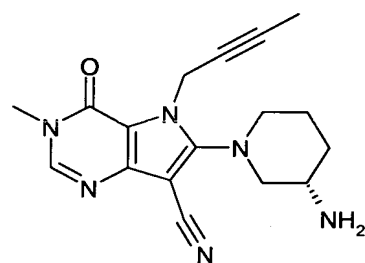
C26



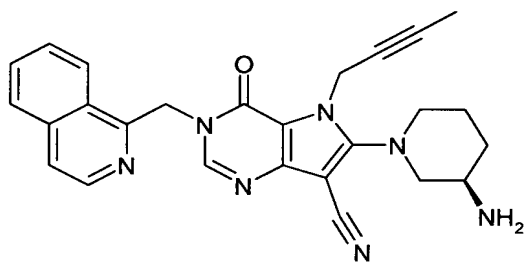
D41



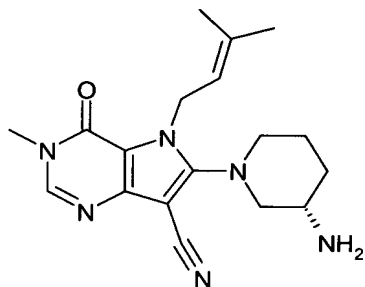
D42



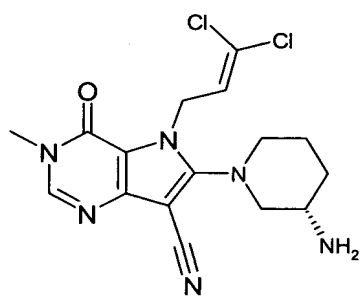
D43



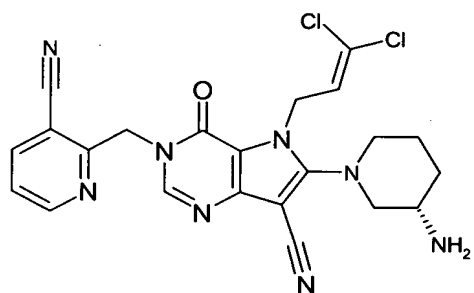
D44



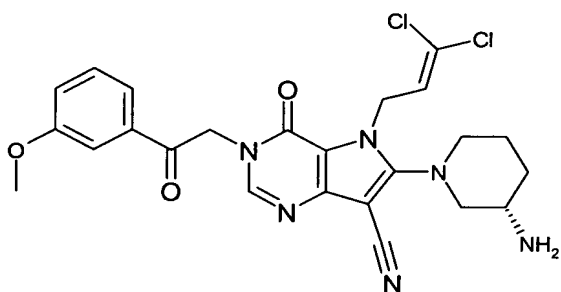
D45



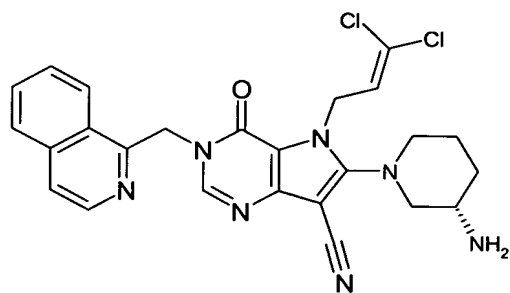
D46



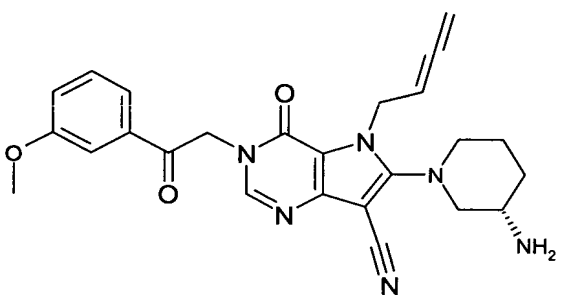
D47



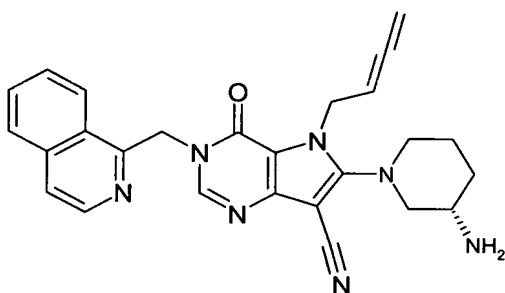
D48



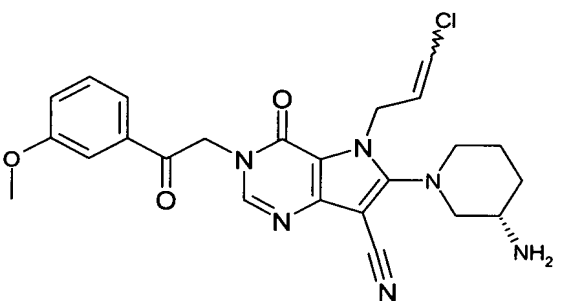
D49



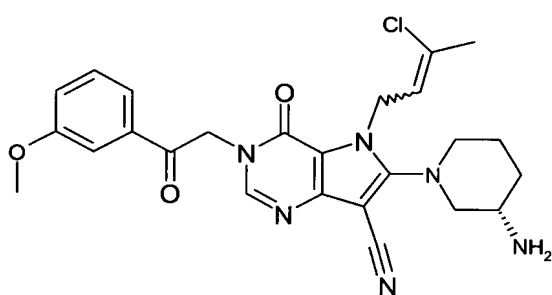
D50



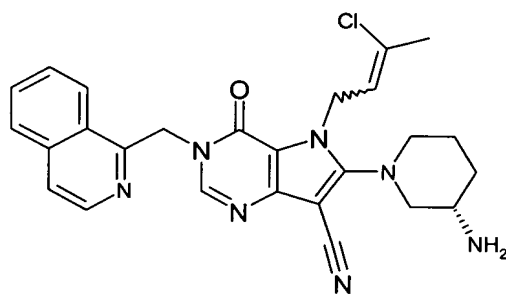
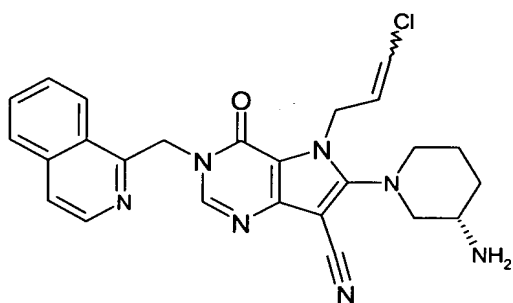
D51



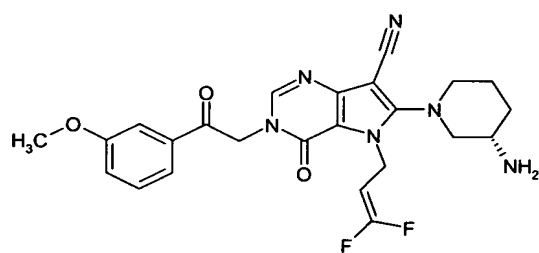
D52



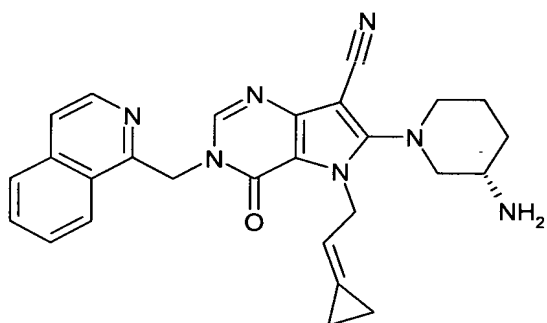
D53



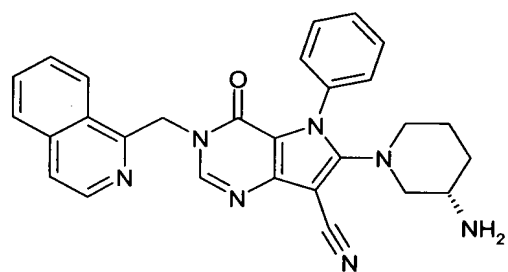
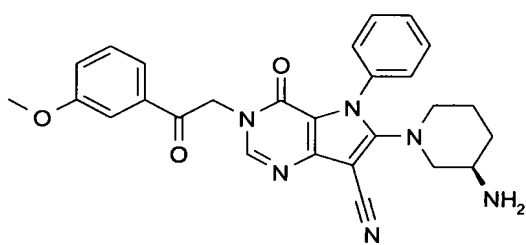
D55



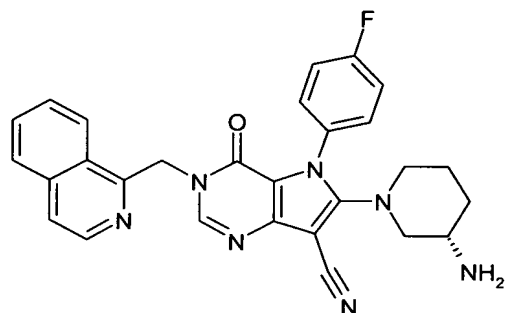
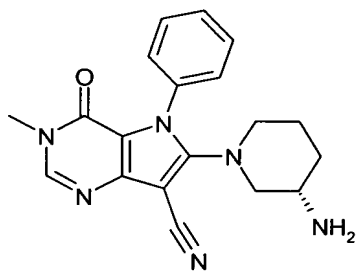
D57



