

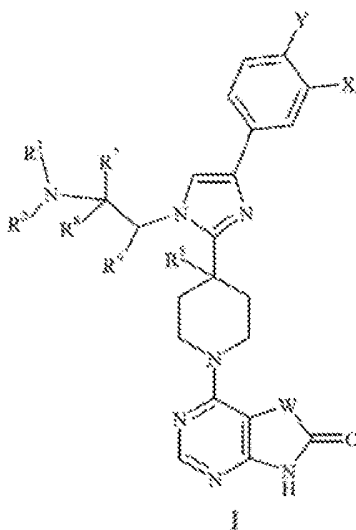
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2009.11.03	(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS INDIANA 46285 US
(30) Prioridade(s): 2008.11.11 US 113273 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.08.24	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.15 189/2012	(72) Inventor(es): ROBERT DEAN DALLY US SAJAN JOSEPH US TIMOTHY ALAN SHEPHERD US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DAS CINASES AKT E P70 S6**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA INIBIDORES DE CINASE AKT E P70 S6 DE FÓRMULA (I).
A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO COMPOSTOS DE FÓRMULA (I), USOS DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) E
MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA (I).

RESUMO**"INIBIDORES DAS CINASES AKT E P70 S6"**

A presente invenção proporciona inibidores de cinase AKT e p70 S6 de Fórmula (I). A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo compostos de Fórmula (I), usos de compostos de Fórmula (I) e métodos de utilização de compostos de Fórmula (I).

DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DAS CINASES AKT E P70 S6"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O caminho fosfotidilinositol-3-cinase (PI3K)/AKT-/alvo da rapamicina (mTOR) em mamíferos abrange numerosos pontos de sinalização que são críticos no controlo do crescimento e sobrevivência celulares. AKT, também conhecida como proteína-cinase B, é uma proteína serina-treonina-cinase que desempenha um papel chave neste caminho. A ativação de AKT é mediada por PI3K. PI3K gera fosfolípidos que se ligam a AKT. Após a ligação, AKT é recrutada para a membrana plasmática e é activada através de fosforilação. A activação e sinalização de AKT promove a sobrevivência, crescimento e proliferação celulares. O aumento de activação AKT tem sido implicado numa ampla variedade de cancros. A cinase P70 S6 é uma proteína serina-treonina-cinase que é um efector a jusante do caminho de sinalização PI3K/AKT/mTOR. A cinase P70 S6 fosforila a proteína ribossomal S6 em células e regula a biogénese do ribossoma, o crescimento celular e a progressão do ciclo celular em resposta a estimulação mitogénica. A cinase P70 S6 é comummente activada em muitos tumores sólidos.

Uma série de compostos de piperidina substituídos possuindo atividade inibidora de AKT são divulgados em WO 2008/075109. Estes compostos são revelados para utilização no tratamento de doenças ou condições que compreendem ou são resultantes de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente impedida, incluindo cancro. Continua a existir uma necessidade de proporcionar inibidores alternativos de AKT que possam ser utilizados no tratamento de doenças proliferativas tais como o cancro. A presente invenção proporciona inibidores de AKT alternativos. Os compostos preferidos da presente invenção são inibidores de AKT mais potentes do que aqueles conhecidos na técnica.

Além disso, existe uma necessidade de proporcionar inibidores alternativos de cinase P70 S6 que podem ser utilizados no tratamento de doenças proliferativas tais como o cancro. A presente invenção proporciona inibidores alternativos de cinase P70 S6. Os compostos preferidos da presente invenção são inibidores de cinase P70 S6 mais potentes do que os que são conhecidos na técnica.

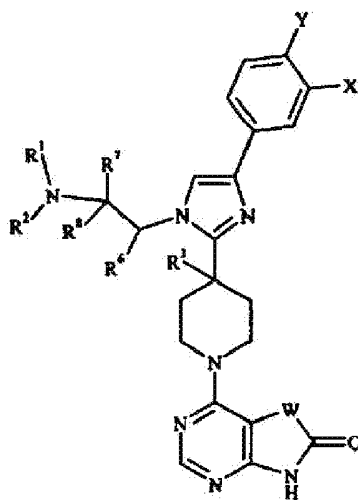
Os compostos preferidos da presente invenção são inibidores de ambas as cinases AKT e P70 S6. Os compostos mais preferidos da presente invenção são inibidores de AKT mais potentes do que os inibidores da AKT conhecidos e inibidores da cinase p70 S6 mais potentes do que os inibidores da cinase P70 S6 conhecidos.

Certos compostos da presente invenção têm uma

atividade de hERG mais baixa do que os inibidores das cinases AKT e/ou P70 S6 conhecidos na técnica.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos da fórmula:



Fórmula I

em que:

X é F, Cl, CF₃, CN ou H;

Y é F, Cl ou H;

R¹ e R² são, independentemente, H, alquilo C₁-C₄ ou CH₂CH₂OH; ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina, facultativamente substituído com um grupo hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3, ou um anel de azetidina substituído com hidroxí na posição 3;

R³ é H ou OH;

R⁶ é H; ou R⁶ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao

qual R^2 está ligado formam um anel de piperidina;

R^7 e R^8 são, independentemente, H ou CH_3 ; ou R^7 e R^1 em conjunto com o átomo de azoto ao qual R^1 está ligado formam um anel de pirrolidina;

W é CR^4R^5 , NR^{10} , $C=O$ ou $C=CH-R^9$;

R^4 e R^5 são, independentemente, H, CH_3 ou CH_2CH_3 ; R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de ciclopentano; ou um de R^4 ou R^5 representa um grupo benzilo e o outro é H;

R^9 é 2-tiazolilo, 4-piridilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-imidazolilo, 5-tiazolilo ou 4-imidazolilo; e

R^{10} é H ou alquilo C_1-C_3 ;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um agente de suporte, diluente, ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção proporciona um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização em terapia.

A presente invenção proporciona um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento do glioblastoma multiforme.

Esta invenção diz respeito a um método de tratamento de glioblastoma multiforme num mamífero compreendendo a administração a um mamífero com necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Esta invenção proporciona a utilização de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento do glioblastoma multiforme. Além disso, esta invenção proporciona uma composição farmacêutica para utilização em terapia compreendendo um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e proporciona uma composição farmacêutica para o tratamento de glioblastoma multiforme compreendendo um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os termos químicos gerais usados nas fórmulas acima têm os seus significados usuais. Por exemplo, o termo "alquilo C₁-C₄" refere-se a uma cadeia linear ou ramificada, monovalente, saturada, alifática, de um a quatro átomos de carbono e inclui, mas sem constituir limitação, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo e *t*-butilo. Da mesma forma, o termo "alquilo C₁-C₃" inclui metilo, etilo e isopropilo. Metilo e etilo são os grupos alquilo preferidos.

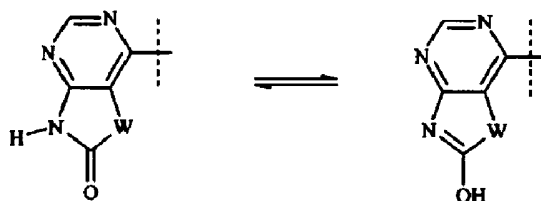
Os compostos desta invenção são bases, e

consequentemente reagem com qualquer um de numerosos ácidos orgânicos e inorgânicos para formar sais farmaceuticamente aceitáveis e a presente invenção inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I. O termo "sal farmaceuticamente aceitável", conforme aqui usado, refere-se a sais dos compostos de Fórmula I que são substancialmente não tóxicos para organismos vivos. Tais sais incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em *Journal of Pharmaceutical Science*, **66** (1977) 2-19, que são conhecidos dos peritos na técnica. A base livre e os sais hidrocloreto, tosilato, hemissuccinato e sais de ácido tris(trifluorometanossulfônico) são preferidos. A base livre é especialmente preferida.

Alguns dos compostos da presente invenção possuem um ou mais centros quirais e podem existir numa variedade de configurações estereoisoméricas. Como consequência destes centros quirais, os compostos da presente invenção ocorrem na forma de racematos, misturas de enantiómeros e como enantiómeros individuais, bem como diastereómeros e misturas de diastereómeros. Todos esses racematos, enantiómeros e diastereómeros estão dentro do âmbito e alcance da presente invenção. Os estereoisómeros e enantiómeros específicos de compostos de Fórmula I podem ser preparados por um vulgar perito na técnica utilizando técnicas e processos bem conhecidos, tais como os descritos por J. Jacques *et al.*, "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc., 1981, e E. L. Eliel e S. H. Wilen, "*Stereochemistry of Organic Compounds*", (Wiley-

Interscience 1994), e Pedido de Patente Europeia N° EP-A-838448, publicado em 29 de abril de 1998. Exemplos de resoluções incluem técnicas de recristalização ou cromatografia quiral.

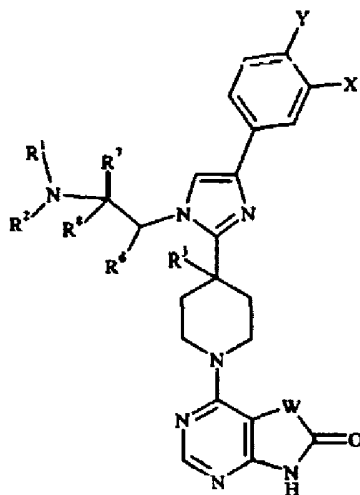
O especialista na técnica também apreciará que os compostos de Formula I existem como tautômeros, por exemplo:



Embora os tautômeros sejam estruturalmente distintos, o perito na técnica apreciará que eles existem em equilíbrio e são facilmente e rapidamente interconvertíveis sob condições normais. (Ver, March, *Advanced Organic Chemistry*, Terceira Edição, Wiley Interscience, Nova Iorque, Nova Iorque, 1985, p 66-70; e Allinger, *Organic Chemistry*, Segunda Edição, Worth Publishers, Nova Iorque, Nova Iorque, 1976, p 173). Como tal, a representação de um composto de Fórmula I numa única forma tautomérica contempla ambas as formas tautoméricas individualmente e as suas misturas.

Os compostos aqui revelados foram nomeados usando o programa de nomeação em Chem Draw Ultra versão v10 ou Chem Bio Viz Ultra versão v11.

Numa forma de realização alternativa, é proporcionado um composto de fórmula:



em que:

X é F, Cl, CF₃, CN, H ou CHF₂;

Y é F, Cl ou H;

R¹ e R² são, independentemente, H, alquilo C₁-C₄ ou CH₂CH₂OH, ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel de pirrolidina, facultativamente substituído com um grupo hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3, ou um anel de azetidina substituído com hidroxí na posição 3;

R³ é H ou OH;

R⁶ é H; ou R⁶ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao qual R² está ligado formam um anel de piperidina;

R⁷ e R⁸ são, independentemente, H ou CH₃; ou R⁷ e R¹ em conjunto com o átomo de azoto ao qual R¹ está ligado formam um anel de pirrolidina ou um anel de piperidina;

W é CR⁴R⁵, NR¹⁰, C=O ou C=CH-R⁹;

R⁴ e R⁵ são, independentemente, H, CH₃ ou CH₂CH₃; R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão

ligados formam um anel de ciclopentano; ou um de R^4 ou R^5 representa benzilo e o outro é H;

R^9 é 2-tiazolilo, 4-piridilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-imidazolilo, 5-tiazolilo ou 4-imidazolilo; e

R^{10} é H ou alquilo C_1-C_3 ;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que Y é F.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que X é Cl, CF_3 ou F. Em particular, X é CF_3 .

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que W é CR^4R^5 , NR^{10} ou $C=CH-R^9$.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que W é CR^4R^5 . Em particular, R^4 e R^5 são, independentemente, H ou CH_3 ; ou R^4 é H e R^5 é CH_2CH_3 ; ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopentano. Mais particularmente, R^4 e R^5 são, independentemente, H ou CH_3 ; ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopentano. Mais particularmente, R^4 e R^5 são, independentemente, H ou CH_3 . Ainda mais particularmente, R^4 e R^5 são ambos H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que W é NR^{10} . Em particular, R^{10} é metilo ou etilo.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que W é $\text{C}=\text{CH}-\text{R}^9$. Em particular, R^9 é 5-tiazolilo.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que R^1 e R^2 são, independentemente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina facultativamente substituído com um grupo hidroximetilo na posição 2 ou hidroxil na posição 3. Em particular, R^1 e R^2 são, independentemente, H ou CH_3 ; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina. Mais particularmente, R^1 e R^2 são ambos CH_3 .

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que R^3 é H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que R^6 é H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que R^7 é H, ou R^7 e R^1 em conjunto com o átomo de azoto ao qual R^1 está

ligado formam um anel de pirrolidina. Em particular, R^7 é H.

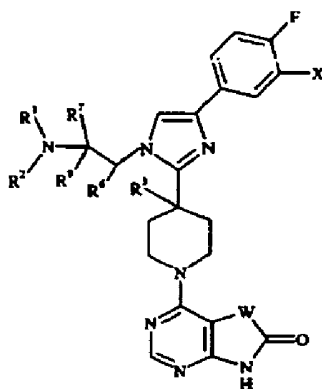
Numa ainda outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que R^8 é H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que Y é F e X é Cl, CF_3 ou F. Em particular, Y é F, X é Cl, CF_3 ou F; e W é CR^4R^5 . Mais particularmente, Y é F, X é Cl, CF_3 ou F; W é CR^4R^5 ; e R^4 e R^5 são independentemente H ou CH_3 , ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de ciclopentano. Mesmo mais particularmente, Y é F, X é Cl, CF_3 ou F; W é CR^4R^5 ; R^4 e R^5 são, independentemente, H ou CH_3 , ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopentano; e R^1 e R^2 são, independentemente, H, alquilo C_1-C_4 ou CH_2CH_2OH , ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina facultativamente substituído com hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que Y é F, X é Cl, CF_3 ou F; e W é NR^{10} . Em particular, Y é F; X é Cl, CF_3 ou F; W é NR^{10} ; e R^1 e R^2 são independentemente H, alquilo C_1-C_4 ou CH_2CH_2OH , ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina facultativamente substituído com um grupo hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula I em que Y é F, X é Cl, CF₃ ou F; e W é C=CH-R⁹. Em particular, Y é F; X é Cl, CF₃ ou F; W é C=CH-R⁹; e R⁹ é 5-tiazolilo. Mais particularmente, Y é F, X é Cl, CF₃ ou F; W é C=CH-R⁹; R⁹ é 5-tiazolilo; e R¹ e R² são independentemente H, alquilo C₁-C₄ ou CH₂CH₂OH, ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina facultativamente substituído com um grupo hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3.

Numa ainda outra forma de realização, os compostos da invenção incluem os da fórmula:



Formula II

em que:

X é F, Cl ou CF₃;

R¹ e R² são, independentemente, H, alquilo C₁-C₄ ou CH₂CH₂OH; ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina facultativamente substituído com um grupo hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3;

R^3 é H ou OH;

R^6 é H; ou R^6 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual R^2 está ligado formam um anel de piperidina;

R^7 e R^8 são, independentemente, H ou CH_3 ; ou R^7 e R^1 em conjunto com o átomo de azoto ao qual R^1 está ligado formam um anel de pirrolidina;

W é CR^4R^5 , NR^{10} ou $C=CH-R^9$;

R^4 e R^5 são independentemente H ou CH_3 ; ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de ciclopentano;

R^9 é 5-tiazolilo, e

R^{10} é H ou alquilo C_1-C_3 ;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que X é CF_3 .

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que W é CR^4R^5 e R^4 e R^5 são, independentemente, H ou CH_3 . Em particular, R^4 e R^5 são ambos H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que W é NR^{10} e R^{10} é metilo ou etilo.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que R^1 e R^2 são, independentemente, H ou CH_3 ; ou R^1 e R^2 , em conjunto com o

átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel de pirrolidina. Em particular, R^1 e R^2 são ambos CH_3 .

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que R^3 é H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que R^6 é H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que R^7 é H, ou R^7 e R^1 em conjunto com o átomo de azoto ao qual R^1 está ligado formam um anel de pirrolidina. Em particular, R^7 é H.

Numa outra forma de realização, a presente invenção compreende compostos de Fórmula II em que R^8 é H.

Os seguintes compostos da presente invenção, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são preferidos:

4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[1-(2-Amino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona;

7-Etil-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7,9-di-hidro-purin-8-ona;

4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5-etil-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona;

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona; e

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona.

O composto 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é especialmente preferido.

Numa forma de realização preferida, o composto 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é hemi-hidrato 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-

il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona cristalino. Hemi-hidrato 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona cristalino é caracterizado por um padrão de difração de raios X pelo método do pó que compreende pelo menos um dos seguintes picos; 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 ou 10,5 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$). Preferivelmente, é caracterizado por um padrão de difração de raios X pelo método do pó que compreende picos em 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 e 10,5 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$). O hemi-hidrato 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona cristalina também pode ser caracterizado por um espectro de SSNMR compreendendo pelo menos uma dos seguintes ressonâncias; 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 ou 33,8 ppm. Preferivelmente, é caracterizado por um espectro de SSNMR compreendendo ressonâncias em 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 e 33,8 ppm.