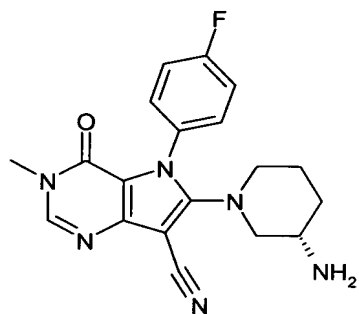
D58



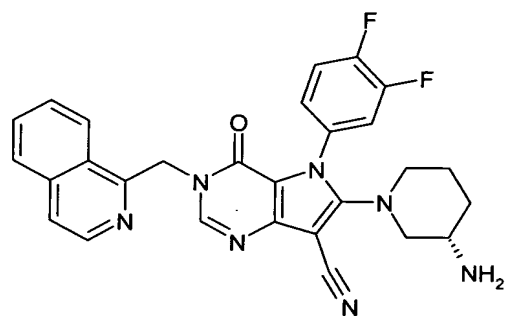
E4



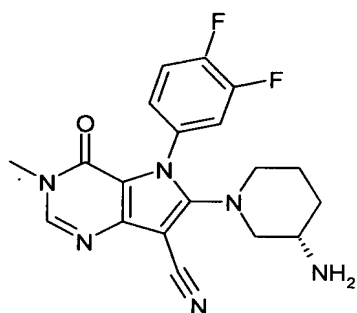
E5



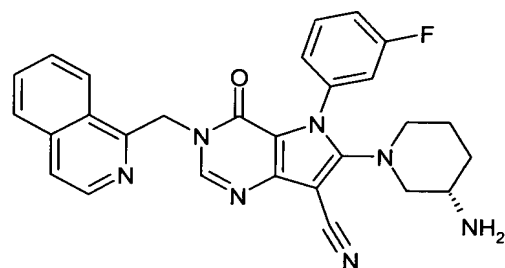
E6



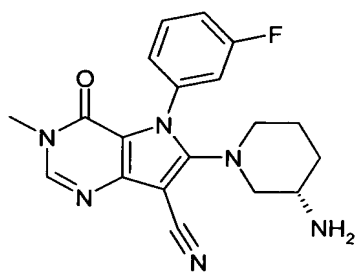
E7



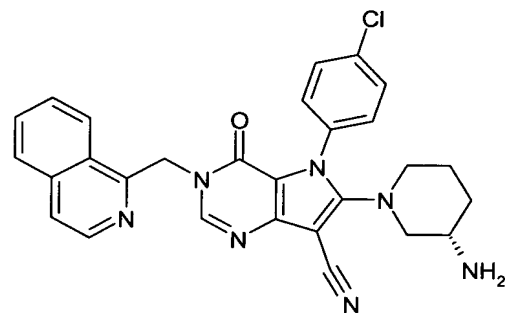
E8



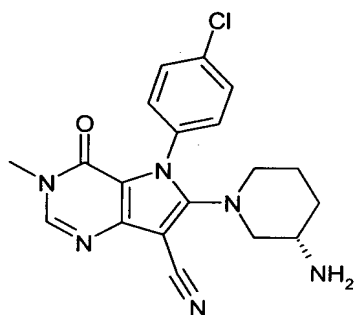
E9



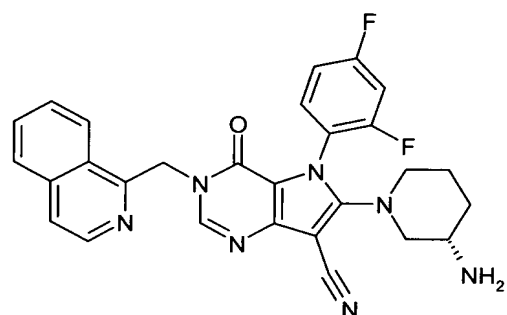
E10



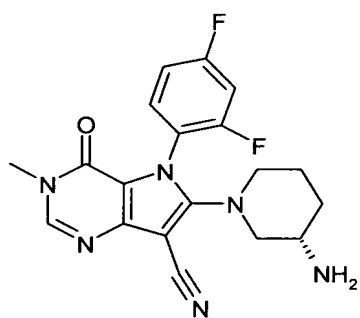
E11



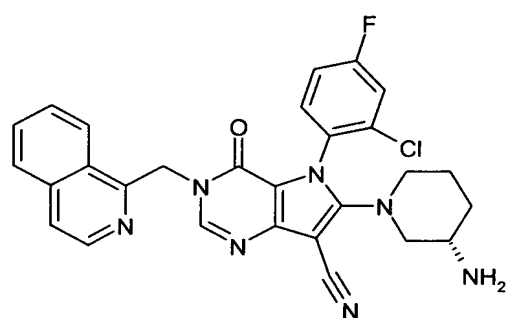
E12



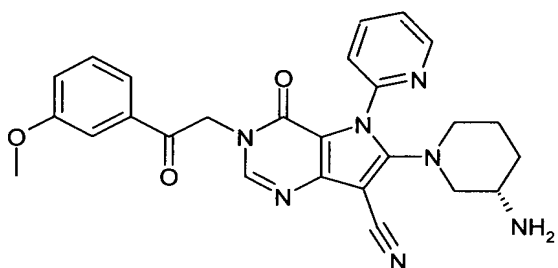
E13



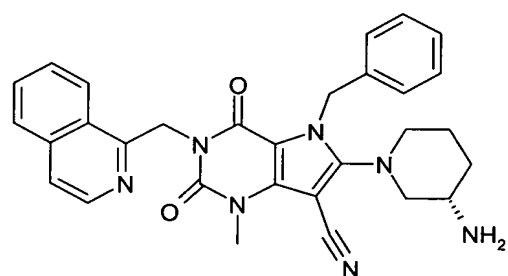
E14



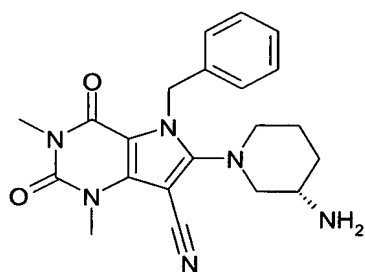
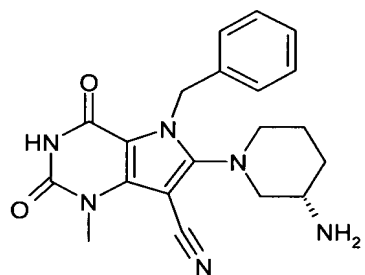
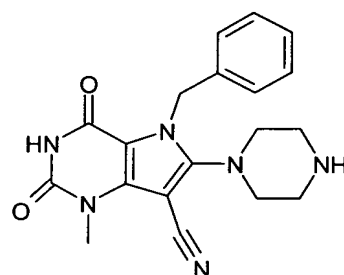
E15



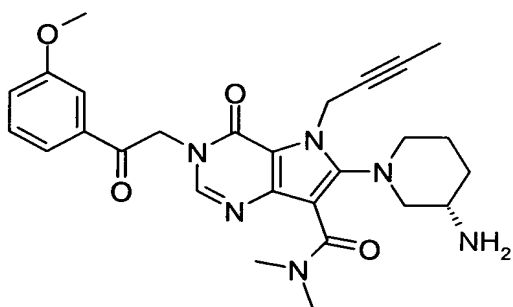
E16



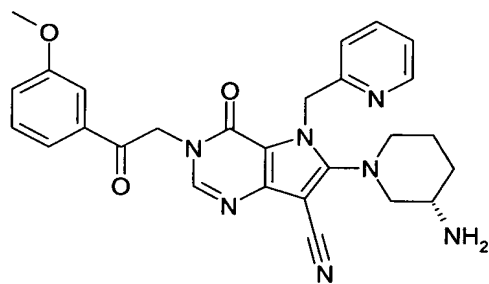
E17

F₃F₄

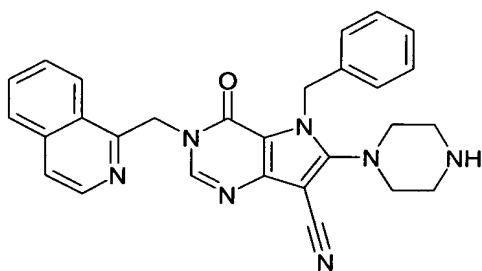
F5



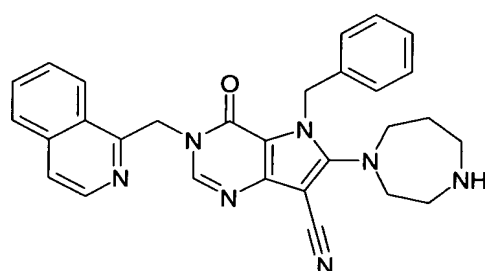
F6



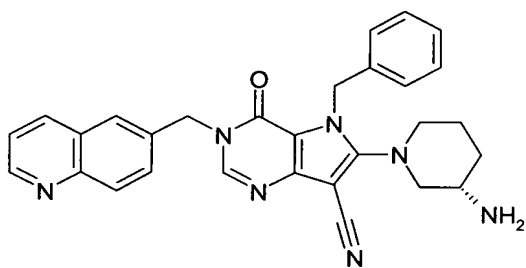
J4



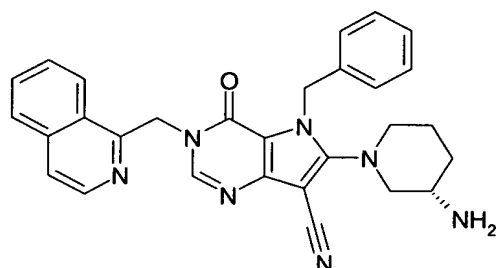
L1



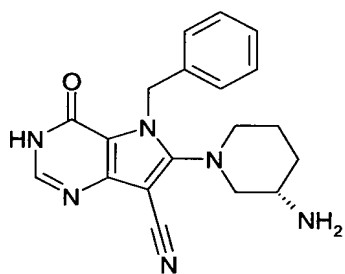
M1



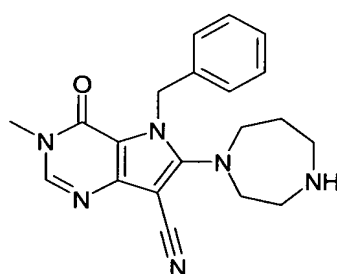
M2



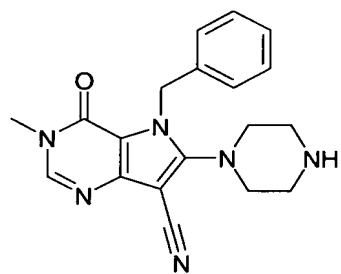
M3



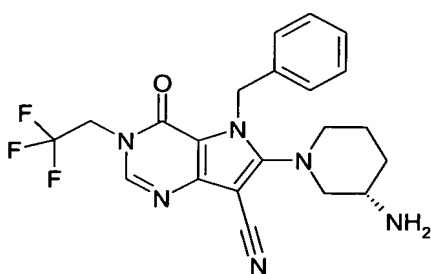
M4



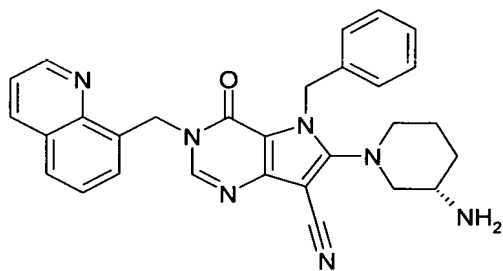
M5



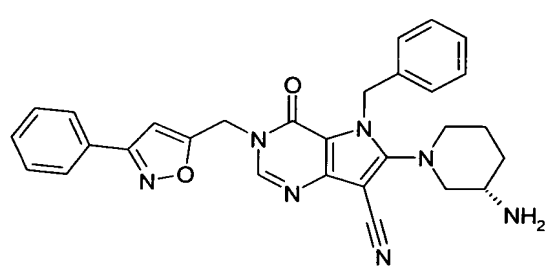
M6



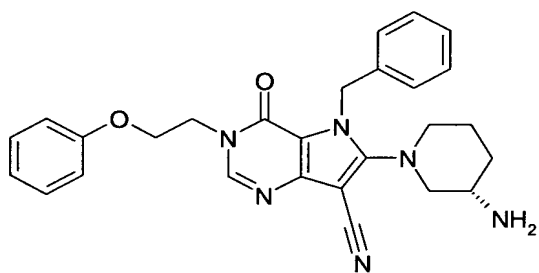
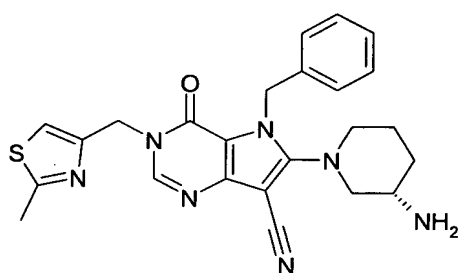
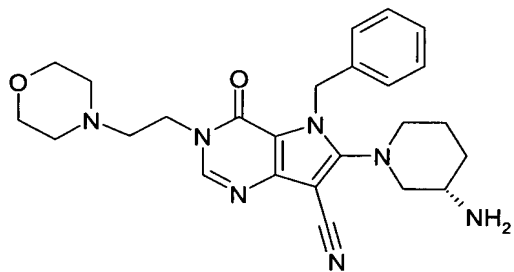
M7