Numa outra forma de realização, o composto 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona ácido tris(trifluorometanossulfônico). 4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona ácido

tristrifluorometanossulfônico é caracterizado por um padrão de difração de raios X pelo método do pó que compreende pelo menos um dos seguintes picos: 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 e 13,2 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$). Preferivelmente, é caracterizado por um padrão de difração de raios X pelo método do pó que compreende picos em 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 e 13,2 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$). 4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona ácido tristrifluorometanossulfônico também pode ser caracterizada por um espectro de SSNMR que compreende pelo menos uma das seguintes ressonâncias; 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 e 27,4 ppm. Preferivelmente, é caracterizado por um espectro de SSNMR que compreende as ressonâncias em 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 e 27,4 ppm.

Numa outra forma de realização, o composto 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é o mono-hidratado de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona. O mono-hidrato da 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona é caracterizado por um espectro de SSNMR que compreende pelo menos uma das seguintes ressonâncias; 164,9, 150,7, 138,3 e

61,6 ppm. Preferivelmente, é caracterizado por um espectro de SSNMR compreendendo as ressonâncias em 164,9, 150,7, 138,3 e 61,6 ppm.

Numa forma de realização alternativa, é proporcionado um composto seleccionado de entre:

Tris-hidrocloreto de 5-etil-4-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-((S)-piperidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona ;

4-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-((R)-1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona; e

(R)-6-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona.

Os compostos da presente invenção são inibidores das cinases AKT e p70 S6 e são por conseguinte úteis no tratamento de doenças e distúrbios metabólicos tais como obesidade, diabetes, síndrome metabólica, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia. Os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento do cancro, particularmente glioblastoma multiforme, adenocarcinomas do cólon, cancro do pulmão de não pequenas células, cancro do pulmão de pequenas células, cancro do pulmão de pequenas células resistente a cisplatina, cancro do ovário, leucemia, cancro do pâncreas, cancro da próstata, carcinoma mamário, carcinoma da célula

renal, mieloma múltiplo, sarcoma de Kaposi (Sodhi et al., *Cancer Cell*, **10** (2006) 133-143), linfoma de Hodgkin (Dutton et al., *J. Pathol.*, **205** (2005) 498-506), linfangioleiomiomatose (Goncharova et al., *J. Biol. Chem.*, **277:34** (2002) 30958-30967), linfoma de não Hodgkin, sarcoma e tumores neuroendócrinos, em particular tumores neuroendócrinos do pâncreas ou do intestino delgado (Wong et al., *Gastrointestinal Cancers Symposium*, Abstract nº 174, 2009), em mamíferos. Os inibidores das cinases AKT e p70 S6 são também inibidores úteis da angiogénese em mamíferos. É preferido que o mamífero a ser tratado seja um ser humano.

Os compostos da presente invenção, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser utilizados num método de tratamento do cancro, em particular, os cancros descritos acima, num mamífero, compreendendo a administração a um mamífero com necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Os compostos da presente invenção, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser utilizados para o tratamento de cancro, em particular, os cancros descritos acima. Além disso, os compostos da presente invenção, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser utilizados no fabrico de um medicamento para o tratamento do cancro, em particular, os cancros descritos acima. É também proporcionada uma composição farmacêutica para o tratamento de cancro, em particular, os cancros descritos acima, compreendendo um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser utilizados num método de inibição da angiogénese num mamífero compreendendo a administração a um mamífero com necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Os compostos da presente invenção, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser utilizados na inibição da angiogénese. Além disso, os compostos da presente invenção, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser utilizados no fabrico de um medicamento para a inibição da angiogénese. É também proporcionada uma composição farmacêutica para a inibição da angiogénese compreendendo um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com outros agentes terapêuticos, e em particular, inibidores de mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), inibidores de EGFR (receptor do factor de crescimento epidérmico), inibidores de gemcitabina (Gemzar®), cisplatina, tasisulam (N-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-2,4-diclorobenzamida sódica), pemetrexed (Alimta®), docetaxel (Taxotere®), doxorubicina (DOXIL®) ou irinotecano (Campto®; Camptosar®). Inibidores de mTOR preferidos incluem rapamicina (também conhecida como sirolimus) e seus análogos, tais como everolimus (42-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina; divulgado na EP 1413581), Temsirolimus (42-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-propanoato)-rapamicina;

Torisel®; revelado em WO 95/28406) e deforolimus (42-(dimetilfosfinato)trapamicina; divulgado em WO 03/64383). Os inibidores do EGFR preferidos incluem cetuximab, erlotinib (Erbix®; divulgado na EP 0 359 282), Panitumumab (Vectibix®; divulgado na EP 0 359 282) e gefinitib (Iressa®; divulgado na EP 0 566 226).

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona um produto que contém um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um agente terapêutico seleccionado de entre os listados acima, na forma duma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial em terapia. A presente invenção proporciona ainda um composto da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização em combinação simultânea, separada e sequencial com um agente terapêutico seleccionado de entre os listados acima, no tratamento de glioblastoma multiforme, adenocarcinomas do cólon, cancro do pulmão de não pequenas células, cancro do pulmão de pequenas células, cancro do pulmão de pequenas células resistente a cisplatina, cancro do ovário, leucemia, cancro do pâncreas, cancro da próstata, o carcinoma da mama, carcinoma da célula renal, mieloma múltiplo, sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin, linfangioleiomiomatose, linfoma ou sarcoma de não Hodgkin. A presente invenção proporciona ainda um método de tratamento de um cancro seleccionado a partir do grupo que consiste em glioblastoma multiforme, adenocarcinomas do cólon, cancro do pulmão de não pequenas células, cancro do pulmão de pequenas células, cancro do pulmão de pequenas

células resistente a cisplatina, cancro do ovário, leucemia, cancro do pâncreas, cancro da próstata, carcinoma mamário, carcinoma da célula renal, mieloma múltiplo, sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin, linfangioleiomiomatose, linfoma e sarcoma não Hodgkin, compreendendo a administração a um paciente com necessidade disso de um composto da invenção, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, e um agente terapêutico seleccionado de entre os listados acima em quantidades que, em combinação, são eficazes.

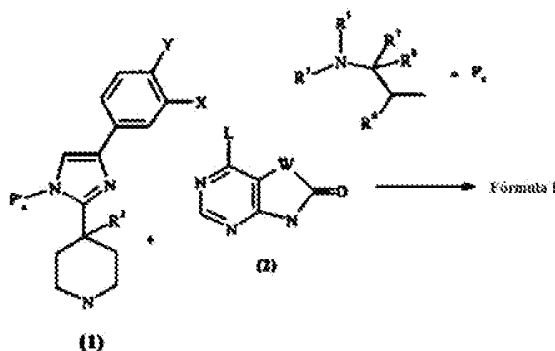
Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção em conjunto com um agente de suporte farmacologicamente aceitável e facultativamente outros agentes terapêuticos. Em particular, um agente terapêutico seleccionado de entre os listados acima.

A administração oral dos compostos da presente invenção é preferida. A administração intravenosa de compostos da presente invenção, é também preferida. Dependendo das circunstâncias, outras vias de administração podem ser usadas, ou mesmo preferidas. Por exemplo, a administração transdérmica pode ser muito desejável para doentes que são esquecidos ou petulantes acerca de tomar medicamentos por via oral. Os compostos da presente invenção podem também ser administrados por via percutânea, intramuscular, intranasal ou intrarretal em circunstâncias particulares. A via de administração pode ser variada de qualquer maneira, limitada pelas propriedades físicas dos fármacos, a conveniência do doente e do prestador de cuidados e outras

circunstâncias relevantes (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edição, Mack Publishing Co. (1990)).

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados por um vulgar perito na técnica seguindo técnicas e procedimentos reconhecidos na técnica. Mais especificamente, os compostos de Fórmula I podem ser preparados como estabelecido nos esquemas, preparações e exemplos estabelecidos abaixo. Será reconhecido por um perito na técnica que os passos individuais nos esquemas seguintes podem variar para proporcionar os compostos de Fórmula I. Os reagentes e materiais de partida estão prontamente disponíveis para um perito vulgar na técnica. Todos os substituintes, a menos que especificado em contrário, são conforme previamente definidos.

ESQUEMA 1



Uma piperidina substituída por imidazole de fórmula (1), uma cetona substituída de fórmula (2), e uma base, tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA) ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), num solvente, tal como propanol, álcool isopropílico (IPA),

N,N-dimetilformamida (DMF), metanol, *N*-metil-pirrolidona (NMP) ou dimetilsulfóxido (DMSO) são aquecidos a uma temperatura elevada para formar o composto de Fórmula I. L é um grupo separável, por exemplo, cloro. Alternativamente, esta reação pode ser realizada combinando em primeiro lugar *terc*-butóxido de potássio, cloreto de *N,N*-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno-acetilacetato de paládio [IPrPd(acac)Cl (*J. Org. Chem.*, **71(10)** (2006) 3816-3821)] e purga com azoto. Em seguida, adição de 1,2-dimetoxietano anidro (DME) e compostos (1) e (2) e aquecimento a 80 °C.

Os compostos de Fórmula I em que um de R⁴ ou R⁵ representa um grupo benzilo e o outro é hidrogénio podem ser preparados por reação do composto (1) com um composto de fórmula (2) que é substituído com um grupo benzilideno e, em seguida, reduzindo subsequentemente o grupo benzilideno a um grupo benzilo.

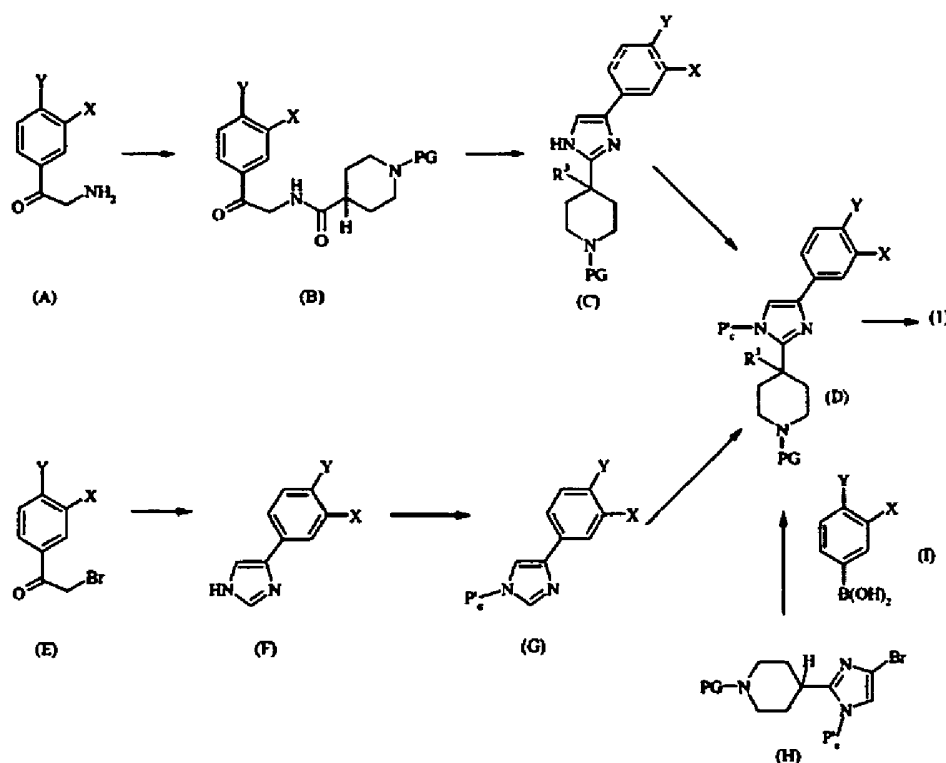
O grupo P'_c pode representar o fragmento de amina final desejado com substituintes conforme definido anteriormente (P_c), um precursor para P_c ou um fragmento de P_c protegido. Todos os outros substituintes são definidos previamente. Se o grupo de proteção em P'_c é um grupo carboxibenzilo, a desproteção para se obter a amina desejada pode ser feita antes ou depois da reação com o composto (2). O grupo de proteção carboxibenzilo pode ser removido por reação com HCl concentrado. Alternativamente, ele pode ser removido na presença de tetra-hidreto-

-aluminato de lítio em tetra-hidrofurano (THF) para proporcionar um substituinte de amina substituída por metilo, tal como definido em P_C.

Nota: no caso do hidrocloreto de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5,6-diona, a oxidação do metileno da posição 5 à cetona pode ser observada sob as condições de reação.

Compostos de piperidina substituída por imidazole de fórmula (1) são preparados conforme ilustrado no Esquema 2, onde PG é um grupo de proteção de azoto, e todos os outros substituintes são tal como anteriormente descrito.

ESQUEMA 2



O composto de fórmula (A) pode ser preparado a partir do composto correspondente 2-bromofenil-etanona. Na síntese dos compostos de Fórmula I em que R⁶ e R² formam um anel de piperidina, o anel de piperidina protegida está presente como um substituinte amina no composto (A), antes da reação para formar o composto (B). O composto de amina substituída é sintetizado por reação de ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico com um composto de fórmula (E) na presença de uma base tal como TEA, num solvente tal como DMF. Mais tarde, na síntese, o grupo protector no piperidin-3-ilo pode ser removido e substituído com um substituinte metilo.

Onde R³=H, faz-se reagir uma amina de fórmula (A) com um ácido piperidino-carboxílico de azoto protegido na presença de um agente de acoplamento tal como cloroformato de isobutilo, hidrocloreto de 1-etil-3-[3-dimetilamino-propil]-carbodiimida (EDC), anidrido cíclico do ácido 1-propanofosfónico (PPA) ou cloreto de tionilo e uma base tal como N-metilmorfolina (NMM), DIPEA ou TEA, num solvente tal como THF, diclorometano (DCM) ou DMF, a temperaturas reduzidas para formar amida de fórmula (B). A imidazol-piperidina de fórmula (C) é formada quando um composto de fórmula (B), acetato de amónio ou cloreto de amónio, e uma base tal como TEA num recipiente vedado é exposto ao calor de micro-ondas sob pressão. Um intermediário do composto (C) em que o fenilo é não substituído pode ser preparado por condensação de 2-oxo-2-fenilacetaldeído com éster de

terc-butilo do ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico em amónia líquida durante a noite.

O composto de fórmula (C) é então alquilado para proporcionar um composto de fórmula (D) em que R^3 é hidrogénio. Mais especificamente, o composto de fórmula (C) é desprotonado com uma base tal como KOH ou hidreto de sódio, num solvente tal como DMSO, seguido pela adição de P'_c com um grupo separável tal como halogéneo e, em particular, cloro. A maioria dos agentes alquilantes estão comercialmente disponíveis ou são sintetizados por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o agente de alquilação pode ser preparado a partir do álcool correspondente na presença de cloreto de tionilo no seio de ácido clorídrico aquoso ou tribrometo de fósforo em benzeno.

A amina do agente de alquilação pode ser ainda substituída por um grupo benzilo. O grupo benzilo pode ser posteriormente substituído por um grupo de proteção carboxibenzilo, por reação com cloroformato de benzilo, isto pode ser realizado em um ou dois passos. O agente de alquilação pode, alternativamente, conter um grupo nitrilo, o qual é reduzido para formar uma amina. A amina resultante pode então ser protegida por um grupo carboxi-benzilo.

O composto de fórmula (C) pode ser feito reagir com 2-(2-bromo-etoxi)tetra-hidro-2H-pirano ou (2-bromo-etoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano para formar um composto de fórmula (D) no qual P'_c é um grupo 2-(tetra-hidro-piran-

-2-iloxi)etilo ou um grupo 2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo-xi)-etilo, respetivamente. Estes grupos são convertidos a um substituinte 2-hidroxi-etilo e em seguida a um substituinte 2-metanossulfonoxi-etilo. O grupo separável metanossulfoniloxi (mesilo) pode em seguida ser substituído pela amina desejada.

Quando o grupo P_c desejado é pirrolidin-2-il-metilo, a pirrolidin-2-il-metilo protegida por carboxi-benzilo é adicionada ao composto de fórmula (C) por reação com éster de benzilo de ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloxi-metil)-pirrolidona-1-carboxílico.

Alternativamente, um 4-bromo-imidazol de fórmula (H) é submetido a acoplamento com um composto (I) fenilboronato na presença de paládio (0) como catalisador, para formar o composto de Fórmula (D) em que R^3 é hidrogénio. Um composto de Fórmula (H) pode ser preparado a partir de éster de *terc*-butilo do ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico. Primeiro o P'_c é adicionada e em seguida o composto reage com N-bromossuccinimida para formar um composto 4,5-dissubstituído e, finalmente, este é convertido no composto 4-bromo-substituído (H), por reação com *n*-butil-lítio (*n*-BuLi), a temperaturas reduzidas. P'_c pode ser convertido para o grupo P_c desejado pelos métodos indicados acima.

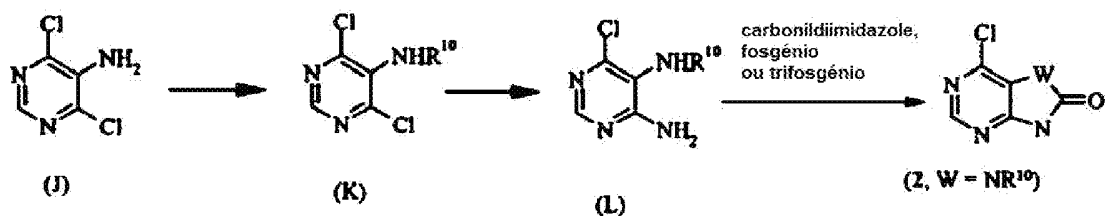
O composto de fórmula (D) onde R^3 é um grupo hidroxi é sintetizado tal como mostrado na sequência do

meio do Esquema 2. Em primeiro lugar, um composto de imidazole de fórmula (F) é formado por reação de um brometo de acilo de fórmula (E) e formamida a temperatura elevada. O composto de Imidazole de fórmula (F) é em seguida alquilado sob condições de alquilação semelhantes conforme descrito acima para proporcionar um composto de fórmula (G). O composto de imidazole (G) é tratado com um agente de metalação, tal como *n*-BuLi, num solvente tal como THF, a temperaturas reduzidas e em atmosfera inerte, seguido por um anel de 4-piperidinona protegido no azoto para dar o composto de fórmula (D).

O grupo de protecção de piperidina de fórmula (D) é em seguida removido para dar um composto de fórmula (1).

A amina de fórmula (A) e o brometo de acilo de fórmula (E) ou estão comercialmente disponíveis, ou são sintetizados por métodos conhecidos na técnica.

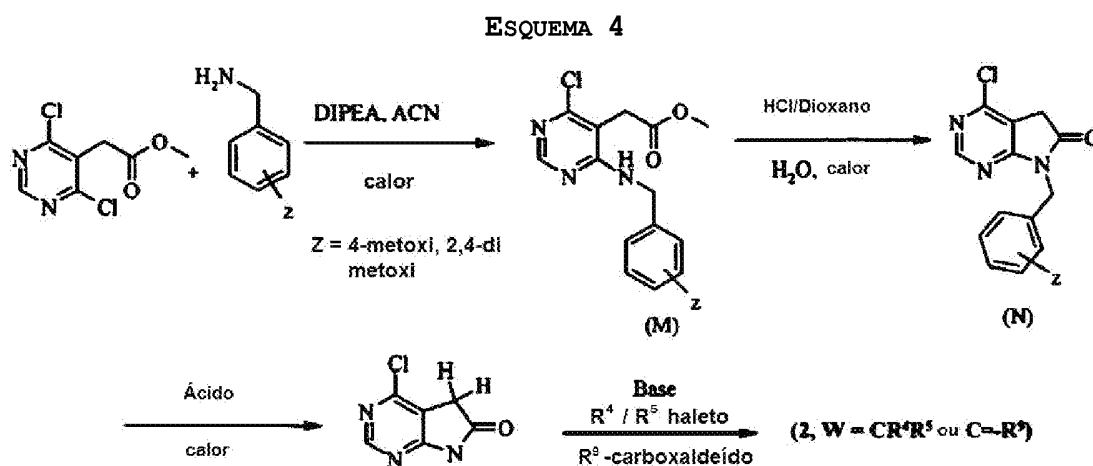
ESQUEMA 3



Os intermediários de fórmula (2), onde W=NR¹⁰, ou estão comercialmente disponíveis, ou são sintetizados por métodos conhecidos pelos especialistas na matéria. Por exemplo, 5-amino-4,6-dicloropirimidina (J) é alquilado com

um R^{10} -halogeneto na presença de uma base forte para dar a pirimidina N-alquilada (K). Um dos cloretos no composto (K) é deslocado por amónia por aquecimento num vaso selado para dar a pirimidina-diamina (L). A ciclização com fosgénio, trifosgénio ou carbonildiimidazole dá o intermediário (2) em que $W=NR^{10}$.

Os intermediários de fórmula (2), onde $W = CR^4R^5$ ou $C=CH-R^9$ são sintetizados por métodos conhecidos dos peritos na técnica. Por exemplo,



O 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetato de metilo pode ser preparado a partir de metil 2-(4,6-di-hidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo. O composto di-hidroxi pode por sua vez ser preparados pela adição de éster de trietilo do ácido 1,1,2-etano-tricarboxílico a uma solução de metóxido de sódio em metanol, seguido pela adição de hidrócloreto de formamidina.

2-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)acetato de metilo reage com 4-metoxibenzilamina ou 2,4-dimetoxibenzilamina na presença de uma base, por exemplo, DIPEA e um solvente, por exemplo, acetonitrilo (ACN) para dar o acetato protegido por benzilo (M). O tratamento do composto (M) em ácido aquoso e a quente dá a purinona protegida por benzilo (N). O composto (N) é desprotegido em ácido forte, por exemplo, ácido trifluoroacético (TFA) ou HBr aquoso a 40%, e a quente para dar o intermediário conhecido 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona. 4-Cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona pode ser preparada a partir de 5,5-dibromo-4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona, que por sua vez é preparada a partir de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina por reação com perbrometo de brometo de piridínio.

4-Cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona ou é alquilado com um haleto R^4/R^5 e base ou condensado com um carboxaldeído para dar o composto (2). O composto de fórmula (2) em que R^4 e R^5 em conjunto formam um anel ciclopentano é formado a partir de 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona por reação de 1,4-di-iodobutano.

Num método alternativo, o composto (N) protegido por benzilo é usado em vez do composto (2) nas reacções de acoplamento do Esquema I, seguido por remoção do grupo de protecção benzilo.

O perito na técnica irá apreciar que nem todos os substituintes nos compostos de Fórmula I tolerarão certas condições de reação empregues para sintetizar os compostos. Estas porções podem ser introduzidas num ponto conveniente na síntese, ou podem ser protegidas e em seguida desprotegidas, conforme necessário ou desejado. O perito na técnica também apreciará que os grupos protectores podem ser removidos em qualquer ponto conveniente na síntese dos compostos da presente invenção. Métodos para a introdução e remoção de grupos de protecção de azoto são bem conhecidos na técnica; ver, por exemplo, Greene e Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3^a Ed., John Wiley and Sons, Nova Iorque, 1999, Capítulo 7. Além disso, o perito na técnica apreciará que em muitas circunstâncias a ordem pela qual as porções são introduzidas não é crítica. A ordem particular dos passos requeridos para produzir os compostos da Fórmula I está dependente do composto particular a ser sintetizado, do composto de partida e da responsabilidade relativa dos intermediários e produtos substituídos.

PREPARAÇÃO 1

2-Amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona, 4-metilbenzeno-sulfonato

Adicionar azoteto de sódio (1,76 g; 1,05 equivalentes (eq)), numa porção, a uma solução de 2-bromo-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (9,19 g; 1,00 eq) em THF (50 mL). Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Filtrar os sólidos e lavar com THF.

Adicionar o azoteto cru a uma solução de trifenilfosfina (1,06 eq; 8,64 g) e ácido *p*-toluenossulfônico (2,2 eq, 12,0 g) em THF (50 mL) abaixo de 20 °C. Agitar a mistura durante a noite. Filtrar o sólido e, em seguida, lavar com THF para se obterem 5,5 g do composto mencionado em título. MS (ES): $m/z = 217,2$ [M+H].

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 1:

Preparação	Nome do Composto	Dados Físico-Químicos
2	2-Amino-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona, 4-metilbenzeno-sulfonato	1H-RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ : 8,25 (m, 4H), 8,05 (ddd, $J = 8,7$, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
3	2-Amino-1-(3,4-di-fluorofenil)-etanona, 4-metilbenzeno-sulfonato	1H-RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ : 8,25 (s, 3H), 8,11 (ddd, $J = 11,0$, 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,70 (dt, $J = 10,4$, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

PREPARAÇÃO 4

2-Amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona, hidrocloreto

A uma solução de 2-bromo-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (60,00 g 1,00 eq; 210,50 mmol) em acetato de etilo (AE) (450 mL; 4,60 moles (mol)), adicionar 1,3,5,7-tetraazatriciclo-[3.3.1.1^{3,7}]-decano (metanamina, 1,10 eq; 231,55 mmol; 32,46 g) e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Remover o solvente em vácuo e triturar o sólido com éter metílico e *t*-butílico (MTBE), filtrar e secar em vácuo. Adicionar etanol (450 mL; 7,73 mol) seguido de cloreto de hidrogénio (36,5% *m/m* em água) (150 mL; 8,30 eq; 1,75 mol) e agitar a mistura durante a noite. Remover o solvente em vácuo e secar o sólido em vácuo a 50 °C durante 1 semana para produzir o composto mencionado em título (54,23 g, 100% de rendimento) na forma dum sólido branco, com uma certa quantidade de sal de amónio. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,69-8,59 (m, 4H), 8,07-8,01 (m, 1H), 4,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H). Utilizar o sólido como está.

PREPARAÇÃO 5

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxílico

A uma solução de éster de mono-*terc*-butilo do ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (1,20 eq), 252,61 mmol; 57,92 g) em THF (400 mL), adicionar NMM (3 eq; 631,52 mmol; 69,66 mL). Arrefecer até -10 °C com um banho de gelo seco-acetona. Adicionar cloroformato de isobutilo (1,1 eq; 231,56 mmol; 30,26 mL) gota a gota mantendo a temperatura

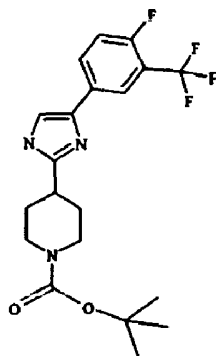
abaixo de -5 °C. Após 30 min, a entre -5 e 10 °C, adicionar 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-etanona (54,23 g; 1,00 eq; 210,51 mmol) suspenso em THF (300 mL) e agitar a mistura no banho a -5 °C durante 20 min e em seguida 1 h à temperatura ambiente. Distribui-se entre água e AE, lavar a camada orgânica com água, em seguida solução aquosa saturada de NaCl (salmoura ou água salgada), secar sobre MgSO₄ anidro, filtrar e concentrar em vácuo. Suspender o produto em bruto em MTBE e agitar durante 2 h. Filtrar o sólido e secar em vácuo para dar o composto mencionado em título (64,44 g; 70,79%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,37-8,26 (m, 3H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 5:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H- <i>t</i> Bu)
6	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-(2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-oxoetil-carbamoil)piperidina-1-carboxílico	343,1
7	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-(2-(3,4-difluorofeni)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxílico	327,1

PREPARAÇÃO 8

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-2-oxoetilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (29,4 g; 1,00 eq; 67,99 mmol) em 1-butanol (150 mL; 1,64 mol), adicionar acetato de amônio (15 eq; 1,02 mol, 78,61 g), seguido por TEA (1 eq; 67,99 mmol; 9,48 mL). Agitar a mistura a 160 °C num tubo vedado. Após 3 h, arrefecer até à temperatura ambiente e distribuir entre acetato de etilo e água e lavar a camada orgânica com água e água salgada. Concentrar em vácuo. Triturar o resíduo em MTBE, filtrar e secar em vácuo para dar o composto mencionado em título (18,23 g; 44,10 mmol; 64,86%) na forma dum sólido branco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 12,01 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,99 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 8:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
9	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	380,1
10	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	364,2

PREPARAÇÃO 11**2-Oxo-2-fenilacetaldeído**

Adicionar SeO_2 (4,6 g; 0,042 mol; 1,0 eq), ácido acético (1,2 mL; 0,021 mol; 0,5 eq), água (1,5 mL; 0,083 mol; 2,0 eq) em 1,4-dioxano (15 mL) e agitar a 80 °C até que a solução se torne límpida. Arrefecer a reação até à temperatura ambiente, adicionar acetofenona (5,0 g; 0,042 mol; 1,0 eq) e agitar a 80 °C durante 18 h. Arrefecer a reação até à temperatura ambiente, filtrar através de Celite®, lavar o resíduo com AE e secar sobre sulfato de sódio anidro. Evaporar a fase orgânica, purificar sobre 50 g de sílica usando AE em hexano para produzir o composto mencionado em título (4,0 g, 72,7%). MS (ES+): m/z = 135 (M+H)

PREPARAÇÃO 12

**Éster de *tert*-butilo do ácido 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-
-piperidina-1-carboxílico**

Combinar éster de *terc*-butilo do ácido 4-formil-
-piperidina-1-carboxílico (3,8 g; 0,017 mol; 0,6 eq) e
2-oxo-2-fenilacetaldeído (4,0 g; 0,29 mol; 1,0 eq) em
metanol (40 mL). Arrefecer a reação de 0 a 10 °C. Adicionar
uma solução de hidróxido de amônio (solução a 25%, 40 mL)
lentamente. Agitar a mistura reaccional à temperatura
ambiente durante 16 h. Concentrar a mistura reaccional sob
vazio, diluir com água e extrair com éter dietílico.
Concentrar a camada orgânica e filtrar os sólidos, lavar
com hexano e secar em vácuo para dar o composto mencionado
em título (3,0 g, 51,7%). MS (ES+): m/z = 328 (M+H).

PREPARAÇÃO 13

**Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-
-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-
-piperidina-1-carboxílico**

Adicionar hidrocloreto de (2-cloro-etil)-dimetil-
-amina (1,10 eq; 579 μ mol; 83 mg) numa porção a uma mistura
de éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-
-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1 eq;
526 μ mol; 200 mg) e KOH em pó (2,5 eq; 1,316 mmol; 73,8 mg)
em DMSO (3 mL). Aquecer até 50 °C e agitar durante 2 h.
Diluir com DCM, lavar com água, água salgada, secar sobre
MgSO₄, filtrar, evaporar e purificar em 40 g de gel de
sílica com metanol a 10%/ACN para se obter o composto
mencionado em título (194 mg; 0,43 mmol; 82%). MS (ES+):
 m/z = 451 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 13:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
14	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	485
15	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	476
16	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	511
17	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	513
18	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico	399

PREPARAÇÃO 19

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Adicionar éster de *tert*-butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (500 mg; 1,38 mmol) a uma solução de NaH (110 mg; 2,76 mmol) em DMSO (50 mL) a 0 °C, e agitar durante 1 h à temperatura ambiente. Adicionar hidrocloreto de cloreto de (*N,N*-dimetil)etilo (238 mg; 1,65 mmol) à mistura resultante e agitar à temperatura ambiente durante 18 h. Monitorizar a reação por cromatografia em camada fina (TLC). Extinguir a mistura reaccional com água gelada e extrair com AE. Separar a camada orgânica, lavar duas vezes com água salgada (2 × 50 mL), secar sobre Na₂SO₄ anidro e evaporar sob pressão reduzida. Purificar o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (60/120 mesh), utilizando DCM:metanol (98:2) como eluente para dar 0,5 g (86%) do composto mencionado em título. LCMS = 484 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 19:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
20	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	462

PREPARAÇÃO 21

Éster de *tert*-butilo do ácido 4-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (5,29 g; 13,93 mmol); KOH em pó (111,46 mmol; 6,95 g) em DMSO (69 mL) e aquecer a 40 °C durante 10 min. Adicionar 2-(2-bromo-etoxi)tetra-hidro-2H-pirano (34,83 mmol; 5,48 mL) gota a gota durante 45 min e em seguida agitar durante 30 min. Arrefecer e diluir com AE e lavar com 3 × 300 mL de bicarbonato de sódio saturado, água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar e evaporar. Purificar sobre 400 g de gel de sílica com 0-10% de AE/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (6,848 g, 97%). MS (ES): m/z = 508 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 21:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
22	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico	542

PREPARAÇÃO 23

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-

-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico (6,85 g; 13,48 mmol) em THF (200 mL) e adicionar cloreto de hidrogénio aquoso 1 M (20 mL) e agitar 18 h à temperatura ambiente. Diluir com AE, lavar com bicarbonato de sódio saturado, água salgada, secar com MgSO₄ anidro, filtrar e evaporar. Purificar o resíduo sobre 330 g de gel de sílica com DCM/AE 2:1 para proporcionar o composto mencionado em título (5,07 g, 89%) na forma dum sólido cristalino branco. MS (ES): m/z = 424 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 23:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES): m/z (M+H)
24	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidino-1-carboxílico	458
25	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	408

PREPARAÇÃO 26

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-metanossulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Suspender éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (5,07 g; 11,96 mmol) e TEA (35,88 mmol; 5,0 mL) em DCM (50 mL) e arrefecer em banho de gelo. Adicionar cloreto de metanossulfonilo (14,35 mmol; 1,1 mL) gota a gota ao longo de 9 min e agitar durante 30 min adicionais. Extinguir com bicarbonato de sódio saturado, secar sobre MgSO₄, filtrar e evaporar para dar o composto mencionado em título (6,246 g, 104%) na forma duma espuma. MS (ES): m/z = 502 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 26:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES): m/z (M+H)
27	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metanosulfonilo-oxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	536
28	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-metano-sulfonilo-oxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	486

PREPARAÇÃO 29

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolodina-1-il)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-difluorometil-fenil)-1-(2-metanossulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (500 mg; 1 eq; 933 µmol), D-prolinol (3,00 eq; 2,80 mmol; 283 mg), DMF (1 mL) e aquecer a 50 °C durante 18 h num vaso vedado. Diluir com AE, lavar com bicarbonato de sódio saturado, água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar e purificar em 40 g de gel de sílica com 1-10% de MeOH/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (506,9 mg; 0,94 mmol; 100%). MS (ES⁺): m/z = 541 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 29:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
30	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	513
31	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	479
32	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-(2- <i>terc</i> -butilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	513

(continuação)

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
33	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-(2- <i>terc</i> -butilamino-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	479
34	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-[2-(etil-isopropil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico	493

PREPARAÇÃO 35

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Combinar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (10,0 g; 0,028 mol; 1,0 eq), (2-bromo-etoxi)-*terc*-butil-dimetilsilano (13,16 g; 0,055 mol; 2,0 eq), KOH em pó (7,72 g; 0,14 mol; 5,0 eq) em THF (100 mL) e agitar a 40 °C durante 16 h. Extinguir a reação com água e extrair com AE. Evaporar para dar o composto mencionado em título (14,3 g, cru). MS (ES+): *m/z* = 522 (M+H).