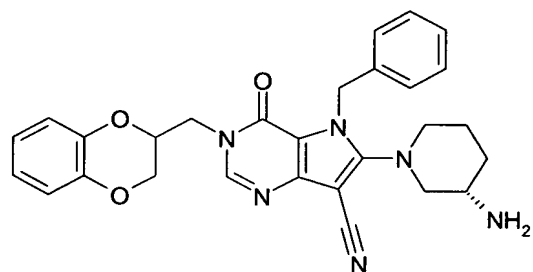
M8



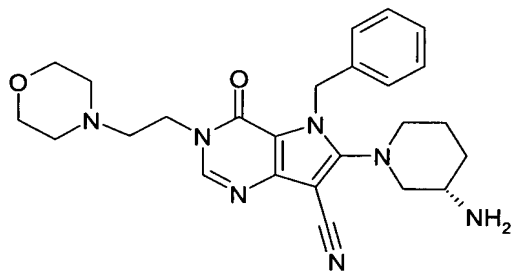
N1

N₂N₃

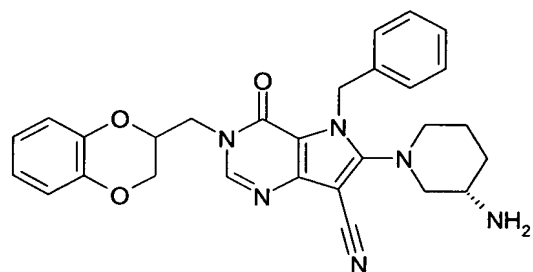
N4

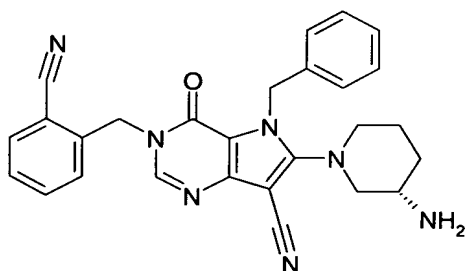


N5

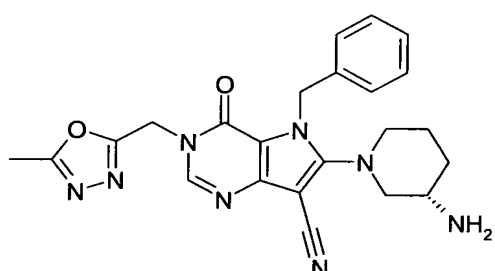


N6

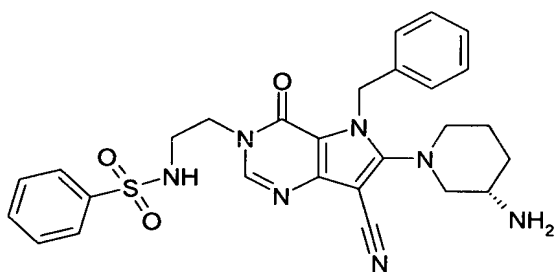




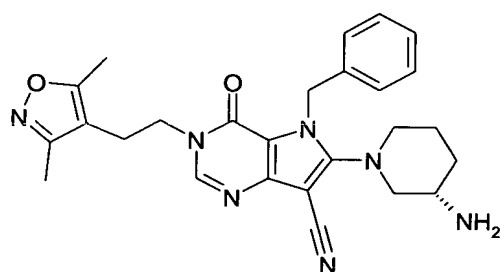
N7



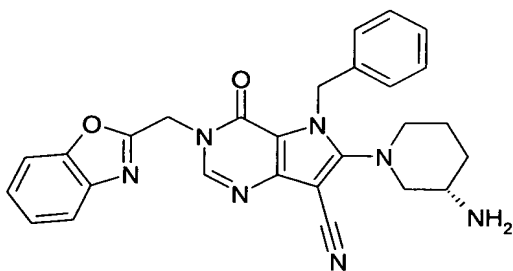
N8



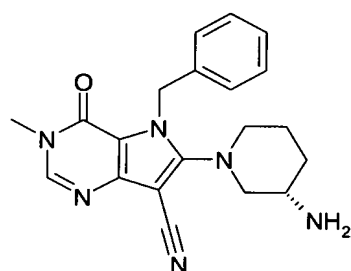
N9



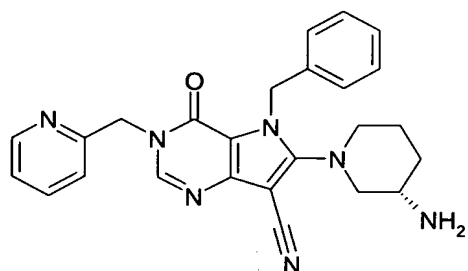
N10



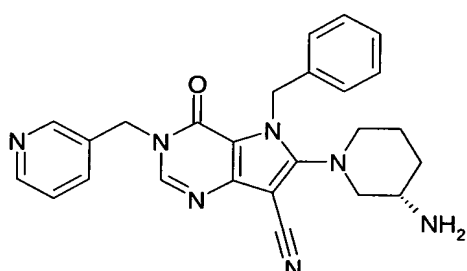
N11



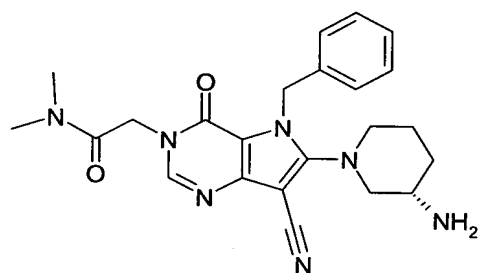
N12



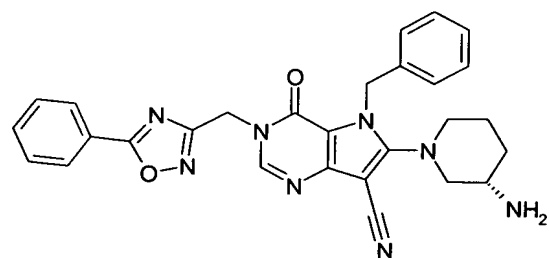
N13



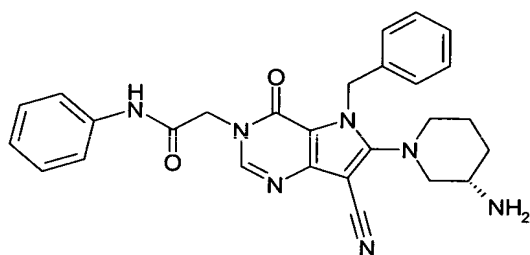
N14



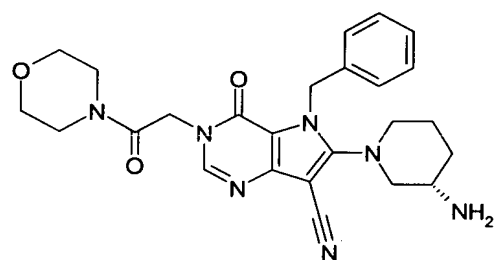
N15



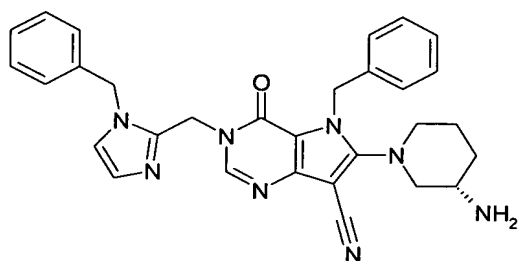
N16



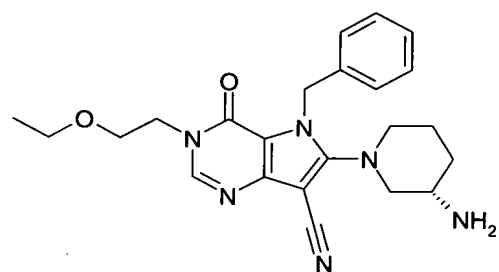
N17



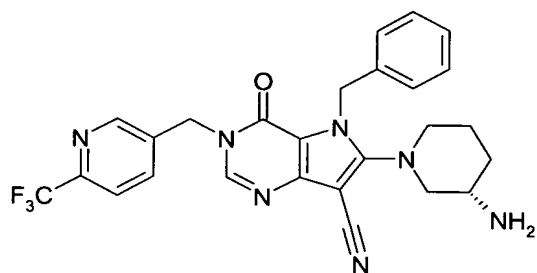
N18



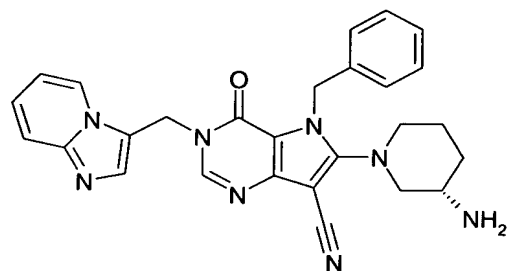
N19



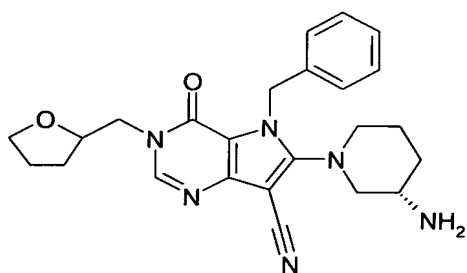