PREPARAÇÃO 36

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Combinar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (18,3 g; 0,035 mol; 1,0 eq), fluoreto de tetrabutílamônio (20,3 g; 0,07 mol; 2,0 eq) em THF (100 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 3 h. Concentrar, extinguir a reação com água e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (3,5 g; 24,49%). MS (ES⁺): m/z = 408 (M+H).

PREPARAÇÃO 37

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4-(3,4-difluoro-fenil)-1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil}-1H-imidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

Combinar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-metano-sulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (3,0 g; 0,0061 mol; 1,0 eq), 2-metilamino-etanol (1,48 g; 0,031 mol; 5,0 eq) em DMF (30 mL) e agitar a 40-50 °C durante 16 h. Extinguir com água e extrair com éter dietílico. Evaporar a fase orgânica, purificar sobre 50 g de gel de sílica com MeOH 0-10%/DCM. Combinar as frações para produzir o composto mencionado em título (1,5 g; 52,2%). MS (ES⁺): m/z = 465 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 37:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
38	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico	477
39	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-(1-(2-(3-(<i>tert</i> -butil-dimetil-silanilo)azetidin-1-il)etil)-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico	577

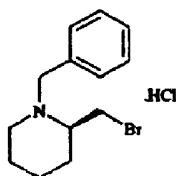
PREPARAÇÃO 40

Hidrocloreto de benzil-(2-cloro-etil)-metilamina

Combinar cloreto de hidrogénio (50 mL; 4 M em dioxano), N-benzil-N-metiletanolamina (61,12 mmol; 10 g), cloreto de tionilo (73,30 mmol; 5,34 mL) e aquecer a 90 °C. Agitar durante 2 h, evaporar e triturar os sólidos sob éter, sujeitar a ultrassons 15 min, filtrar, lavar com éter, secar em vácuo para proporcionar o composto mencionado em título (10,75 g, 80%). MS (ES): *m/z* = 184 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita para hidrocloreto de benzil-(2-cloro-etil)-metilamina a partir de 1-fenilmetil-(2R)-pirrolidinometanol:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
41	Hidrocloreto de (R)-1-benzil-2-clorometil-pirrolidina	210

PREPARAÇÃO 41a**Hidrocloreto de (R)-1-benzil-2-(bromometil)-piperidina**

Carregar (R)-(1-benzilpiperidin-2-il)metanol (30,0 g, 0,146 mol; ~1,0 eq, cru) em 350 mL de benzeno e adicionar uma solução de tribrometo de fósforo (20,6 mL, 0,219 mol; 1,5 eq) no seio de benzeno a 0 °C sob atmosfera de azoto. Aquecer a massa reaccional a 70 °C durante 16 h. Depois de completada a reação, temperar a reação com uma solução saturada de carbonato de sódio (100 mL) e extrair o composto em AE (3 × 100 mL). Lavar a camada orgânica com água salgada e secar sobre sulfato de sódio anidro. Concentrar sob pressão reduzida e dissolver o resíduo sólido em éter dietílico. Filtrar a porção dissolvida e adicionar lentamente HCl (1,2 eq, 2 N em éter dietílico) e agitar durante 30 minutos à temperatura ambiente. Filtrar o sal precipitado e lavar com AE, seguido por hexano. Secar em vácuo elevado para se obter 13,2 g de (R)-1-benzil-2-(bromometil)piperidina na forma de sal hidrocloreto. MS (ES): *m/z* = 268, 270 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 41a:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
41b	Hidrocloreto de (S)-1-benzil-2-(bromometil)-piperidina	268, 270

PREPARAÇÃO 42

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

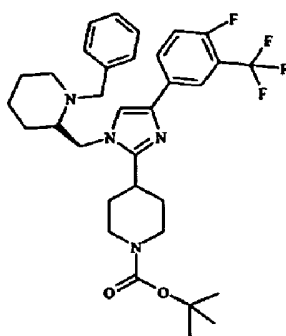
Adicionar KOH em pó (283 mg; 5,05 mmol) e éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (2,02 mmol; 768 mg) a DMSO (6 mL). Em seguida, adicionar hidrocloreto de benzil-(2-cloro-etil)-metilamina (2,22 mmol; 0,49 mL) numa porção e aquecer a 40 °C durante 18 h. Arrefecer, diluir com DCM/água, adicionar água salgada e separar as camadas. Lavar a fase orgânica com água, água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar e evaporar. Purificar sobre 120 g de gel de sílica com MeOH 1%/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (840,5 mg; 79%). MS (ES): *m/z* = 527 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 42:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
43	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-[1-[2-(benzil-metil-amino)etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	561
44	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-[1-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	511
45	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-[1-((S)-1-benzil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	553
46	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-[1-(R)-1-benzil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	553

PREPARAÇÃO 46a

Éster de *tert*-butilo do ácido (R)-4-(1-((1-benzilpiperidin-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico



A uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (4,5 g, 0,011mol, 1,0 eq) em DMSO (100 mL) e adicionar KOH em pó (3,0 g, 0,055 mol, 5,0 eq) à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto e agitar durante 30 minutos. À solução resultante adicionar hidrocloreto de (R)-1-benzil-2-(bromometil)-piperidina (5,0 g, 0,0165 mol; 1,5 eq) e agitar a massa reacional à temperatura ambiente durante 16 h. Após a conclusão, diluir a reação com água (100 mL) e extrair o composto em AE (3 × 100 mL). Lavar a camada orgânica com água salgada (2 × 50 mL) e secar sobre sulfato de sódio anidro. Concentrar a camada orgânica sob pressão reduzida e purificar sobre gel de sílica (100-200 mesh), utilizando acetona 2%/DCM para se obter 3,0 g (46%) do composto mencionado em título. (ES⁺): m/z = 601 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na preparação 46a:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
46b	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (S)4-(1-((1-benzilpiperidin-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico	601

PREPARAÇÃO 47**Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico**

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-(2-(benzil-metil-amino)-etil)-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,47 mmol; 775 mg); 1,8-naftalenodiamina, N,N,N',N'-tetrametil-(0,044 mmol; 9,4 mg) em 1,2-dicloroetano (DCE 20 mL) e arrefecer num banho de gelo. Adicionar cloroformato de 1-cloroetilo (4,41 mmol; 0,48 mL) gota a gota ao longo de um par de minutos para dar uma solução incolor; agitar 15 min e depois remover o banho de gelo e aquecer a 70 °C durante 2 h. Arrefecer à temperatura ambiente e evaporar. Dissolver o resíduo em metanol (20 mL) e aquecer até ao refluxo durante 40 minutos, evaporar e dissolver o resíduo em DCM, lavar com bicarbonato de sódio, água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar, evaporar para proporcionar o composto mencionado em título (681 mg; 106%). MS (ES): m/z = 437 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 47:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
48	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	471

(continuação)

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
49	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	463
50	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	463

PREPARAÇÃO 51

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,56 mmol; 680 mg) em DCM (10 mL) e adicionar cloroformato de benzilo (1,56 mmol; 0,23 mL) e DIPEA (3,11 mmol; 0,54 mL). Agitar 15 minutos e evaporar. Purificar o resíduo sobre 120 g de gel de sílica com DCM até AE 20%/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (741 mg; 83%). MS (ES): *m/z* = 571 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 51:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
52	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	605
53	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-((S)-1-benziloxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	597
54	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-((R)-1-benziloxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	597

PREPARAÇÃO 55

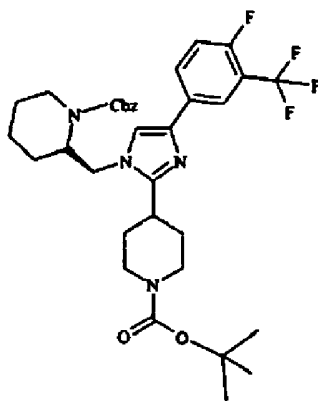
Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-[2-(benziloxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Carregar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-[2-(benzil-metil-amino)-etil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,8 g; 0,0035 mol; 1,0 eq) em ACN (40 mL) sob azoto e adicionar gota cloroformato de benzilo gota a gota a 0 °C. Agitar a mistura reaccional durante 30 min e trazer à temperatura ambiente. Agitar à temperatura ambiente durante 1,5 h. Após a conclusão, temperar a reação com uma solução saturada de

bicarbonato de sódio e extrair em AE. Lavar com água e água salgada, secar sobre sulfato de sódio anidro e evaporar o solvente em vácuo. Purificar sobre coluna de sílica utilizando 15% AE/hexano, para se obter o composto mencionado em título (1,6 g, 82%). (ES+): m/z = 555 (M+H).

PREPARAÇÃO 55a

(R)-2-((2-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)-metil)-piperidina-1-carboxilato de benzilo



Dissolver éster de *tert*-butilo do ácido (R)4-(1-((1-benzilpiperidin-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico (3,0 g, 0,005 mol; 1,0 eq) em tolueno (15 mL) e adicionar cloroformato de benzilo (8,5 mL, 50% em tolueno, 0,025 mol; 5,0 eq) a 0 °C sob atmosfera de azoto. Agitar a massa reacional à temperatura ambiente durante 16 h. Após a conclusão, temperar a massa reacional com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e extrair em AE (3 × 100 mL) e lavar a camada orgânica com solução aquosa de bicarbonato de sódio (3 × 50 mL) e secar sobre sulfato de sódio anidro.

Concentrar sob pressão reduzida e purificar o composto cru sobre gel de sílica (100-200 mesh) usando acetona 2,5%/DCM como eluente, para se obter 2,6 g (81%) do composto mencionado em título na forma de líquido amarelo-esverdeado gomoso. (ES+): $m/z = 645$ (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 55a:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES): m/z (M+H)
55b	(S)-2-((2-(1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de benzilo	645

PREPARAÇÃO 56

Éster de *tert*-butilo do ácido 4-[1-(1-benziloxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Num balão de fundo redondo seco, carregar éster de *tert*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,5 g; 0,0036 mol; 1,0 eq) em DMF seca (30 mL) e arrefecer a 0 °C. Adicionar NaH (0,26 g; 0,011 mol; 3,0 eq) em porções sob atmosfera de azoto e agitar à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionar éster de benzilo do ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-pirrolidina-1-carboxílico (2,46 g;

0,0072 mol; 2,0 eq) à temperatura ambiente e aquecer a 40 °C durante a noite. Extinguir com água fria e extrair em AE. Lavar a camada orgânica com água e água salgada. Secar sobre sulfato de sódio anidro e concentrar. Purificar o resíduo cru sobre sílica (100-200 mesh) com AE 10 a 20%/hexanos para dar o composto mencionado em título (1,14 g; 51,6%). (ES+): $m/z = 631$ (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 56:

Preparação	Nome do Composto
57	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-(1-benziloxi-carbonil-pirrolidin-2-il-metil)-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

PREPARAÇÃO DE REFERÊNCIA 58

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-(2-benziloxi-carbonilamino-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-(2-amino-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (0,94 mmol; 396,7 mg) em DCM (20 mL) e adicionar DIPEA (1,41 mmol; 0,25 mL) e cloro-formato de benzilo (0,94 mmol; 0,14 mL). Agitar 20 min e lavar com bicarbonato de sódio saturado, secar sobre $MgSO_4$, filtrar e evaporar. Purificar sobre 40 g de gel de sílica

com 0-40% de AE/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (222 mg; 42%). MS (ES): m/z = 557 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na preparação de referência 58:

Preparação	Nome do Composto
59	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[1-(2-benziloxicarbo- nilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H- imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

PREPARAÇÃO DE REFERÊNCIA 60

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro- -fenil)-1-cianometil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1- -carboxílico

Combinar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (2,55 mmol; 969 mg), brometo de tetra-*N*-butilamónio (0,26 mmol; 82 mg), hidróxido de sódio aq. 50% *m/m* (8,42 mmol; 0,45 mL) e DCM (25 mL). Adicionar bromoacetonitrilo (5,11 mmol; 0,36 mL) gota a gota durante 10 min. Agitar 45 minutos e diluir com DCM, lavar com água salgada, solução aquosa saturada 50% de cloreto de sódio, secar sobre MgSO₄, filtrar e evaporar. Purificar sobre 150 g de gel de sílica com AE 20%/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (812 mg; 76%). MS (ES): m/z = 419 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na preparação de referência 60:

Preparação	Nome do Composto
61	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-(1-(cianometil)-4-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico

PREPARAÇÃO DE REFERÊNCIA 62

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-(2-amino-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-ciano-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (0,94 mmol; 392,9 mg) em metanol (20 mL). Adicionar dicloreto de níquel (1,03 mmol; 135 mg). Adicionar tetra-hidrobórato de sódio (18,8 mmol; 717 mg) em porções. Evaporar e distribuir entre água/DCM e agitar 20 min. Adicionar Celite®, agitar 30 min e filtrar. Enxaguar os sólidos com DCM, MeOH a 10%/DCM. Adicionar 2 mL de NH₃ 2 M-MeOH à camada orgânica e evaporar. Dissolver o resíduo em DCM, lavar com água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar através de Celite® e evaporar para proporcionar o composto mencionado em título (498 mg; 125%). MS (ES): *m/z* = 423 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na preparação de referência 62:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
63	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-(1-(2-amino-etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico	457

PREPARAÇÃO 64**4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazole**

Carregar 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (40,0 g; 0,14 mol; 1,0 eq) e formamida (175 mL; 4,38 mol; 31,3 eq) num vaso de pressão. Aquecer a 180 °C durante 3 h. Extinguir com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e filtrar através de Celite®. Extrair com AE e lavar a camada orgânica com água e água salgada. Concentrar e purificar sobre coluna de sílica com MeOH 0-10%-AE para dar o composto mencionado em título (15,2 g; 47,0%). (ES+): *m/z* = 231 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 64:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
65	4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazole	197

PREPARAÇÃO 66

**{2-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-etil}-
-dimetilamina**

Carregar um balão de fundo redondo, com 4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazole (1,85 g; 1,00 eq; 9,41 mmol), KOH (3,00 eq; 2,823 mmol; 1,58 g, triturado até um pó fino), em DMSO (281,56 mmol; 20,00 mL). Adicionar hidrocloreto do cloreto de 2-dimetilaminoetilo (1,20 eq; 11,29 mmol; 1,63 g) numa porção e a solução torna-se amarela. Aquecer a 45 °C durante 2 dias. Diluir a reação com AE e lavar com água e água salgada, secar a fase orgânica sobre MgSO₄; filtrar e concentrar até um óleo cor de laranja. Purificar o cru com cromatografia ISCO através de uma coluna Biotage 40M, eluindo com um gradiente de MeOH 5%/DCM até MeOH 10%/DCM, com uma velocidade de fluxo de 40 mL/min para dar o composto mencionado em título (1,09 g; 4,07 mmol; 43,27%) na forma dum óleo cor de laranja claro. MS (ES): (m/z) = 268,0 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 66:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
67	4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazole	294
68	4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazole	328
69	2-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina	302

PREPARAÇÃO 70

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico

Dissolver {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-etil}-dimetilamina (1,00 eq; 4,07 mmol; 1,09 g) em THF anidro (15 mL; 184,33 mmol) e arrefecer a mistura até à temperatura de -78 °C. Lentamente, adicionar *n*-butil-lítio (1,40 eq; 5,70 mmol; 3,56 mL) (1,6 M Aldrich), e agitar à temperatura de -78 °C durante 30 min, em seguida, adicionar uma solução em THF (10 mL) de *N*-*t*-butoxicarbonil-4-piperidona (1,20 eq; 4,89 mmol; 973,43 mg) gota a gota durante 10 min. Após 20 min, aquecer a reação até à temperatura ambiente e agitar 3 h. Repartir entre AE e água. Lavar a camada orgânica com água salgada, NaCl aq (50/50) e secar sobre MgSO₄. Filtrar e concentrar. Purificar o resíduo por cromatografia ISCO numa coluna Biotage 40M, eluindo com DCM a 100% até MeOH 10%/DCM para dar 785 mg (41%) do composto mencionado em título na forma dum sólido branco. ES (MS): (*m/z*) = 467,0 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 70:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
71	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido 4-[4-{3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico	493

(continuação)

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
72	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico	527
73	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico	501

PREPARAÇÃO 74**Di-hidrocloreto de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-4-ol**

Dissolver éster de *tert*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (1,00 eq; 1,68 mmol; 785,00 mg) em 5 mL de DCM e adicionar lentamente cloreto de hidrogénio (24,00 mmol; 6,00 mL de 4 M em dioxano) à temperatura ambiente. Após 5 min, a solução torna-se turva e em seguida um sólido oleoso branco sai da solução. Adicionar 2 mL de metanol para se levar o sólido de volta à solução. Aos 30 min, HPLC mostra 25% de material de partida. Adicionar mais 1 mL de solução de HCl. Após um total de 2 h de agitação à temperatura ambiente, concentrar em vácuo. Redissolver em DCM e evaporar em vácuo até um sólido branco. Secar o sólido branco num forno de vácuo a

45 °C até 900 mg do composto mencionado em título. ES (MS):
(m/z) = 367,0 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 74:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES): m/z (M+H)
75	Di-hidrocloreto de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-di-piperidin-4-ol	393,2
76	Di-hidrocloreto de 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	427
77	Di-hidrocloreto de 4-(1-(2-(dimetilamino)-etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	401

PREPARAÇÃO 78

Tris-hidrocloreto de 2-(4-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina

A. Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(1-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-(1H--imidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (40 g; 0,16 mol; 1,0 eq), KOH em pó (35,6 g, 0,64 mol; 4,0 eq), 2-(2-bromo-etoxi)-tetra-hidropirano (66,2 g; 0,32 mol; 2,0 eq) a DMSO

(250 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 2 h. Extinguir a reação com água e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (58 g; 97%).

B. Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4,5-dibromo-1-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-{1-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico (58,2 g; 0,15 mol; 1,0 eq) em DCM (500 mL) e arrefecer a -10 °C. Adicionar N-bromossuccinimida (54,6 g; 0,31 mol; 2,0 eq) e permitir que a reação regresse à temperatura ambiente. Extinguir a reação com água e extrair com DCM. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (78,2 g, 95%).

C. Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4-bromo-1-(2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico:

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-{4,5-dibromo-1-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico (39,0 g; 0,073 mol; 1,0 eq) a THF (600 mL) e arrefecer a -78 °C sob uma atmosfera de árgon. Adicionar uma solução de *n*-BuLi (1,6 M em ciclo-hexano) (53,7 mL; 0,087 mol; 1,2 eq) gota a gota em 1 h e deixar chegar a -30 °C em 2 horas. Extinguir a reação com uma solução saturada de cloreto de amónio e extrair com AE.

Evaporar a camada orgânica e purificar o resíduo por cromatografia de gel de sílica para dar o composto mencionado em título (13,2 g, 39%).

D. Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-{4-bromo-1-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidina-1-carboxílico (13,2 g; 0,029 mol; 1,0 eq), ácido *p*-tolueno-sulfônico (6,5 g; 0,034 mol; 1,2 eq) a metanol (200 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 30 min. Concentrar e repartir entre NaHCO₃ aquoso saturado e AE. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (10,0 g, 93%).

E. Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4-bromo-1-(2-(metilsulfoniloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico:

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (10,0 g; 0,027 mol; 1,0 eq) e TEA (11,6 mL; 0,080 mol; 3,0 eq) a DCM (150 mL) e arrefecer a 0 °C. Adicionar gota a gota cloreto de mesilo (2,6 mL; 0,032 mol; 1,2 eq) e agitar durante 30 min. Extinguir a reação com NaHCO₃ aquoso saturado e extrair com DCM. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (10,2 g, 84%).

F. Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico:

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-bromo-1-(2-metano-sulfonilo-*xi*-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (10,2 g; 0,023 mol; 1,0 eq), dimetil-amina (40% de solução aquosa, 22 mL; 0,18 mol; 8,0 eq) em ACN (100 mL) e agitar a 100 °C durante 3 h. Concentrar, extinguir a reação com solução saturada de NaHCO₃ e extrair com AE. Concentrar a camada orgânica, purificar sobre uma coluna de gel de sílica com AE/hexano para dar o composto mencionado em título (7,5 g; 83,33%).

G. Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4-(4-clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico:

Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-bromo-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,0 g; 0,0024 mol; 1,0 eq), ácido 4-clorofenil-borônico (0,58 g; 0,0037 mol; 1,5 eq), solução 3 M de Na₂CO₃ (0,79 g; 0,0074 mol; 3,0 eq) a etanol (5 mL) e tolueno (5 mL) e desgaseificar a reação com árgon. Adicionar Pd(PPh₃)₄ (0,29 g; 0,00024 mol; 0,1 eq) e microondas a 110 °C durante 20 min. Adicionar AE e filtrar através de um leito de Celite®. Adicionar NaHCO₃ aquoso saturado e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica e purificar o resíduo sobre uma coluna de gel de sílica com

metanol em DCM para dar o composto mencionado em título (0,8 g; cru).

H. Tris-hidrocloreto de 2-(4-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina:

Adicionar HCl 4 M em 1,4-dioxano (2 mL) a éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (0,8 g; 0,0018 mol; 1,0 eq), em DCM e agitar à temperatura ambiente durante 6 h. Concentrar a reação, cristalizar em éter dietílico e filtrar para obter o composto mencionado em título (0,6 g; 74,07%). MS (ES+): m/z = 333 (M+H)

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação de tris-hidrocloreto de 2-(4-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina de A. até H.:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+): m/z
79	Tris-hidrocloreto de 2-(4-(3-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina	333 (M+H)
80	Tris-hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(2-(piperidin-4-il)-4-(3-(trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-1-il)-etanamina	367 (M+H)

(continuação)

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+) : <i>m/z</i>
81	Tris-hidrocloreto de 3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo	324
82	Di-hidrocloreto de 2-(4-(4-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina	317

PREPARAÇÃO 83**Bis-trifluoroacetato de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-acetonitrilo**

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-ciano-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (399 mg; 0,95 mmol) em TFA (10 mL), agitar 15 min e evaporar para proporcionar o composto mencionado em título (607 mg; 110%). MS (ES): *m/z* = 319 (M+H).

PREPARAÇÃO 84**Di-hidrocloreto de {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-dimetil-amina**

Dissolver éster de *terc*-butilo do ácido 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (194 mg; 0,43 mmol) em DCM (5 mL) e metanol (3 mL) e adicionar cloreto de hidrogénio

4 M em dioxano (5 mL, 20 mmol). Agitar 30 minutos e evaporar; adicionar DCM/MeOH e evaporar em vácuo para proporcionar o composto mencionado em título (245 mg) na forma dum sólido branco. MS (ES): $m/z = 351$ (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 84:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
85	Di-hidrocloreto de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-dimetil-amina	385
86	Di-hidrocloreto de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	376
87	Di-hidrocloreto de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	411
88	Tris-hidrocloreto de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-etil}-dimetil-amina	413
89	Tris-hidrocloreto de 4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	361
90	Hidrocloreto de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilcarbamato de benzilo	401

(continuação)

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
91	Tris-hidrocloreto do éster de benzilo do ácido {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-carbâmico	471
92	Tris-hidrocloreto do éster de benzilo do ácido {2-[4-(3,4-difluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-carbâmico	455
93	Bis-hidrocloreto de éster de benzilo do ácido (S)-2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico	497
94	Tris-hidrocloreto do éster de benzilo do ácido (R)-2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico	497
95	Di-hidrocloreto do éster de benzilo do ácido 2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico	531
96	Di-hidrocloreto de éster de benzilo do ácido 2-((4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxílico	

(continuação)

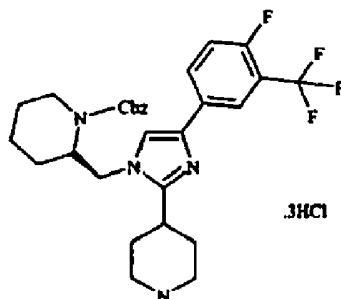
Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
97	Di-hidrocloreto de éster de benzilo do ácido {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-carbâmico	505
98	Tris-hidrocloreto de ((R)-1-{2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-metanol	441
99	Tris-hidrocloreto de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-isopropil-metil-amina	413
100	Tris-hidrocloreto de {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-isopropil-metil-amina	379
101	Tris-hidrocloreto de <i>terc</i> -butil-{2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-amina	413
102	Tris-hidrocloreto de <i>terc</i> -butil-{2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-amina	379
103	Tris-hidrocloreto de {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-etilisopropil-amina	393
104	Di-hidrocloreto de dimetil-[2-(4-fenil-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il)-etil]-amina	299

(continuação)

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : <i>m/z</i> (M+H)
105	Tris-hidrocloreto de 2-({2-[4-(3,4-difluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metilamino)-etanol	365
106	Di-hidrocloreto de 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina	335
107	Tris-hidrocloreto de 1-(2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)pirrolidin-3-ol	377
108	Tris-hidrocloreto de 1-(2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)azetidin-3-ol	363

PREPARAÇÃO 108a

Tri-hidrocloreto de (R)-2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de benzilo



Dissolver (R)-2-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imida-

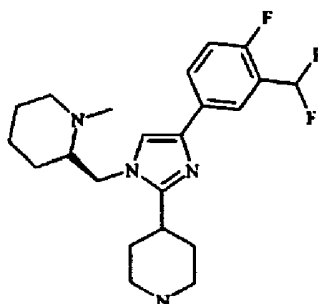
zol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de benzilo (2,6 g, 0,004 mol; 1,0 eq) em DCM (15 mL). Arrefecer a massa reaccional até 0 °C e adicionar HCl (4,0 M em dioxano, 5 mL, 0,020 mol) gota a gota. Deixar a reação aquecer até à temperatura ambiente e agitar durante 16 h. Após a conclusão, concentrar a reação e coevaporar com metanol (5 × 20 mL), sob alto vácuo para se obterem 2,2 g (83,6%) do composto mencionado em título. (ES+); m/z = 545 (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 108a:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES) : m/z (M+H)
108b	Tri-hidrocloreto de (S)-2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de benzilo	545

PREPARAÇÃO 108c

(R)-2-((4-(3-(Difluorometil)4-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-metilpiperidina



A uma suspensão de tetra-hidreto-aluminato de lítio (0,638 g, 0,0168 mol; 5,0 eq) em 20 mL de THF a 0 °C, adicionar (R)-2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de benzilo em pequenas porções (2,2 g, 0,0033 mol, 1,0 eq). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas. Após completamento, arrefecer a reação e extinguir com água arrefecida com gelo, seguido de solução a 10% de NaOH e agitar à temperatura ambiente e filtrar a suspensão resultante através de Celite®, lavar o bolo sólido com AE. Secar o filtrado sobre sulfato de sódio anidro e concentrar sob pressão reduzida para se obter 1,6 g do composto mencionado em título. (ES+): m/z 407 (M+H).

PREPARAÇÃO 109

4-Cloro-5-(tiazol-2-il-metileno)-5H-pirrolo[2,3-d]- pirimidina-6(7H)-ona

Combinar 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,3 g; 0,0017 mol), tiazol-2-carbaldeído (0,23 mL, 0,0026 mol) em metanol (1,5 mL). Adicionar gota a gota pirrolidina (0,073 mL; 0,0008 mol). Agitar à temperatura ambiente durante 15 min. Filtrar os sólidos para dar o composto mencionado em título (0,35 g; 76,08%).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 109:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+) : <i>m/z</i>
110	4-Cloro-5-(piridin-4-il-metileno)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona	259
111	4-Cloro-5-(2-metiltiazol-4-il)-metileno)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona	279 (M+1)
112	5-Benzilideno-4-cloro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona	258 (M+1)
113	5-((1H-Imidazol-5-il)-metileno)-4-cloro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona	248 (M+1)
114	5-((1H-Imidazol-2-il)-metileno)-4-cloro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona	248 (M+1)
115	4-Cloro-5-(tiazol-5-il-metileno)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona	265 (M+1)

PREPARAÇÃO 116

5-Benzilideno-4-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

Combinar tris-hidrocloreto de {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-dimetil-amina (0,5 g; 0,0013 mol; 1,0 eq), 5-benzilideno-4-cloro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona (0,33 g; 0,0013 mol; 1,0 eq), DIPEA (1,7 mL 0,0098 mol; 7,6 eq), 2-propanol (10 mL) e micro-ondas a 100 °C durante 30 min. Arrefecer e concentrar em vácuo. Diluir com solução saturada de bicarbonato de sódio e extrair com DCM. Lavar a camada orgânica com água e com água salgada e secar sobre

sulfato de sódio anidro. Concentrar o composto cru e purificar por HPLC de inversão de fases para dar o composto mencionado em título como uma mistura de isômeros *E* e *Z* (0,09 g, 12,2%). MS (ES+): m/z = 572 (M+H)

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 116:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+): m/z
117	5-Benzilideno-4-(4-(1-(2-(dimetil-amino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	607
118	5-Benzilideno-4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	557

PREPARAÇÃO 119

4-Cloro-5,5-dimetil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona

Método A:

Adicionar 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pi-
rimidina-6-ona (0,25 g; 0,0015 mol) a THF (7,5 mL).
Arrefecer até 0 °C e adicionar NaH em porções (0,12 g;
0,0029 mol). Agitar a 0 °C durante 30 min. Adicionar gota a
gota, iodeto de metilo (0,18 mL, 0,0029 mol). Agitar a 0 °C
durante 30 min e em seguida à temperatura ambiente durante

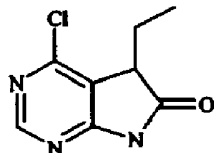
1 h. Extinguir a reação com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica e purificar o resíduo sobre uma coluna de gel de sílica utilizando acetona:hexano como eluente para dar o composto mencionado em título (172 mg; 59,03%). MS (ES⁺): m/z = 196 (M-H).

Método B:

Adicionar 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (1 g; 0,0058 mol), *tert*-butóxido de potássio (3,31 g; 0,029 mol), CuBrMe₂S (0,12 g; 0,00059 mol) a THF (20 mL). Arrefecer até 0 °C e adicionar gota a gota iodeto de metilo (0,99 mL; 0,016 mol). Trazer a reação até à temperatura ambiente e agitar durante 10 min. Extinguir com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (0,91 g; 78,4%). MS (ES⁺): m/z = 196 (M-H).

PREPARAÇÃO 120

4-Cloro-5-etil-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona

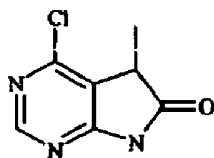


Adicionar 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,5 g; 0,0029 mol; 1,0 eq) a THF (20 mL) e arrefecer até -78 °C sob atmosfera de árgon. Adicionar

gota a gota hexametil-dissililazoteto de lítio (5,89 mL, 0,0059 mol; 2,0 eq, 1 M em THF). Agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Adicionar gota a gota iodeto de etilo (0,48 mL; 0,0059 mol; 2,0 eq) e permitir que a temperatura da reação suba a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ lentamente. Agitar durante 4 h. Extinguir com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extrair com AE. Evaporar a fase orgânica para obter o composto mencionado em título (0,24 g; 41,38%).

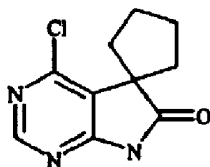
PREPARAÇÃO 121

4-Cloro-5-metil-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona



Adicionar 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidina-6-ona (0,4 g; 0,0023 mol; 1,0 eq) a THF (15 mL) e arrefecer até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob uma atmosfera de argon. Adicionar gota a gota hexametil-dissililazoteto de lítio (4,7 mL; 0,0047 mol; 2,0 eq, 1 M em THF). Agitar a reação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Adicionar gota a gota iodeto de metilo (0,29 mL; 0,0047 mol; 2,0 eq), permitir que a temperatura da reação chegue a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitar lentamente a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Extinguir a reação com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (0,24 g; 41,38%).