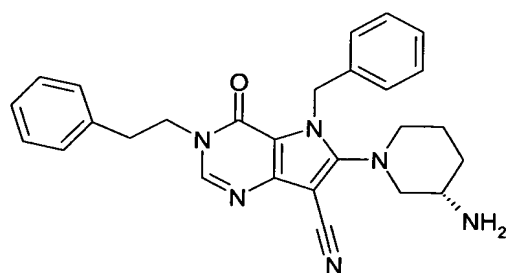
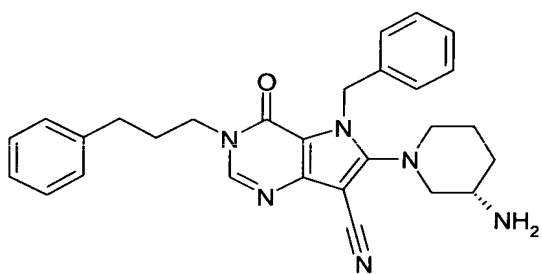
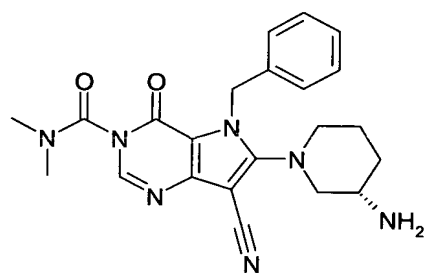
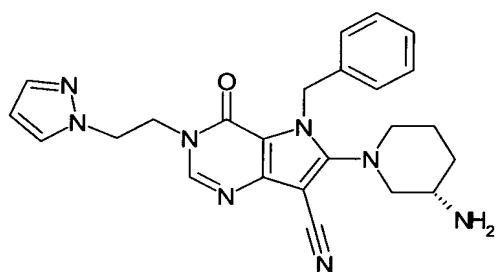
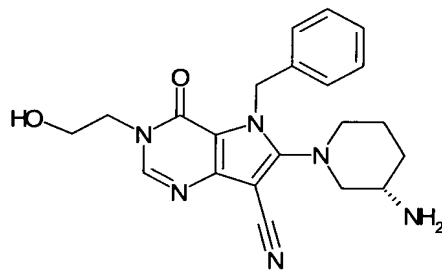
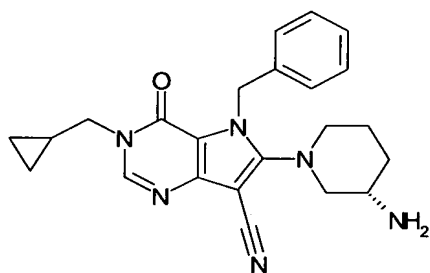
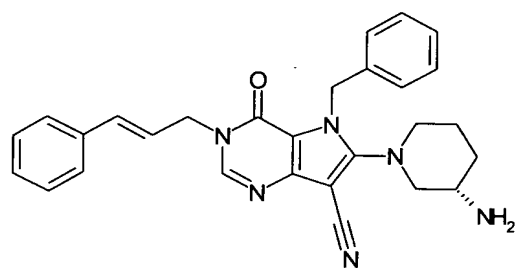
N20

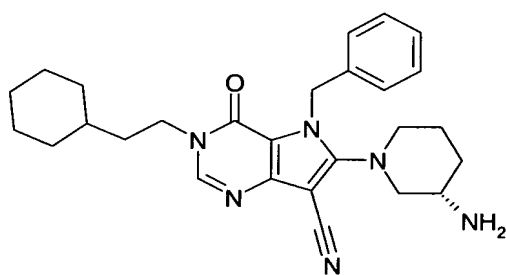
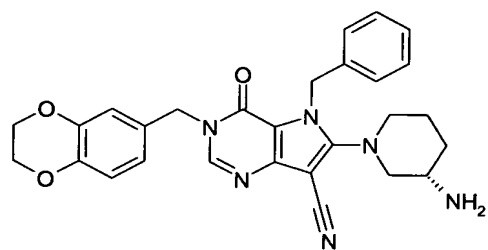
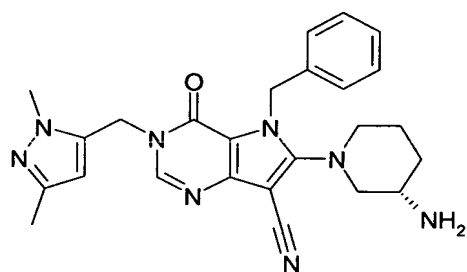
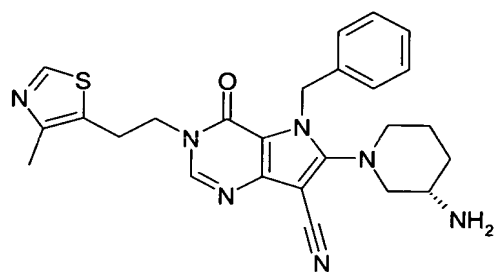
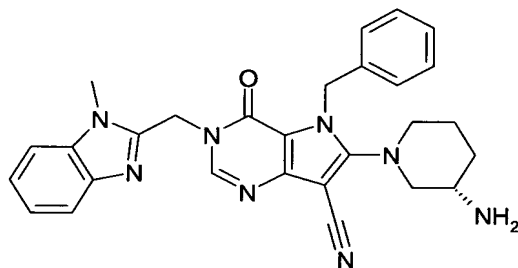
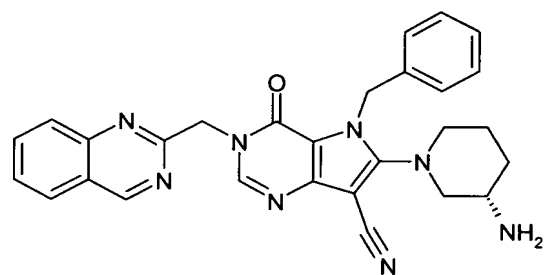
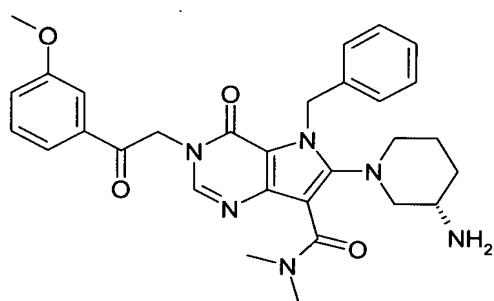
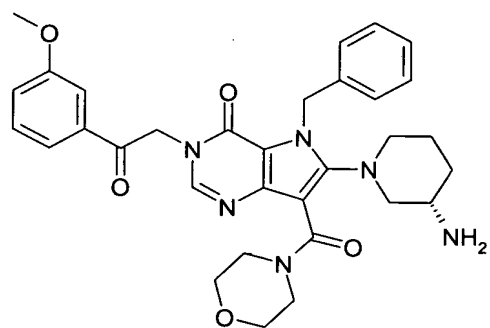


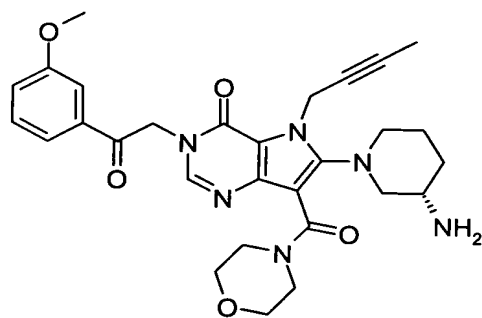
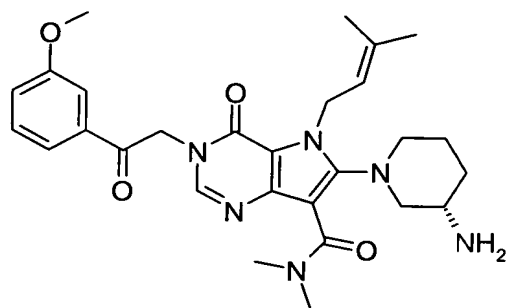
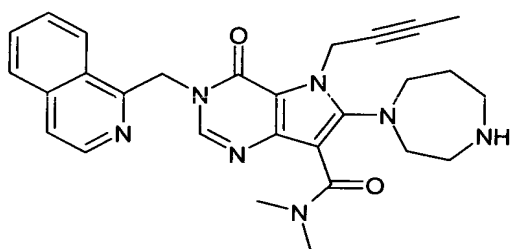
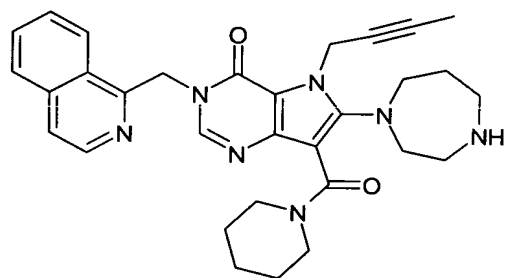
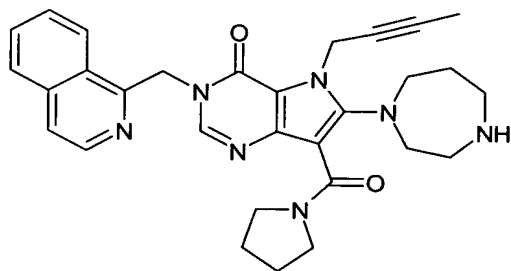
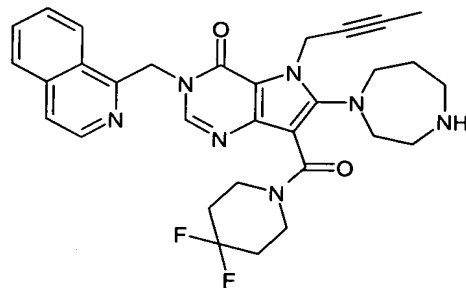
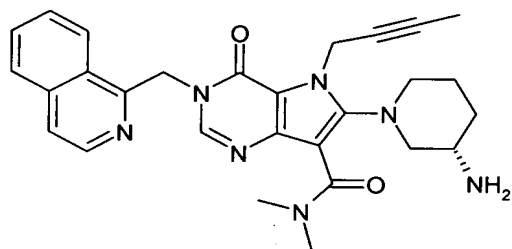
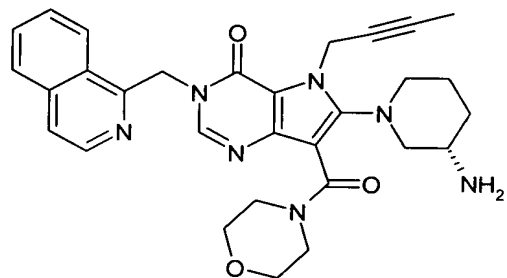
N21

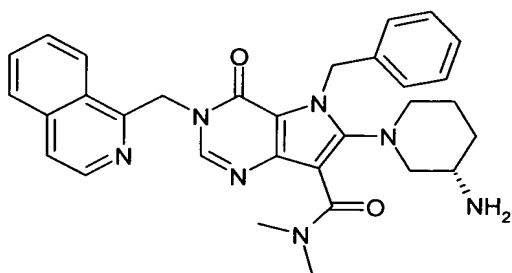


N22

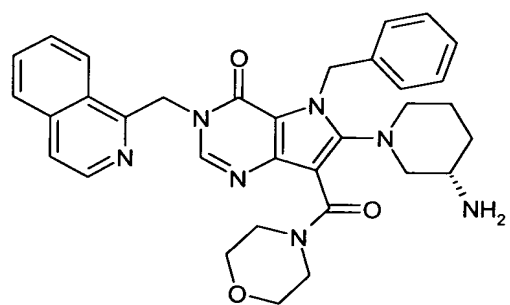
N₂₃N₂₄N₂₅N₂₆N₂₇N₂₈N₂₉N₃₀

N₃₁N₃₂N₃₃N₃₄N₃₅N₃₆O₁O₂

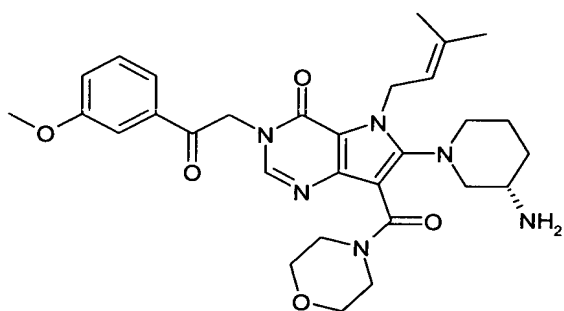
O₃O₄O₅O₆O₇O₈O₉O₁₀



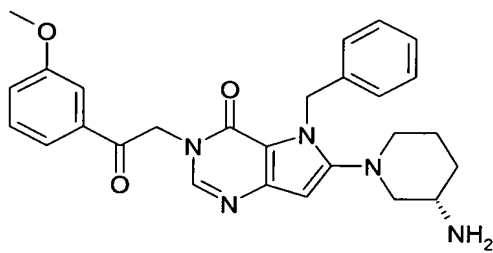
O11



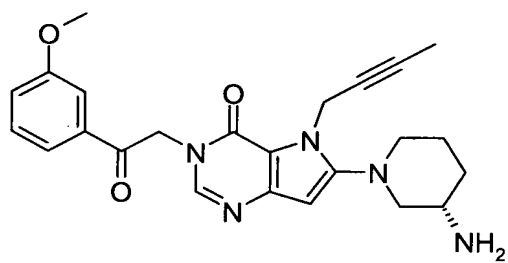
O12



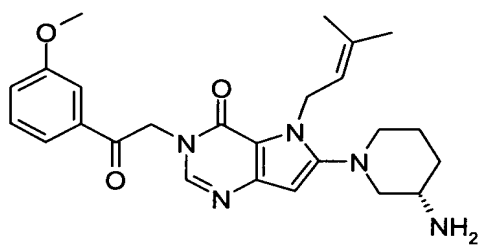
O13



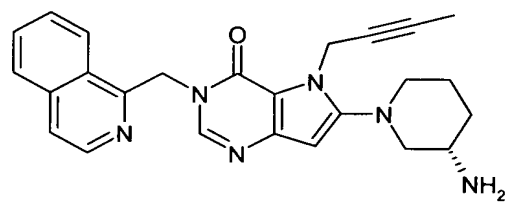
P1



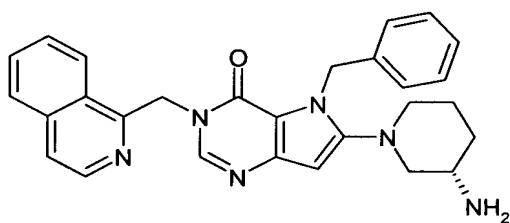
P2



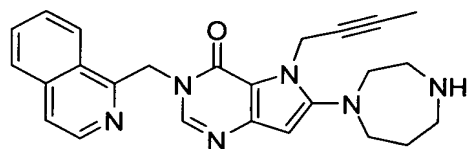
P3



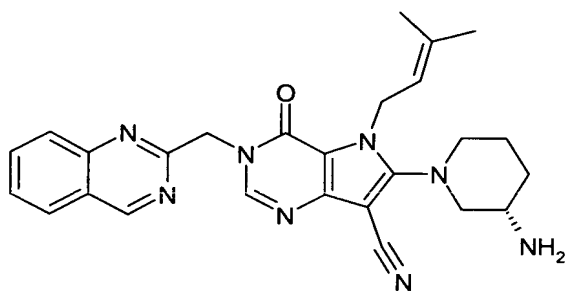
P4



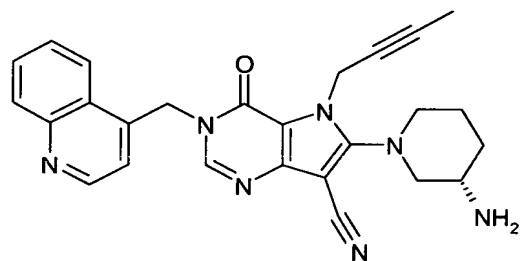
P5



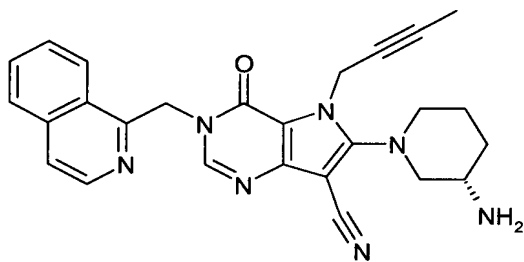
P6



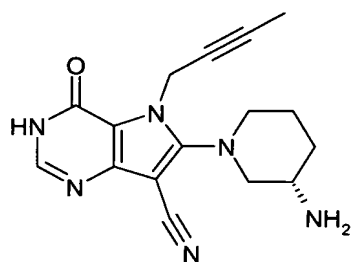
Q1



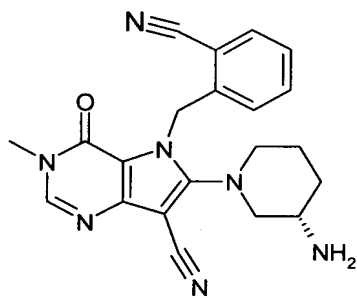
Q2



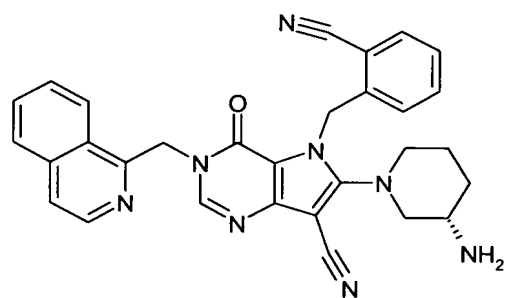
Q3



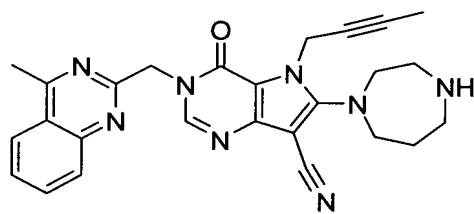
Q4



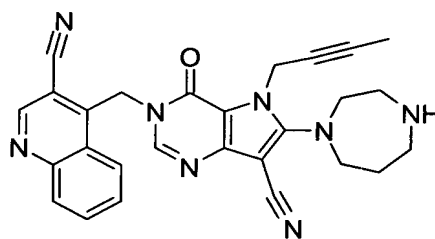
Q5



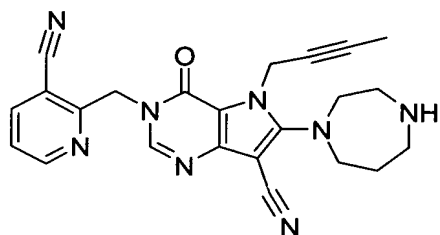
Q6



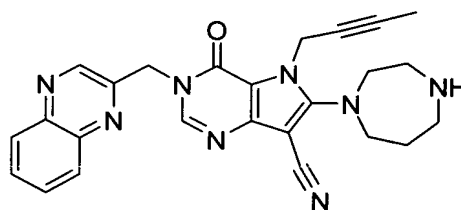
Q7



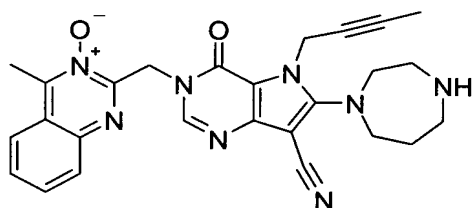
Q8



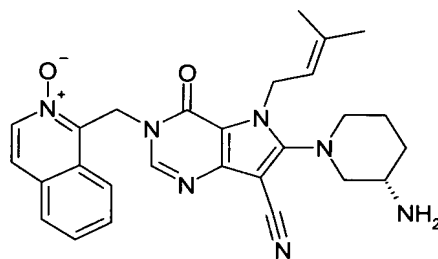
Q9



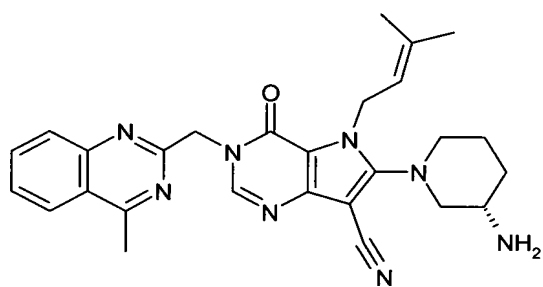
Q10



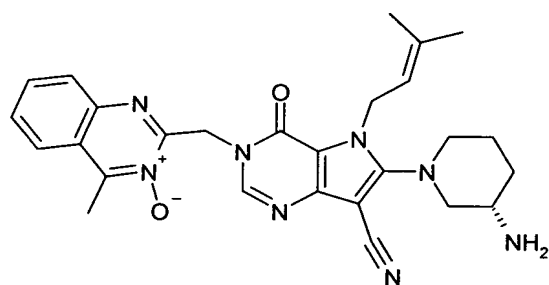
Q11



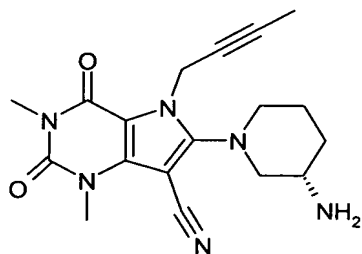
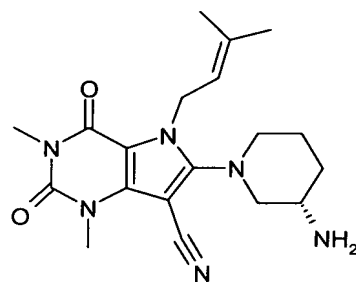
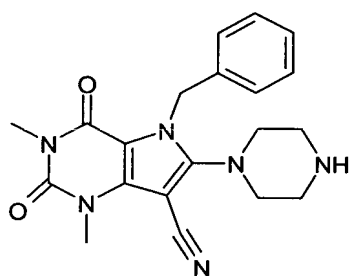
Q12