PREPARAÇÃO 122

**4'-Clorospiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-
-6' (7'H)-ona**

Adicionar 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidina-6-ona (0,6 g; 0,0035 mol; 1,0 eq) a THF anidro (20 mL) e arrefecer a reação até -78 °C, sob uma atmosfera inerte. Adicionar gota a gota hexametil-dissililazoteto de lítio (8,8 mL; 0,0088 mol; 2,5 eq; 1 M em THF). Agitar a -78 °C durante 30 min. Adicionar gota a gota 1,4-di-iodo-butano (0,56 mL; 0,0042 mol; 1,2 eq), permitir que a temperatura da reação atinja 0 °C lentamente, e agitar durante 2 h. Em seguida, permitir que a reação atinja a temperatura ambiente e agitar durante mais 1 h. Extinguir a reação com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extrair com AE. Lavar a camada orgânica com água, água salgada e secar sobre sulfato de sódio anidro. Evaporar a fase orgânica e purificar sobre uma coluna de sílica de 10 g com acetona (5%) em DCM. Combinar as frações para dar o composto mencionado em título (0,34 g; 43,09%). H-RMN (DMSO-d₆): 11,68 (1H, s), 8,53 (1H, s), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 6H).

PREPARAÇÃO 123

4,6-Dicloro-N-metilpirimidin-5-amina

Adicionar 5-amino-4,6-dicloropirimidina (2 g;

0,012 mol) a THF (60 mL). Arrefecer até 0 °C e adicionar em porções NaH (0,53 g; 0,013 mol). Agitar a 0 °C durante 30 min. Adicionar gota a gota iodeto de metilo (0,7 mL, 0,012 mol). Agitar a 0 °C durante 1 hora e em seguida à temperatura ambiente durante 30 min. Extinguir com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica e purificar o resíduo através de uma coluna de gel de sílica utilizando acetona e hexano como eluente para dar o composto mencionado em título (0,6 g; 27,64%).

Preparar os seguintes intermediários conforme descrito na Preparação 123:

Preparação	Nome do Composto	Dados físicos
124	4,6-Dicloro-N-etilpirimidin-5-amina	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 5,51-5,48 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,48-3,41 (m, 2H), 1,09-1,07 (t, 3H, J = 3,6 Hz)
125	4,6-Dicloro-N-isopropilpirimidin-5-amina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,13 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,20 (d, 6H)

PREPARAÇÃO 126

6-Cloro-N⁵-metilpirimidina-4,5-diamina

Combinar 4,6-dicloro-N-metil-pirimidin-5-amina (0,6 g; 0,0034 mol) e amoníaco líquido (6 mL) e agitar a

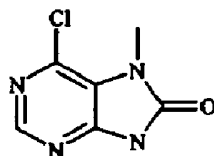
80 °C durante 4 h. Extrair com AE e evaporar para dar o composto mencionado em título (0,41 g; 76,78%).

Preparar os seguintes intermediários conforme descrito na Preparação 126:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+) : <i>m/z</i> (M+H)
127	6-Cloro-N ⁵ -Etilpirimidina-4,5-diamina	173
128	6-Cloro-N ⁵ -isopropilpirimidina-4,5-diamina	187

PREPARAÇÃO 129

6-Cloro-7-metil-7,9-di-hidro-purin-8-ona



Adicionar 6-cloro-N⁵-metil-pirimidina-4,5-diamina (0,41 g, 0,0025 mol) a THF (12,3 mL). Arrefecer até 0 °C, adicionar TEA (0,51 g; 0,005 mol), trifosgênio (0,92 g; 0,0031 mol) e agitar à temperatura ambiente durante 1 h. Extinguir com água e extrair com AE. Evaporar a camada orgânica para dar o composto mencionado em título (0,2 g, 42%).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 129:

Preparação	Nome do Composto	Dados físicos
130	6-cloro-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,03-3,97 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 127-1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz)

PREPARAÇÃO 131**6-Cloro-7,9-di-hidro-purin-8-ona**

Combinar 6-cloro-pirimidina-4,5-diamina (7,46 mmol; 1,08 g); 1,1'-carbonildiimidazole (2 eq; 14,92 mmol; 2,42 g) e 1,4-dioxano (20 mL) e aquecer ao refluxo sob azoto, durante 50 min. Evaporar a solução amarela até um óleo. Adicionar DCM (80 mL), deixar assentar 1 h, filtrar e secar em forno a vácuo a 45 °C para proporcionar o composto mencionado em título (1,22 g; 7,15 mmol; 96%). MS (ES⁺): *m/z* = 169 (M-H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita para a Preparação 131:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES ⁺): <i>m/z</i> (M+H)
132	6-Cloro-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona	213

PREPARAÇÃO 133

Éster de benzilo do ácido (2-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}-etil)-metil-carbâmico

Combinar di-hidrocloreto do éster de benzilo do ácido {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-carbâmico (277 μ mol; 160 mg), 4-cloro-5,7-di-hidropirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (1,30 eq, 360 μ mol; 61,1 mg); DMF (3 mL); TEA (7 eq; 1,94 mmol; 270 μ L) e calor até 160 °C no forno de micro-ondas durante 45 min. Evaporar, dissolver o resíduo em DCM, lavar com bicarbonato de sódio saturado e evaporar a camada orgânica. Purificar o resíduo sobre 40 g de gel de sílica com MeOH 3%/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (138,2 mg; 0,22 mmol; 78%). MS (ES+): m/z = 638 (M+H).

Preparar os intermediários seguintes de um modo semelhante ao descrito na Preparação 133:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+): m/z (M+H)
134	Éster de benzilo do ácido (2-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}-etil)metil-carbâmico	604
135	Éster de benzilo do ácido (2-{4-(3,4-difluoro-fenil)-2-[1-(7-etil-8-oxo-8,9-di-hidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-imidazol]-1-il}-etil)-metil-carbâmico	617

(continuação)

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+) : m/z (M+H)
136	Éster de benzilo do ácido (S)-(2-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[1-(7-etil-8-oxo-8,9-di-hidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico	659
137	Éster de benzilo do ácido (R)-(2-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[1-(7-etil-8-oxo-8,9-di-hidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-ilmetil-pirrolidina-1-carboxílico	659
138	Éster de benzilo do ácido 2-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1-(6-oxi-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-ilmetil}-pirrolidina-1-carboxílico	664
139	Éster de benzilo do ácido 2-((4-(3,4-difluorofenil)-2-(1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxílico	
140	2-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-2-(1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilcarbamato de benzilo	

PREPARAÇÃO 141**5,5-Dibromo-4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona**

Adicionar perbrometo brometo de piridínio (3 eq; 70,5 g; 266 mmol) a uma solução de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (66,1 mmol; 10,16 g) em álcool *t*-butílico (400 mL) a 40 °C. Agitar 4 h, em seguida adicionar perbrometo brometo de piridínio (1 eq; 23,5 g) e agitar 18 h. Repartir em 1 L de AE/1,5 L de água, extrair três vezes com AE, combinar as camadas orgânicas e lavar com água (3 × 200 mL), duas vezes com água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar e evaporar. Suspender em DCM quente (200 mL), arrefecer, filtrar e secar em vácuo para proporcionar o composto mencionado em título (13,00 g; 39,7 mmol; 60%) na forma dum sólido castanho-amarelado. MS (ES⁺): m/z = 328 (M+H).

PREPARAÇÃO 142**4-Cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona**

Adicionar zinco (2 eq; 12,12 mmol; 792 mg) a uma suspensão de 5,5-dibromo-4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona (6,06 mmol; 1,98 g) em THF (20 mL) e adicionar solução aquosa saturada de cloreto de amónio (3 mL) a 20 °C (exotérmica). Agitar 20 min, em seguida, filtrar através de Celite[®], lavar com THF, lavar a fase orgânica duas vezes com cloreto de amónio saturado. Extrair as camadas aquosas combinadas quatro vezes com 100 mL de THF:AE 1:1, lavar as fases orgânicas combinadas com cloreto

de amónio saturado, secar sobre MgSO_4 , filtrar através de um tampão de gel de sílica, lavar com 1 L de MeOH 5%/DCM e evaporar os filtrados. Suspender o sólido cru em refluxo de misturas de DCM/AE e carga sobre 330 g de gel de sílica seco. Cromatografar com MeOH 0-2%/DCM para proporcionar o composto mencionado em título 3,89 g (22,93 mmol; 59%). MS (ES⁺): m/z = 168 (M-H).

PREPARAÇÃO 143

Éster de benzilo do ácido (R)-3-amino-piperidina-1-carboxílico

Adicionar HCl 4 M em dioxano (100 mL) a uma solução de éster de benzilo do ácido (R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidina-1-carboxílico (71,65 mmol; 23,96 g) em DCM (100 mL) e MeOH (10 mL). Agitar 60 minutos e evaporar. Repartir o sólido entre DCM e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, extrair três vezes com DCM. Lavar os extractos com água salgada, secar sobre MgSO_4 , filtrar através de Celite[®] e evaporar para dar o composto mencionado em título 17,39 g (74,22 mmol; 104%). MS (ES⁺): m/z = 235 (M+H).

PREPARAÇÃO 144

Hidrocloreto de éster de benzilo do ácido (R)-3-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilamino]-piperidina-1-carboxílico

Combinar 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (1,00 eq; 22,57 mmol; 6,43 g) em 15 mL de

DMF gota a gota a uma solução de éster de benzilo do ácido (R)-3-amino-piperidina-1-carboxílico (1 eq; 22,57 mmol; 5,29 g) e TEA (1 eq; 22,57 mmol; 3,15 mL) em DMF (30 mL). Agitar 10 min. Diluir com AE, lavar 3 vezes com água salgada, secar sobre MgSO_4 , filtrar, adicionar 1 equiv de HCl 1 M em éter e evaporar para dar 10,56 g de resíduo cor de laranja. Dissolver em IPA (100 mL), arrefecer em banho de gelo, filtrar o sólido, lavar com éter dietílico e secar num forno de vácuo a 40 °C para proporcionar o composto mencionado em título (3,49 g; 7,35 mmol; 33%). MS (ES⁺): m/z = 439 (M+H).

PREPARAÇÃO 145

Éster de terc-butilo do ácido 4-(((R)-1-benziloxicarbonil-piperidin-3-il)-[2-(4-fluoro-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico

Adicionar cloreto de tionilo (1,2 eq; 10,5 mmol; 765 mL) gota a gota durante 3 min a 20 °C a uma solução de éster de mono-terc-butilo do ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (1,00 eq), 8,75 mmol; 2,03 g) e piridina (5 eq; 43,74 mmol; 3,54 mL) em DCM (60 mL). Agitar 90 min. Adicionar hidrocloreto de éster de benzilo do ácido (R)-3-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilamino]-piperidina-1-carboxílico (0,80 eq; 7,00 mmol; 3,32 g) seguido por TEA (3,5 eq; 30,62 mmol; 4,3 mL) gota a gota durante 3 min e agitar 18 h. Lavar a fase orgânica 3 vezes com HCl 1 N, água, água salgada, secar sobre MgSO_4 , filtrar e evaporar. Purificar o resíduo sobre 150 g de gel de

sílica com AE 20-50%/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (2,86 g; 4,41 mmol; 50%). MS (ES+): $m/z = 672$ (M+Na).

PREPARAÇÃO 146

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-((R)-1-benziloxi-carbonil-piperidin-3-il)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Aquecer uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido 4-{((R)-1-benziloxicarbonil-piperidin-3-il)-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxoetil]-carbamoil}-piperidina-1-carboxílico (4,40 mmol; 2,86 g) em DMF (2,5 mL) e acetato de amônio saturado em ácido acético (15 mL) a 90 °C durante 8 horas. Diluir com AE, lavar a fase orgânica 3 vezes com água, bicarbonato de sódio saturado, água salgada, secar sobre $MgSO_4$ e filtrar. Purificar o resíduo sobre 80 g de gel de sílica com AE 5-20%/DCM para proporcionar o composto mencionado em título (2,08 g; 3,30 mmol; 75%). MS (ES+): $m/z = 631$ (M+H).

PREPARAÇÃO 147

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[(R)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-piperidin-3-il-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Hidrogenar uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido 4-[1-((R)-1-benziloxicarbonil-piperidin-3-il)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,71 mmol; 1,08 g) em metanol (20 mL) com

paládio a 10% sobre carbono (100 mg) e 1 atmosfera de hidrogénio gasoso durante 60 min. Adicionar Celite® e filtrar, lavar com DCM e evaporar para proporcionar o composto mencionado em título (834,3 mg; 1,68 mmol; 98%). MS (ES+): m/z = 497 (M+H).

PREPARAÇÃO 148

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Combinar éster de *terc*-butilo do ácido 4-[(R)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-piperidin-3-il-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,49 mmol; 741 mg); formaldeído (5 eq; 7,46 mmol; 560 µL); triacetoxi-hidreto-borato de sódio (2 eq; 2,98 mmol; 632 mg) e THF (25 mL) e agitar a 20 °C durante 20 min. Diluir com AE, lavar a fase orgânica 2× com bicarbonato de sódio saturado, água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar e evaporar para dar o composto mencionado em título (790,3 mg; 1,55 mmol; 104%). MS (ES+): m/z = 511 (M+H).

PREPARAÇÃO 149

(R)-3-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1-metilpiperidina

Adicionar HCl 4 M em dioxano (6 mL) a uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (1,55 mmol; 790 mg) em

metanol (2 mL) e DCM (5 mL) e agitar 1 hora. Evaporar para proporcionar 847 mg de sal tris-HCl. Repartir 712 mg de sal tris-HCl entre DCM/bicarbonato de sódio saturado, secar sobre MgSO_4 , filtrar e evaporar para dar o composto mencionado em título (529,6 mg; 1,29 mmol; 94%). MS (ES+): $m/z = 411$ (M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 149:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+): m/z (M+H)
150	(R)-3-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de benzilo	531

PREPARAÇÃO 151

Éster de benzilo do ácido (R)-2-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-ilmetil}-pirrolidina-1-carboxílico

Combinar *tert*-butóxido de potássio (1,1 eq; 321 μmol ; 36,8 mg); $\text{IPrPd}(\text{acac})\text{Cl}$ (0,08 eq; 23,4 mmol; 14,8 mg) e barra de agitação em balão de 3 tubuladuras de 25 mL e purgar com azoto durante 5 min. Adicionar DME anidro (3 mL) seguidor de 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (1 eq; 292 μmol ; 50 mg), tris-hidro-cloreto de éster de benzilo do ácido (R)-2-[4-(3-cloro-4-

fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirroli-
deno-1-carboxílico (1,1 eq; 321 μ mol; 159,6 mg) e 0,5 mL de
1,2-DME e aquecer a 80 °C durante 18 h. Diluir com AE,
lavar a fase orgânica com água, bicarbonato de sódio
saturado, água salgada, secar sobre MgSO_4 , filtrar e
evaporar. Purificar o resíduo sobre 40 g de gel de sílica
com MeOH 5%/DCM para proporcionar o composto mencionado em
título (124,7 mg; 0,198 mmol; 68%). MS (ES+): m/z = 630
(M+H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira
semelhante à descrita na Preparação 151:

Preparação	Nome do Composto	MS (ES+): m/z (M+H)
152	(R)-3-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fe- nil)-2-(1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo- [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H- imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de benzilo	664

PREPARAÇÃO 153

2-(4,6-Di-hidroxipirimidin-5-il)acetato de metilo

Adicionar etano-1,1,2-tricarboxilato de trietilo
(74,75 g; 1,00 eq; 303,54 mmol; 69,41 mL) a uma solução de
metóxido de sódio (139,6 mL de 25% numa base ponderal em
MeOH, 4,35 M) (131,2 g; 2,00 eq; 607 mmol) em metanol
(224,8 mL), em seguida adicionar hidrocloreto de

formamidina (25,19 g, 1,01 eq; 306,58 mmol) à temperatura ambiente. Agitar a mistura durante a noite. Acidificar com HCl 37% a 0 °C; filtrar os sólidos e secar em vácuo durante a noite para dar o composto mencionado em título (55,89 g; 99,99% de rendimento) na forma dum sólido branco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,03 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 154

2-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)acetato de metilo

Adicionar uma suspensão de 2-(4,6-di-hidroxipirimidin-5-il)acetato de metilo (46,65 g; 1,00 eq; 253,33 mmol) a cloreto de fosforilo (235,41 mL; 10,00 eq; 2,53 mol) e agitar em refluxo 3 horas. Destilar em vácuo até 1/3 do volume original e verter a mistura numa solução a 4 °C de fosfato de potássio aquoso dibásico (2 M) (2,53 L, 20 eq; 5,07 mol). Extrair com AE, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o cru por tampão de sílica utilizando DCM como eluente para dar o composto mencionado em título (30,32 g; 137,17 mmol; 54,15% de rendimento) na forma dum sólido amarelo pálido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,89% (s, 1H) 4,03 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

PREPARAÇÃO 155

2-(4-Cloro-6-(4-metoxibenzilamino)-pirimidin-5-il)acetato de metilo

A uma solução de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-acetato de metilo (1,00 eq; 65,10 mmol; 14,39 g) em DMF

(0,5 M; 1,68 mol; 130,20 mL), adicionar 4-metoxibenzilamina (1,10 eq; 71,61 mmol; 9,36 mL) e DIPEA (1,20 eq; 78,12 mmol; 13,62 mL) e agitar a mistura a 60 °C durante 1 h. Extinguir com água gelada, extrair com AE e lavar a camada orgânica com HCl 1N, água e água salgada, secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar em vácuo para o composto mencionado em título (54,98 mmol; 17,69 g; 84,45%) na forma dum sólido amarelo e utilização sem purificação adicional. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,20 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,53 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

Preparar o seguinte intermediário de uma maneira semelhante à descrita na Preparação 155:

Preparação	Nome do Composto	Dados físicos
156	2-(4-Cloro-6-(2,4-dimetoxibenzilamino)pirimidin-5-il)acetato de metilo	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 8,33 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2,0 Hz, 1H), 6,07 (bs, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 2H),

PREPARAÇÃO 157

4-Cloro-7-(4-metoxibenzil)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona

Adicionar uma solução de 2-(4-cloro-6-(4-metoxi-

benzilamino)-pirimidin-5-il)acetato de metilo (16,21 g, 1,00 eq; 50,38 mmol) a HCl (4 M em dioxano) (126 mL, 10 eq; 503,79 mmol) e água (4,54 mL, 5 eq; 251,89 mmol) e agitar a 100 °C durante 2 h. Remover o dioxano em vácuo e extrair com AE. Lavar a camada orgânica com NaHCO₃ saturado, água, em seguida com água salgada. Secar sobre MgSO₄, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar o resíduo por ISCO 330 g utilizando AE:hex 20 a 70% como eluente para se obter o composto mencionado em título (11,15 g; 38,49 mmol; 76,39%) na forma dum sólido amarelo. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,65 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

PREPARAÇÃO 158

4-Cloro-7-(2,4-dimetoxi-benzil)-5H-pirrólo[2,3-d]- pirimidina-6(7H)-ona

Combinar uma solução de 2-(4-cloro-6-(2,4-dimetoxibenzilamino)-pirimidin-5-il)acetato de metilo (1,00 eq; 2,23 mol; 783 g) em ácido *p*-toluenossulfônico (0,5 eq; 1,10 mol; 212 g) com tolueno (12 L) e agitar em refluxo. Após 1 h, remover o tolueno em vácuo e extrair com DCM. Lavar a camada orgânica com NaHCO_{3(aq)} saturado e água salgada, secar sobre Na₂SO₄, filtrar e concentrar em vácuo. Empastar o resíduo em metanol (2 L) e concentrar em vácuo para cerca de 1 L. Arrefecer a pasta até 10 °C, filtrar, lavar com metanol frio e secar para se obter o composto mencionado em título (1,65 mol; 527 g; 74,05%) na forma dum

sólido amarelo-laranja. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,59 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,92 (d, s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 2H).