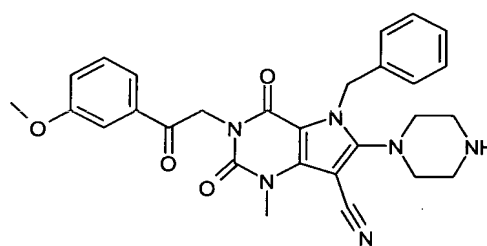
Q13



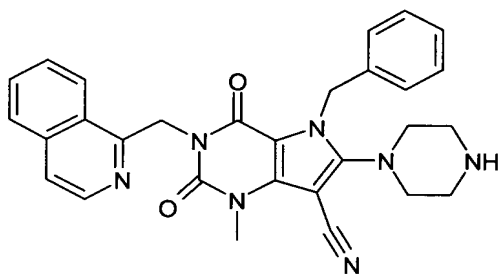
Q14

R¹R²

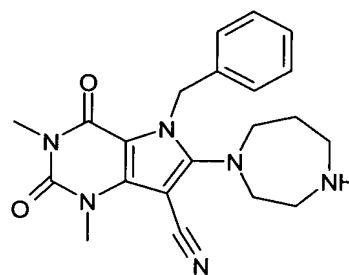
S1



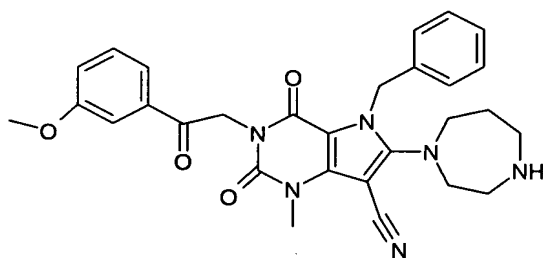
S2



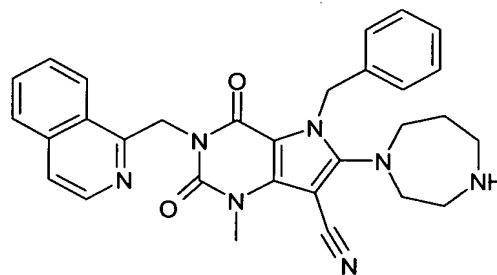
S3



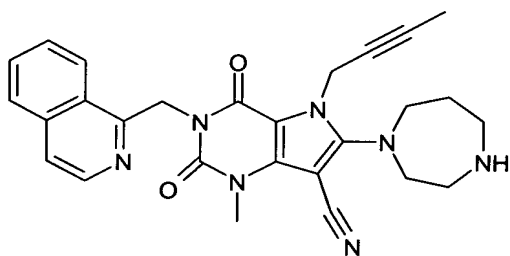
S4



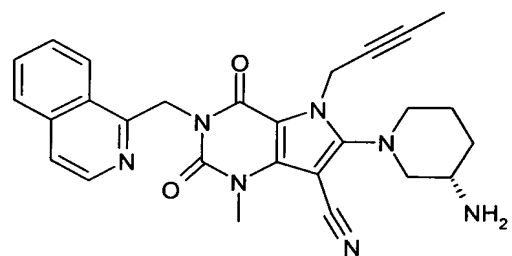
S5



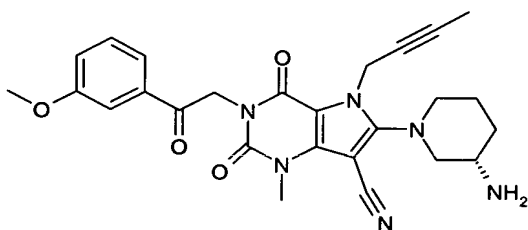
S6



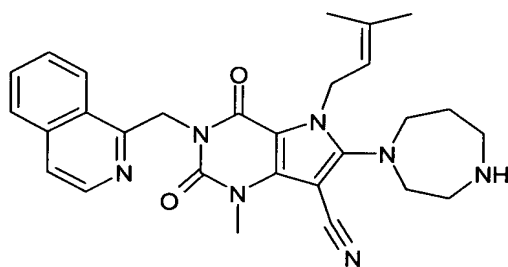
T1



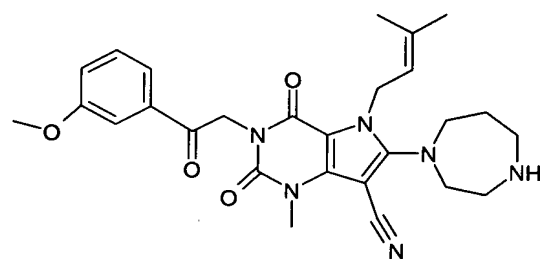
T2



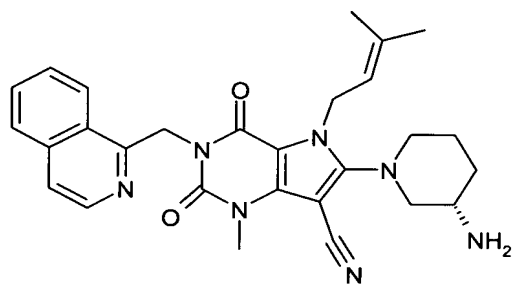
T3



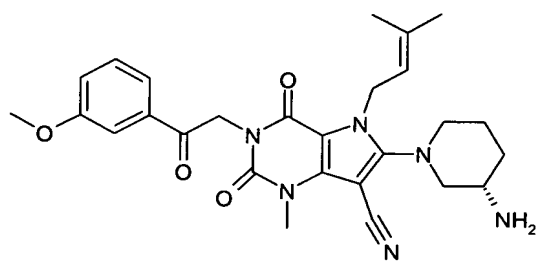
U1



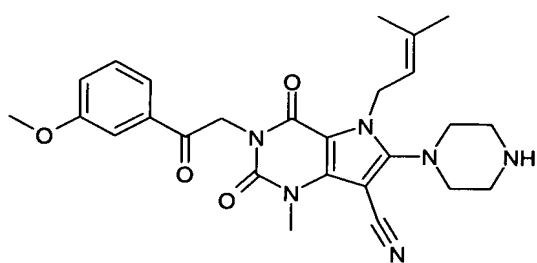
U2



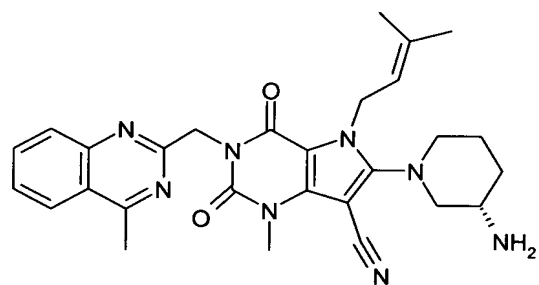
U3



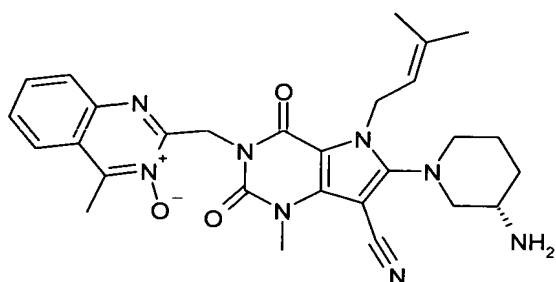
U4



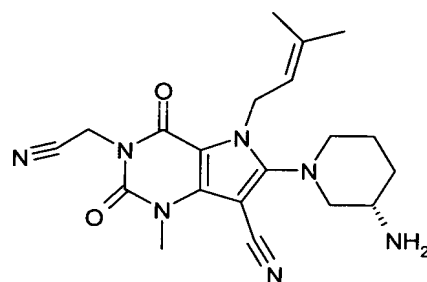
U5



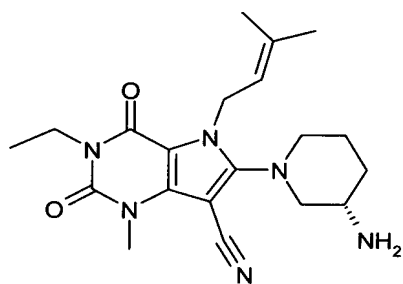
U6



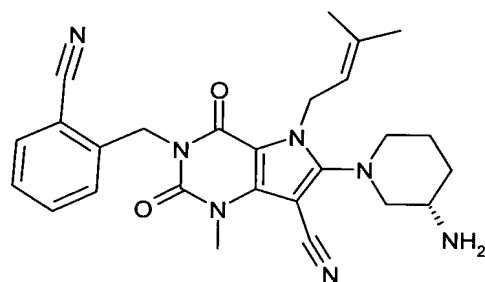
U7



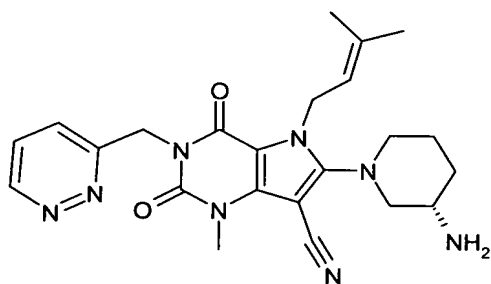
U8



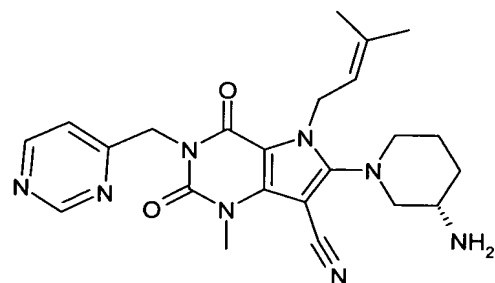
U9



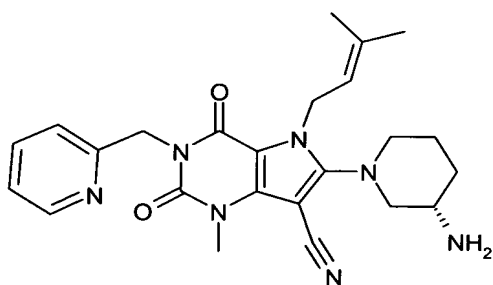
U10



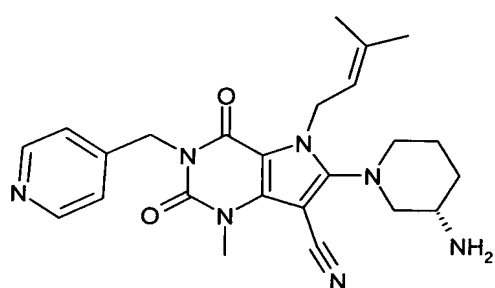
U11



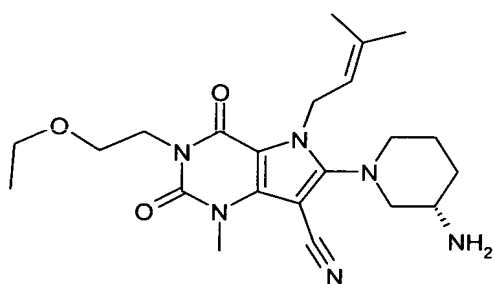
U12



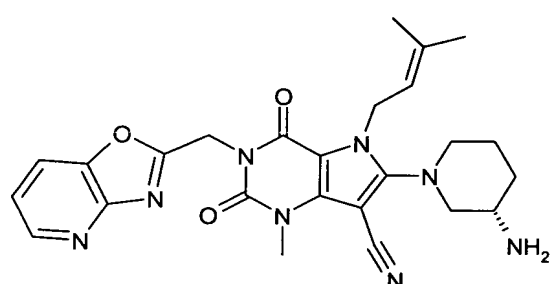
U13



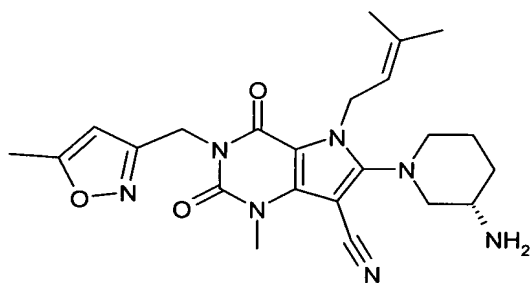
U14



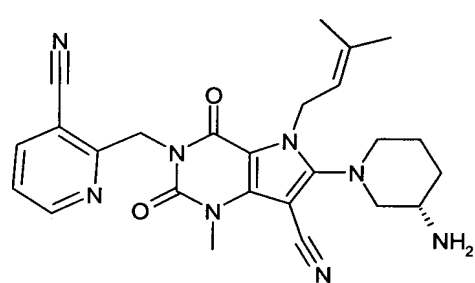
U15



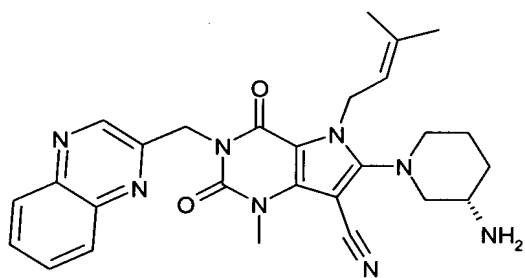
U16



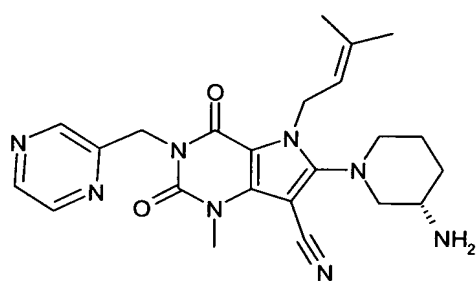
U17



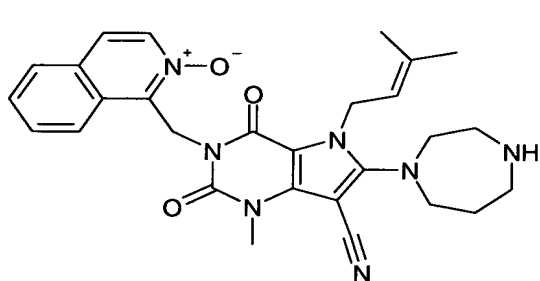
U18



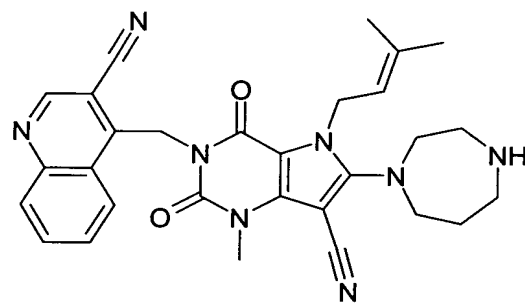
U19



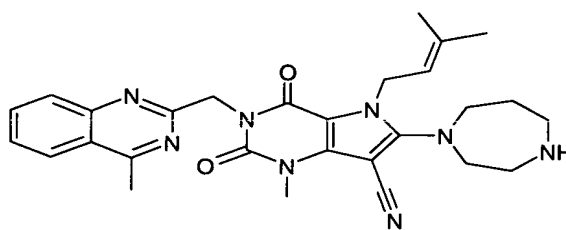
U20



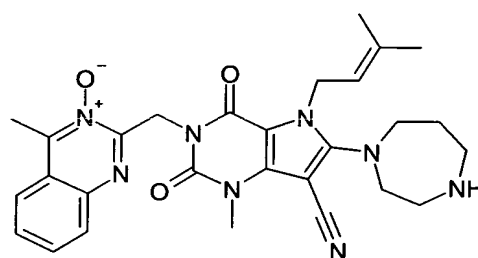
U21



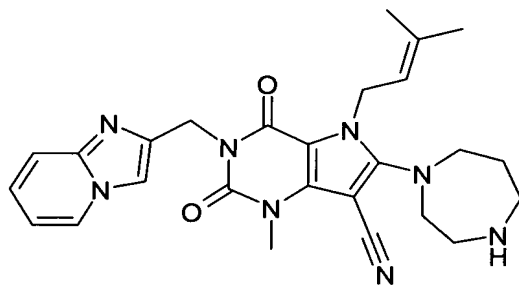
U22



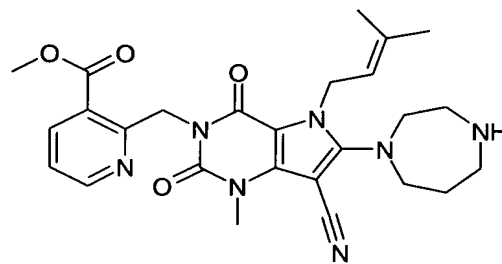
U23



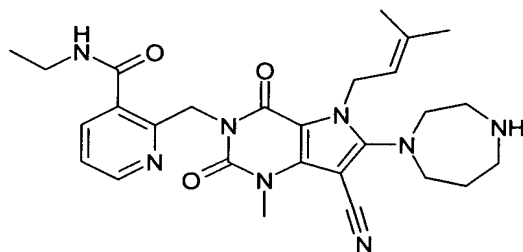
U24



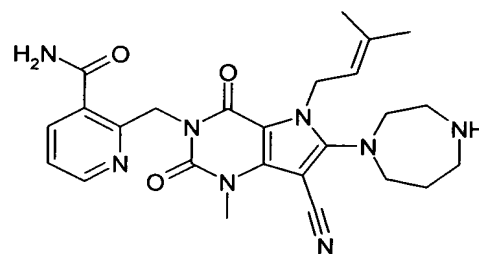
U25



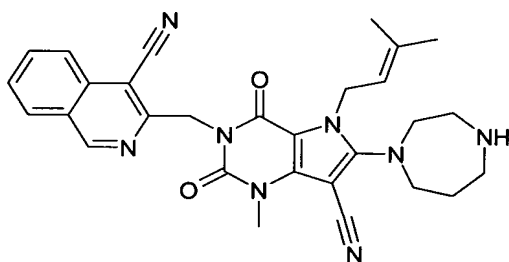
U26



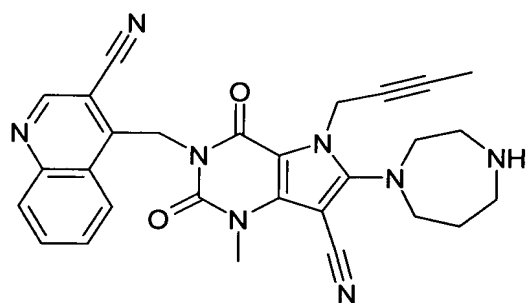
U27



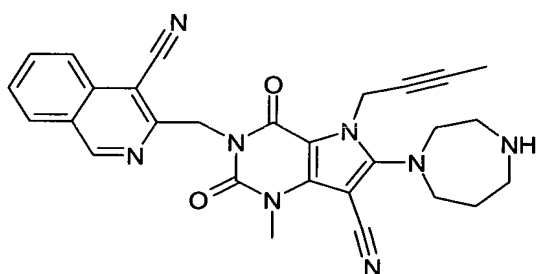
U28



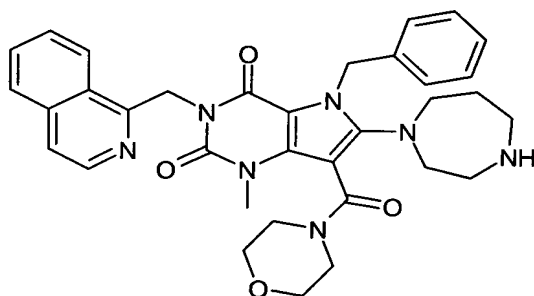
U29



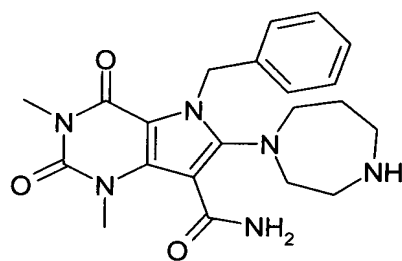
U30



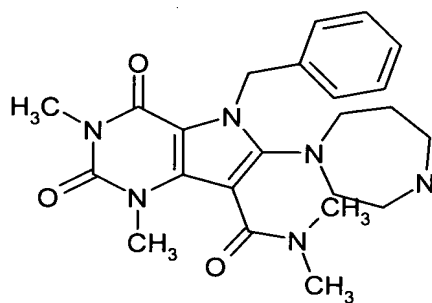
U31



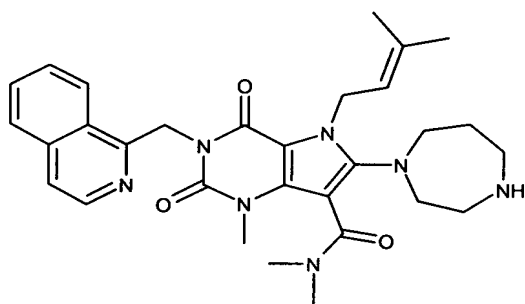
V3



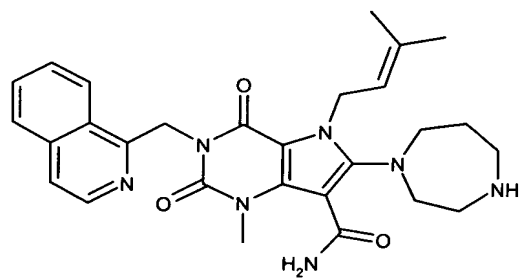
V4



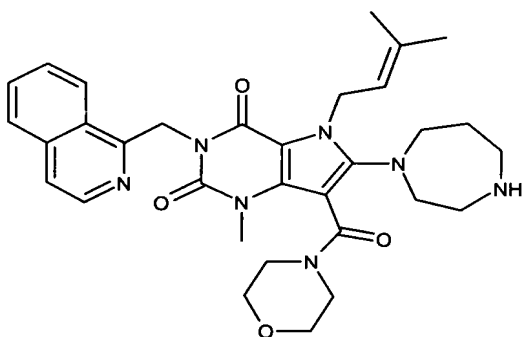
V5



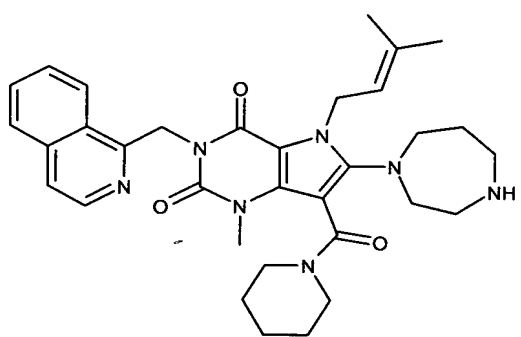
W1



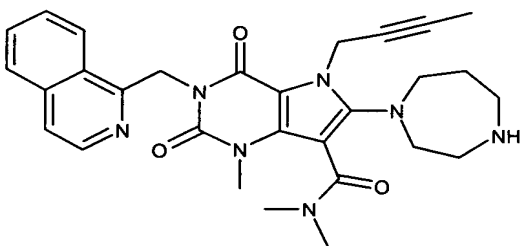
W2



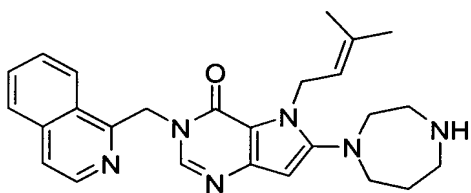
W3



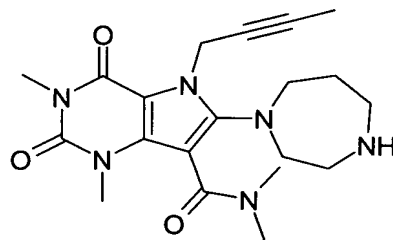
W4



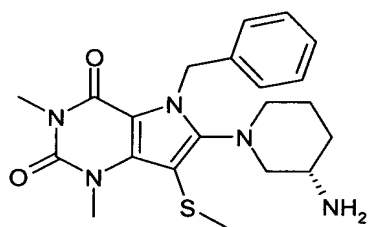
W5



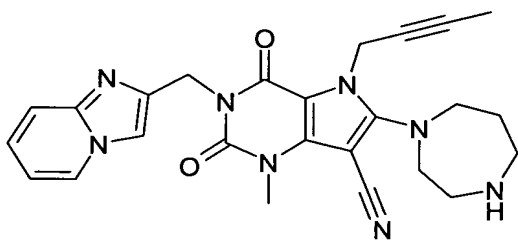