PREPARAÇÃO 159

**Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-
-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-
-il)piperidina-1-carboxílico**

Combinar uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (25,00 g; 1,00 eq; 60,47 mmol) em DMSO (200,00 mL; 2,82 mol) com KOH (pó) (9,98 g; 151,18 mmol) e aquecer a mistura a 45 °C. A esta solução, adicionar hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (10,45 g; 1,20 eq; 72,57 mmol). Agitar a mistura a 45 °C durante 3 h. Verter a mistura em gelo-água, agitar à temperatura ambiente e extrair com AE. Lavar a camada orgânica com água (3x) e água salgada; secar sobre MgSO_4 , filtrar e concentrar em vácuo para dar o composto mencionado em título (28,00 g; 57,79 mmol; 95,56%) na forma dum óleo amarelo e de utilização sem purificação adicional. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO): 8,04-8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 4H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,57 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H). 1,70-1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

PREPARAÇÃO 160**Di-hidrocloreto de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina**

Combinar uma solução de éster de *terc*-butilo do ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico (28,00 g; 1,00 eq; 57,79 mmol) em DCM (280,00 mL; 4,37 mol) com uma solução 4 M de cloreto de hidrogénio em metanol (50,56 mL; 3,50 eq; 202,25 mmol). Agitar a suspensão verde à temperatura ambiente durante 3 h. Evaporar o solvente, e adicionar AE (100 mL) e evaporar novamente. Adicionar AE (200 mL) e agitar a suspensão durante 30 min. Filtrar através de um funil de frita de vidro para se obter o composto mencionado em título (26,00 g; 56,85 mmol; 98,38% de rendimento) na forma dum sólido verde. *m/z* (M+H): 385,2.

PREPARAÇÃO 161**4-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(4-metoxibenzil)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona**

Adicionar uma solução de 4-cloro-7-(4-metoxibenzil)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona (18,11 g; 1,05 eq; 62,52 mmol) em NMP (156,50 mL; 1,62 mol) à temperatura ambiente a di-hidrocloreto de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (31,30 g; 1,00 eq; 59,54 mmol) e DIPEA (51,92 mL; 297,71 mmol) e agitar durante a noite a 50 °C. Extinguir a reação com água (900 mL) e AE (200 mL) e

ajustar o pH da mistura para 1-2 com H_3PO_4 [aquoso a 85% (aq)]. Agitar durante 15 min e separar as fases. Extrair a fase orgânica com uma solução de H_3PO_4 (15% aq 3×100 mL). Lavar as fases aquosas combinadas com AE/éter *terc*-butílico e metílico (*t*BuOMe) (4/1) (3×150 mL). Ajustar o pH da fase aquosa a 9 com K_2CO_3 sólido e extrair com AE (3×15 mL). Lavar as fases orgânicas combinadas com água salgada, descolorir com carvão e filtrar sobre Celite®. Combinar os filtrados e evaporar. Cristalizar o resíduo em AE/*t*BuOMe para se obter o composto mencionado em título (17,00 g; 26,66 mmol; 44,77% de rendimento) na forma dum sólido rosa pálido. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,36 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 3H), 2,74 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,40-2,35 (m, 6H), 2,09-1,99 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 162

4-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxibenzil)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

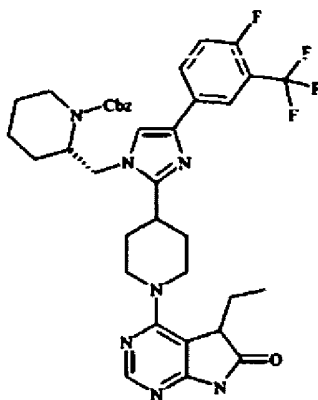
Combinar uma mistura de 4-cloro-7-(2,4-dimetoxibenzil)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona (1,10 eq; 868,3 mmol; 277,63 g) em metanol (62,44 mol; 2,53 L) à temperatura ambiente, uma solução de di-hidrocloreto de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (1,00 eq; 789,35 mmol;

361,0 g) e TEA (9,077 mmol; 1,265 mL) em metanol (62,44 mol; 2,53 L) e agitar a mistura durante a noite a 55-60 °C. Repartir a mistura reaccional entre água (10 L) e AE (10 L). Extrair a camada orgânica com HCl 2 N (5 L). Separar e extrair a camada aquosa com AE (5 L). Um óleo separa-se na camada aquosa. Decantar o líquido aquoso e manter o óleo para a recuperação do produto. Agitar a camada aquosa decantada com AE (5 L) e ajustar o pH da mistura para 10-11 com NaOH 2 N. Separar a camada orgânica, lavar com água salgada e secar sobre Na₂SO₄. Filtrar e evaporar o solvente para se obter o composto mencionado em título (473,3 mmol; 316,0 g, 60%).

Dissolver o óleo decantado em água (15 L) e lavar com AE (5 L). Agitar a fase aquosa com AE (5 L) e ajustar o pH da mistura para 10-11 com NaOH 2 N. Separar a fase orgânica, lavar com água salgada e secar sobre Na₂SO₄. Filtrar e evaporar o filtrado. Cristalizar o resíduo em AE; filtrar e lavar com MTBE. Secar para obter o composto mencionado em título adicional (46,42 mmol; 31,0 g; 5,88%) na forma dum sólido rosa pálido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 8,18 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,52, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,89-1,74 (m, 4H).

PREPARAÇÃO 162a

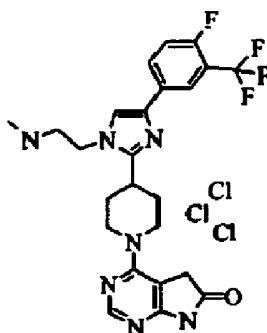
(2S)-2-((2-(1-(5-Etil-6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]-
pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluoro-
metil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-
-carboxilato de benzilo



Combinar tri-hidrocloreto de (S)-2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de benzilo (1,1 g, 0,00168 mol; 1,0 eq), 4-cloro-5-etil-5,7-di-hidro-pirrólo-[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,4 g, 0,002 mol; 1,2 eq); DIPEA (2 mL, 0,011 mol; 7,0 eq) e 2-propanol (20 mL) num tubo de pressão e de calor a 120 °C durante a noite sob condições de vedação. Arrefecer a massa reacional e diluir com água. Extrair em AE e lavar a camada orgânica com água salgada. Secar sobre sulfato de sódio anidro e concentrar o composto cru. Purificar sobre coluna de gel de sílica (100-200 mesh) utilizando acetona 10%-DCM como eluente. Combinar as frações que continham o composto desejado e concentrar em vácuo para o composto mencionado em título. MS (ES⁺): *m/z* = 706 (M+H).

EXEMPLO 1

Tris-hidrocloreto de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-feni)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Dissolver éster de benzilo do ácido (2-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}-etil)-metil-carbâmico (213 μ mol; 136 mg) em HCl conc. (8 mL) e aquecer a 50 °C durante 60 min. Arrefecer até à temperatura ambiente, extrair duas vezes com éter, evaporar a fase orgânica, coevaporar o resíduo 2 vezes com MeOH, coevaporar o resíduo duas vezes com DCM/MeOH para proporcionar 129,6 mg (0,21 mmol; 99%) do composto mencionado em título. MS (ES⁺): m/z = 504 (M+H).

Preparar os exemplos seguintes essencialmente tal como descrito para tris-hidrocloreto de 4-{4-[4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

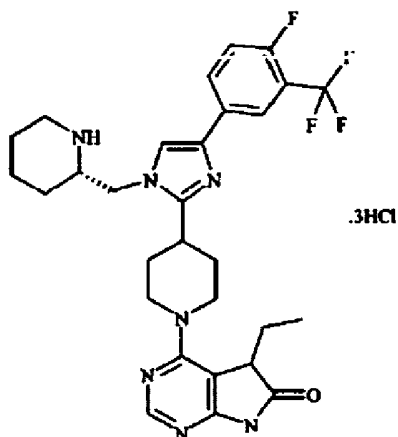
Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z
2	tris-hidrocloreto de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		470 (M+H)
3	tris-hidrocloreto de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		496 (M+H)
4	4-{4-[1-(2-Amino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		490
5	4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		504
6	tris-hidrocloreto de (R)-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6(7H)-ona		530 (M+1)

(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z
7	hidrocloreto de (S)-6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		526
8	hidrocloreto de (R)-6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		526
9	hidrocloreto de 6-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(metilamino)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		483
10	4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		480
11	hidrocloreto de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6(7H)-ona		530 (M+1)

EXEMPLO 11a

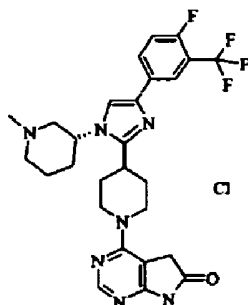
Tris-hidrocloreto de 5-etil-4-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-1-((S)-piperidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Carregar (2S)-2-((2-(1-(5-etil-6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-piperidina-1-carboxilato de benzilo (0,45 g, 1,0 eq) em HCl concentrado (10 mL) e aquecer a 50 °C durante 1 hora. Após a conclusão, concentrar a massa reacional, remover com tolueno e triturar e lavar com éter dietílico seguido por DCM e pentano. Secar em vácuo para obter 0,39 g (90%) do composto mencionado em título na forma dum sólido esbranquiçado. (ES+): $m/z = 572$ (M+H).

EXEMPLO 12

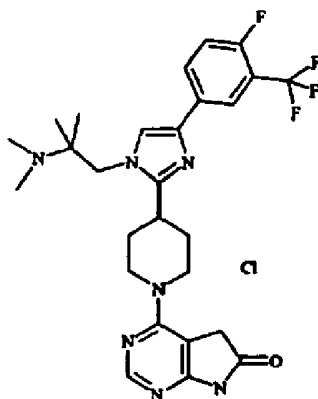
Hidrocloreto de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Combinar *terc*-butóxido de potássio (1,1 eq; 321 μ mol; 36,8 mg); IPrPd(acac)Cl (0,1 eq; 29,2 μ mol; 18,4 mg) e barra de agitação em frasco de 4 mL e purgar com azoto durante 10 min. Adicionar DME anidro (2,5 mL) seguido de 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (1 eq; 292 μ mol, 50 mg), (R)-3-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1-metil-piperidina (1,1 eq; 321 μ mol; 131,8 mg) e aquecer a 80 °C durante 18 h. Diluir com 15 mL de água, filtrar e lavar com água. Dissolver o sólido púrpura em AE, lavar com bicarbonato de sódio saturado, água salgada, secar com MgSO₄ anidro, filtrar, evaporar e purificar em 40 g de gel de sílica com MeOH 2-10%/DCM para proporcionar 99,6 mg (0,18 mmol; 63%) do composto mencionado em título como a base livre. Dissolver em DCM, adiciona 1 eq de HCl 1 M em éter e evaporar para proporcionar 101 mg do composto mencionado em título. MS (ES⁺): m/z = 544 (M+H).

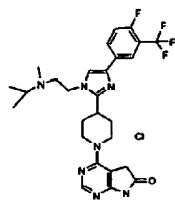
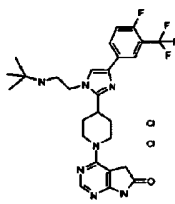
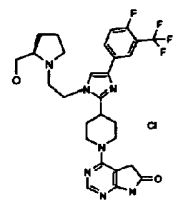
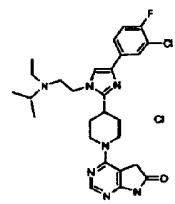
EXEMPLO 13

Hidrocloreto de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona

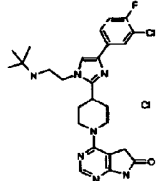
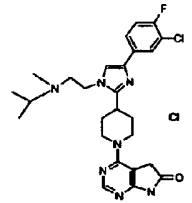
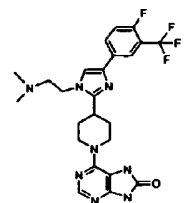


Combinar tris-hidrocloreto de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-etil}-dimetilamina (247 μmol ; 200 mg), 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona (1,5 eq; 575 μmol ; 97,5 mg); TEA (1,92 mmol; 267 μL); DMF (2 mL) e aquecer em reator de micro-ondas a 160 °C durante 30 min. Evaporar e purificar sobre 40 g de gel de sílica com MeOH 2-7,5%/DCM para proporcionar 137,3 mg (0,25 mmol; 66%) do composto mencionado em título como a base livre. Dissolver em DCM/MeOH, adicionar 1 eq de HCl 1 M em éter e evaporar para proporcionar 162,4 mg do composto mencionado em título. MS (ES⁺): m/z = 546 (M+H).

Preparar os exemplos seguintes essencialmente tal como descrito para hidrocloreto de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-6-ona:

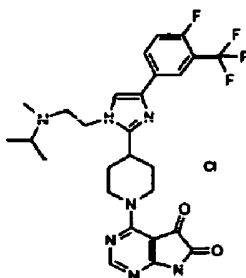
Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+H)
14	Hidrocloreto de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(isopropil-metil-amino)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		546
15	Bis-hidrocloreto de 4-{4-[1-(2-terc-butilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		546
16	Hidrocloreto de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		574
17	Hidrocloreto de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-(etilisopropil-amino)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		527

(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+H)
18	Hidrocloreto de 4-{4-[1-(2-terc-butilamino-etil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		512
19	Hidrocloreto de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-(isopropilmetil-amino)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		512
20	6-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,9-di-hidro-purin-8-ona		519

EXEMPLO 21

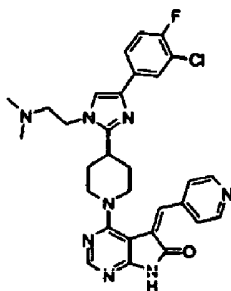
Hidrocloreto de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(isopropil-metil-amino)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5,6-diona



Combinar tris-hidrocloreto de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-isopropil-metilamina (265 μmol ; 138 mg), 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (1,3 eq; 344 μmol ; 58,4 mg); DMF saturada com azoto (1 mL) e TEA (10 eq; 2,65 mmol; 369 mL) e aquecer a 160 °C no forno de micro-ondas durante 30 min. Evaporar e dissolver o resíduo em MeOH, carregar sobre 10 g de SCX; lavar com MeOH, em seguida DCM; eluir com NH_3 2 M/MeOH. Evaporar para dar 189 mg de resíduo avermelhado escuro. Dissolver o resíduo em NH_3 7 N/MeOH e agitar no vaso de pressão a 50 °C durante 4 horas e evaporar. Purificar o resíduo duas vezes em 40 g de gel de sílica com 5-10% de MeOH/DCM para proporcionar 26,3 mg (0,047 mmol; 18%) do composto mencionado em título como a base livre. Dissolver em DCM e adicionar 2 eq (23,5 μL) de HCl 4 M/dioxano e evaporar para proporcionar 27,9 mg do composto mencionado em título. MS (ES⁺): m/z = 560 (M+H).