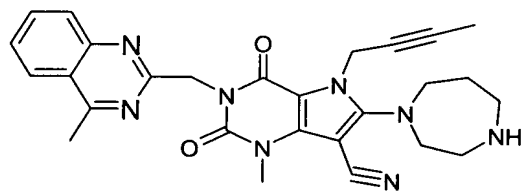
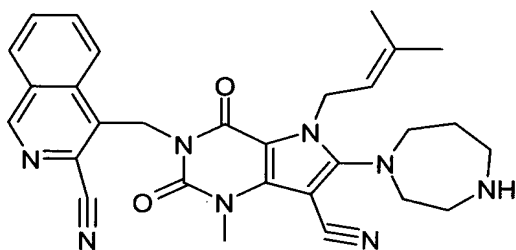
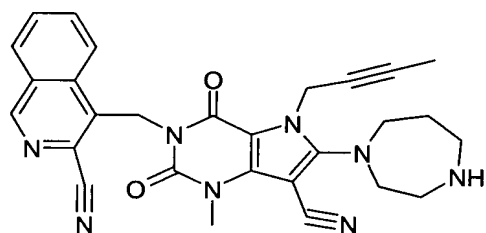
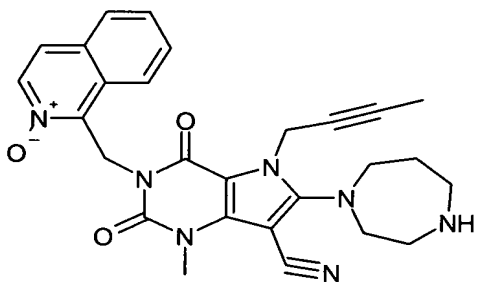
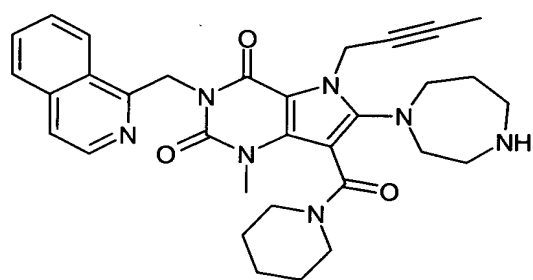
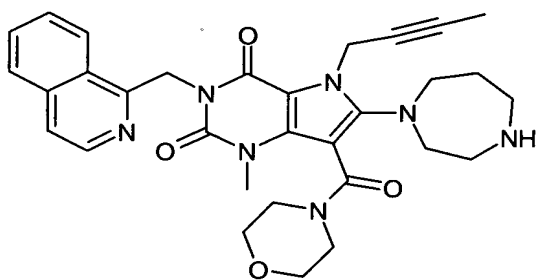
X1



Y1



Z1



ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável ou profármaco deste.

71. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, caracterizado pelo fato de que é usado em terapia.

72. Formulação farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 70.

73. Formulação de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que também compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável ou veículo.

74. Formulação de acordo com a reivindicação 72 ou 73, caracterizado pelo fato de que também compreende um agente terapêutico selecionado a partir de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade ou agentes reguladores de apetite, agentes anti-hipertensivos, agentes de aumento de HDL, moduladores de absorção de colesterol, análogos de Apo-A1 e miméticos, inibidores de trombina, inibidores de aldosterona, inibidores de agregação de plaqueta, estrogênio, testosterona, moduladores do receptor de estrogênio seletivos, moduladores do receptor de androgênio seletivos, agentes quimioterapêuticos e moduladores do receptor de 5-HT₃ ou 5-HT₄; ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou profármacos destes.

75. Formulação de acordo com reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que o agente é tegaserod, imatinib, vildagliptina, metformina, um derivado de tiazolidona, um ligante do receptor de sulfoniluréia, aliscireno, valsartana, orlistat ou uma estatina ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou profármacos.

76. Produto, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 70 e um agente como definido na reivindicação 56; como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia.

77. Produto de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que o agente é como definido na reivindicação 75.

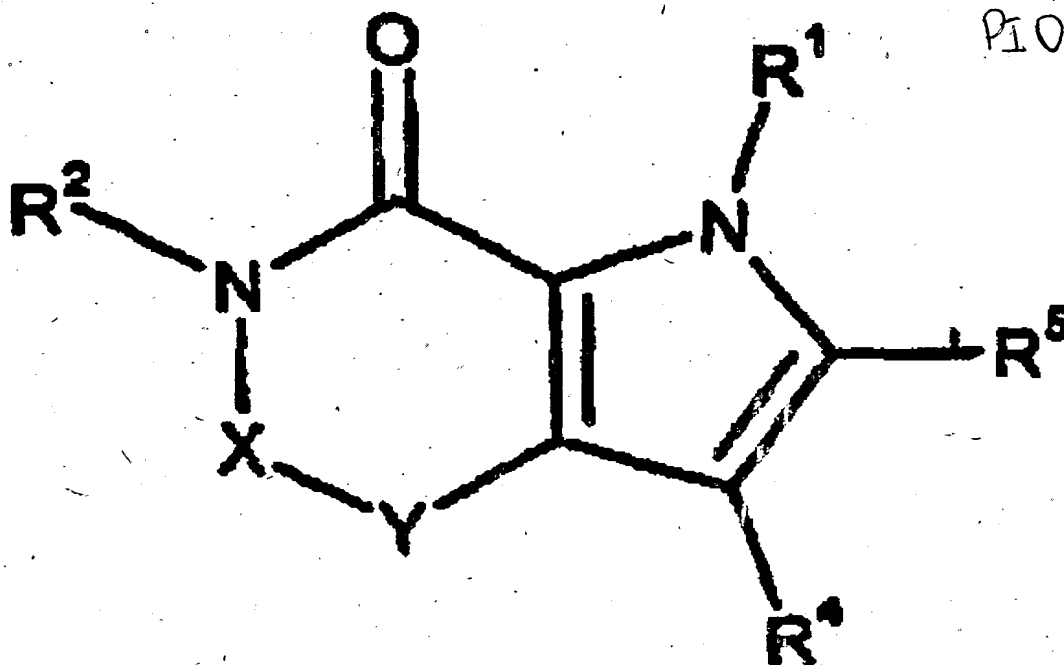
78. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 70, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de

- um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição selecionada dentre diabetes melito não-dependente de insulina, artrite, obesidade, transplante de aloenxerto, calcitonina-osteoporose, insuficiência cardíaca, metabolismo de glicose prejudicado ou tolerância à glicose prejudicada,
- 5 doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares ou renais e distúrbios neurodegenerativos ou cognitivos, hiperglicemia, resistência à insulina, distúrbios de lipídio, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis de HDL baixo, níveis de LDL alto, aterosclerose, reestenose vascular, síndrome de intestino irritável, doença intestinal infla-
- 10 matória, pancreatite, retinopatia, nefropatia, neuropatia, síndrome X, hiperandrogenismo ovariano (síndrome de ovário policístico), diabetes tipo 2, deficiência do hormônio de crescimento, neutropenia, distúrbios neuronais, metástase de tumor, hipertrofia prostática benigna, gengivite, hipertensão e osteoporose.
- 15 79. Uso de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Crohn ou colite ulcerativa.
80. Uso de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que a doença é cardiomiopatia diabética, hipertrofia ventricular esquer-
- 20 da ou direita, espessamento medial hipertrófico em artérias e/ou em vasos grandes, hipertrofia da vasculatura mesentérica ou hipertrofia mesanglial.
81. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 70, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para produzir um efeito sedativo ou ansiolítico, atenuando
- 25 mudanças catabólicas pós-cirúrgicas ou respostas hormonais ao estresse, reduzindo a mortalidade e morbidez depois do infarto do miocárdio, modulando hiperlipidemia ou condições associadas ou diminuindo níveis de VLDL, LDL ou Lp(a).
82. Método de tratar ou prevenir uma doença ou condição em
- 30 um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 70.

83. Método de acordo com a reivindicação 82, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é como definida em qualquer uma das reivindicações 78 a 81.

P10620643-3

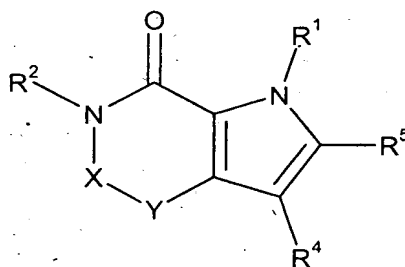
(I)



RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE DPP-IV, FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, PRODUTOS E USOS DOS COMPOSTOS".

5 A invenção refere-se a novos compostos de deazaxantina e deaza-hipoxantina, de fórmula (I)



(I)

em que

X é -CH= e Y é =N-; ou X é -C(O)- e Y é -N(R³)-;

Os compostos podem ser úteis na terapia de doenças e condições em que a dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV) está implicada.

10