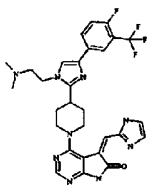
EXEMPLO 22

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-4-ilmetileno-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona

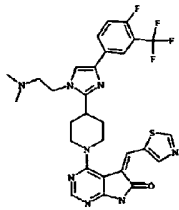
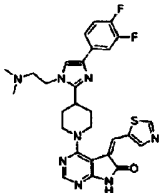
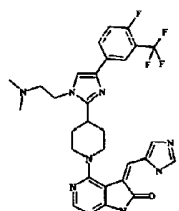
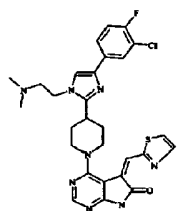


Combinar tris-hidrocloreto de {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]etil}dimetil-amina (0,5 g; 0,0013 mol; 1,0 eq), 4-cloro-5-[1-piridin-4-il-metilideno]-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,34 g; 0,0013 mol; 1,0 eq), DIPEA (1,7 mL; 0,0098 mol; 7,6 eq), 2-propanol (15 mL) e micro-ondas a 80 °C durante 20 min. Arrefecer e diluir com água. Extrair com AE e lavar com água salgada. Concentrar o cru e purificar por HPLC de inversão de fases para dar o composto mencionado em título como uma mistura de isômeros *E* e *Z* (0,04 g; 5,4%). MS (ES⁺): m/z = 573 (M+H). (Nota: todos os compostos olefínicos são misturas de isômeros *E* e *Z*).

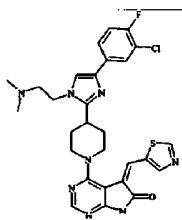
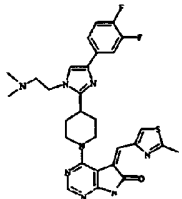
Preparar os exemplos seguintes de um modo semelhante ao descrito para 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-4-ilmetileno-5,7-di-hidro-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-6-ona.

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES ⁺): m/z (M+H)
23	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(1H-imidazol-2-ilmetileno)-5,7-di-hidropirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		596

(continuação)

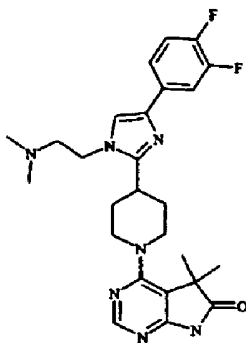
Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+H)
24	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-tiazol-5-il-metileno-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		613
25	4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-tiazol-5-ilmetileno-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		563
26	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		596
27	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-tiazol-2-ilmetileno-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		579

(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+H)
28	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-tiazol-5-ilmetileno-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		579
29	4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-((2-metiltiazol-4-il)-metileno)-5H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		578

EXEMPLO 30

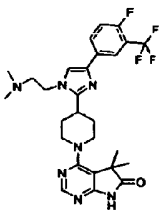
**4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-
-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-di-hidro-
-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona**



Combinar tris-hidrocloreto de 2-(4-(3,4-difluoro-

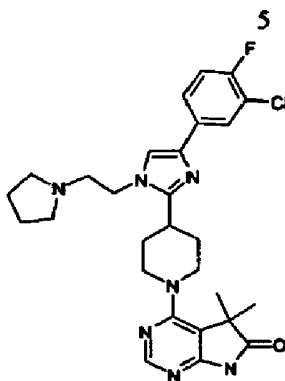
fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il-N,N-dimetil-
-etanamina (0,28 g; 0,00064 mol), 4-cloro-5,5-dimetil-5,7-
-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,15 g; 0,00076
mol), TEA (0,74 mL; 0,0053mol) em DMF (8,43 mL) e calor em
micro-ondas a 150 °C durante 3 h; arrefecer até à
temperatura ambiente e evaporar em vácuo. Extinguir a
reação com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e
extrair com AE. Evaporar a camada de AE e purificar em
coluna de sílica (60-120 mesh) embalada em DCM, primeiro
com dois volumes de acetona a 10%/DCM, seguido por 1-5% de
MeOH/DCM como eluente para dar o composto mencionado em
título (0,05 g; 15,92%). MS (ES+): $m/z = 496$ (M+H).

Preparar o seguinte exemplo de uma maneira
semelhante à descrita para 4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-
-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-
-5,5-dimetil-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
31	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)- 4-(4-fluoro-3-trifluorometil- fenil)-1H-imidazol-2-il]- piperidin-1-il}-5,5-dimetil- 5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]- pirimidin-6-ona		546

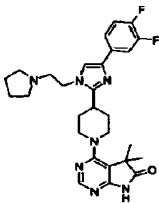
EXEMPLO 32

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



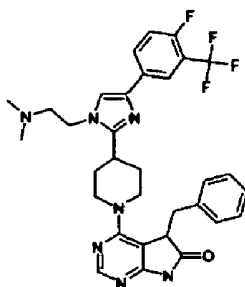
Combinar tris-hidrocloreto de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (0,3 g; 0,00062 mol), 4-cloro-5,5-dimetil-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,16 g; 0,0008 mol), 1,8-diazabicciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,76 mL; 0,0051 mol) em IPA (10 mL) e agitar a 120 °C durante 16 h; arrefecer e concentrar. Extinguir a reação com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extrair com AE. Evaporar a camada de AE e purificar por cromatografia em coluna utilizando MeOH 0-5%/DCM como eluente para dar o composto mencionado em título (0,045 g, 13,5%). MS (ES⁺): m/z = 538 (M+1).

Preparar o seguinte composto de um modo semelhante ao descrito para 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
33	4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		522

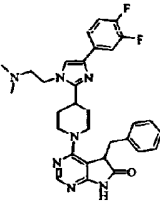
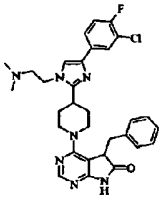
EXEMPLO 34

5-Benzil-4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



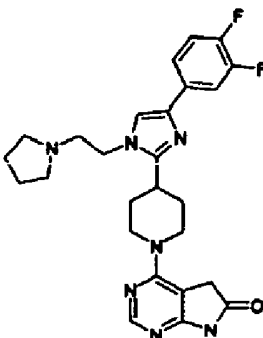
Combinar 5-benzilideno-4-(4-(1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,3 g; 0,00050 mol), PtO₂/C (0,15 g; 0,00055 mol) em etanol (5 mL) e agitar sob uma atmosfera em balão de hidrogénio a 80 °C durante 16 h. Arrefecer a reação até à temperatura ambiente, filtrar através de Celite[®] e concentrar. Purificar sobre coluna de gel de sílica usando metanol em DCM como eluente para dar o composto mencionado em título (105 mg; 35%). MS (ES+): *m/z* = 608 (M+1).

Preparar os exemplos seguintes de um modo semelhante ao descrito para 5-benzil-4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
35	5-Benzil-4-{4-[4(3,4-di-fluorofenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		558
36	5-Benzil-4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilami-no-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		574

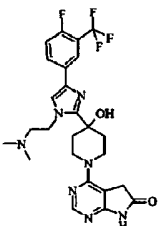
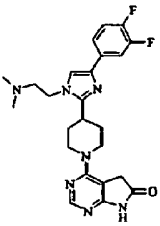
EXEMPLO 37

4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Combinar tris-hidrocloreto de 4-(4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina (0,3 g; 0,00065 mol), 4-cloro-5,7-di-hidro-pirrolo-[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,15 g; 0,00083 mol), DIPEA, (1,00 mL, 0,0057 mol) em IPA (9 mL) e calor num micro-ondas a 80 °C durante 1 h; arrefecer e concentrar. Extinguir com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extrair com AE. Evaporar o AE e purificar por cromatografia em coluna utilizando MeOH 0-10%/DCM como eluente para dar o composto mencionado em título (0,05 g; 15,67%). MS (ES⁺): m/z = 494 (M+1).

Preparar os exemplos seguintes de um modo semelhante ao descrito para 4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona:

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES ⁺): m/z (M+1)
38	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona		534
39	4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-dimetil-amino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidina-6-ona		468

(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
40	4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		560
41	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidropirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona		510
42	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		500
43	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona		484
44	di-hidrocloreto de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-ileti)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona		526

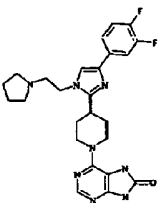
(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
45	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona		518
46	7-Etil-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-purin-8(9H)-ona		573
47	6-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona		537
48	6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		540
49	6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		500
50	6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		514

(continuação)

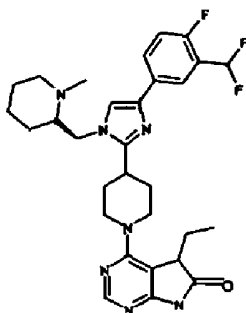
Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
51	6-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona		511
52	6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona		587
53	6-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		523
54	6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)ona		528
55	6-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7metil-7H-purin-8(9H)-ona		509
56	6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fe-nil)-1H-imidazol-2-il]-piperi-din-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		547

(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
57	6-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7H-purin-8(9H)-ona		495

57a EXEMPLO

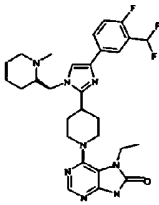
4-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-((R)-1-metilpiperidin-2-il)metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Combinar (R)-2-((4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-metilpiperidina (0,8 g, 0,0018 mol; 1,0 eq), 4-cloro-5-etil-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,425 g, 0,00216 mol; 1,2 eq), DIPEA (2,3 mL, 0,0126 mol; 7,0 eq) e IPA (15 mL) num tubo de pressão e aquecer a 120 °C durante a noite sob condições de vedação. Arrefecer a massa reacional e diluir com água (25 mL). Extrair em AE (2 × 50 mL) e lavar a camada orgânica com água salgada (2 × 50 mL). Secar sobre sulfato de sódio anidro e concentrar o composto cru. Filtrar o produto cru através de uma almofada de sílica

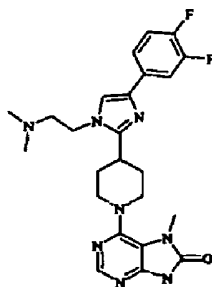
curta (100-200 mesh) usando MeOH 0-8%/DCM). LCMS do produto cru concentrado mostra 70% do produto desejado ($m/z = 568$ [M+H]). Purificar através de HPLC preparativa de inversão de fases para se obterem 0,055 g do composto mencionado em título. MS (ES+): $m/z = 568$ (M+H).

Preparar o seguinte exemplo de uma maneira semelhante à descrita para a 4-{4-[4-(3-difluorometil-4-fluorofenil)-1-((R)-1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)
57b	(R)-6-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		569

EXEMPLO 58

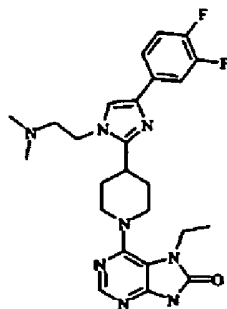
6-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-metil-7,9-di-hidro-purin-8-ona



Combinar 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il-N,N-dimetil-etanamina·3HCl (0,3 g; 0,00068 mol), 6-cloro-7-metil-7,9-di-hidro-purin-8-ona (0,15 g; 0,00081 mol), DIPEA (1,07 mL; 0,0062 mol) em NMP (9 mL) e agitar a 150 °C no forno de micro-ondas durante 45 min. Arrefecer e parar a reação com solução saturada de bicarbonato de sódio e extrair com AE. Evaporar a camada de AE e purificar sobre gel de sílica utilizando DCM e metanol como eluente para dar o composto mencionado em título (0,032 g; 9,3%). MS (ES+): m/z = 484 (M+1).

EXEMPLO 59

6-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7,9-di-hidro-purin-8-ona

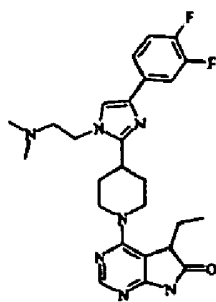


Combinar 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il-N,N-dimetil-etanamina·3HCl (0,25 g; 0,00057 mol), 6-cloro-7-etil-7,9-di-hidro-purin-8-ona (0,15 g; 0,00074 mol), TEA (0,46 mL; 0,0033 mol) em metanol (5 mL) e aquecer num micro-ondas a 160 °C durante 60 min. Arrefecer, concentrar, extinguir com água e extrair com AE. Evaporar a camada de AE e purificar o resíduo com cromatografia em gel de sílica utilizando MeOH 0-10%/DCM

como eluente para dar o composto mencionado em título (0,03 g, 10%). MS (ES⁺): m/z = 497 (M+1).

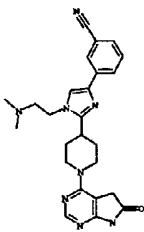
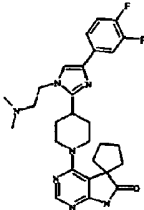
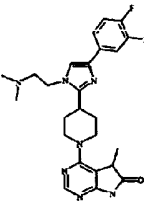
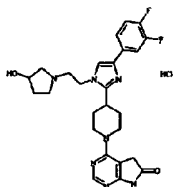
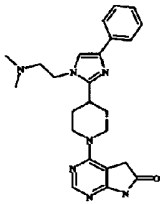
EXEMPLO 60

4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona



Combinar 2-(4-(3,4-difluorofeni)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il-N,N-dimetil-etanamina (0,35 g; 0,0010 mol; 1,0 eq), 4-cloro-5-etil-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona (0,23 g; 0,0011 mol; 1,1 eq), DIPEA (0,72 mL; 0,0041 mol; 4,0 eq) em IPA (10 mL) e agitar a 90 °C durante 16 h. Extinguir a reação com água desmineralizada e extrair com AE. Evaporar a fase orgânica, purificar sobre uma coluna de gel de sílica com MeOH 0-10%/DCM para dar o composto mencionado em título (0,13 g; 24,13%). MS (ES⁺): m/z = 496 (M+H).

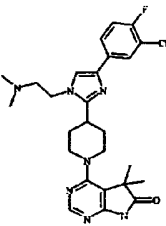
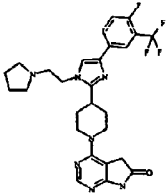
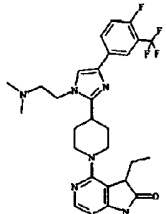
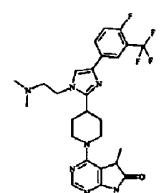
Preparar os exemplos seguintes de um modo semelhante ao descrito para 4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)	Condições de Reação
61	3-{-[2-Dimetilaminoetil)-2-(1-(6-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}benzonitrilo		457	Aquecimen- to conven- cional 100 °C, 2 h
62	4'-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]-pirimidin]-6'(7H)-ona		522	Conven- cional 150 °C, 20h
63	4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		482	Conven- cional 100 °C, 20h
64	hidrocloreto de 4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		510	Conven- cional 80 °C, 20 h
65	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		432	Conven- cional 80 °C, 6 h

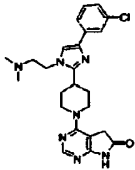
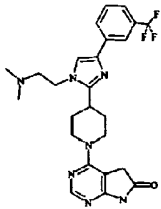
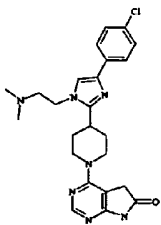
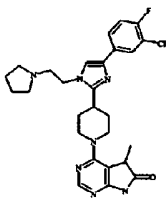
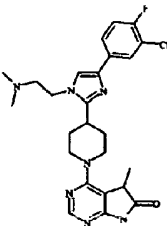
(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)	Condições de Reação
66	hidrocloreto de 4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-il}-5,5-dimetil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		538	Conven- cional 80 °C, 20 h
67	4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-((2-hidroxietil) (metil)amino)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		526	Conven- cional 130 °C, 20 h
68	4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		572	Conven- cional 150 °C, 16 h
69	4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-((2-hidroxietil) (metil)amino)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		498	Conven- cional 80 °C, 16 h

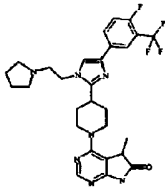
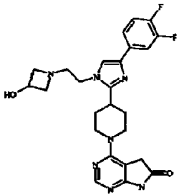
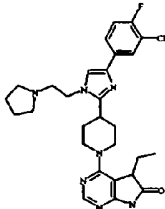
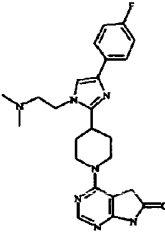
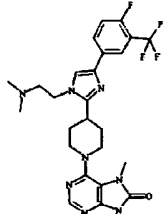
(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)	Condições de Reação
70	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		512	Micro-ondas 220 °C, 2 h NMP, DBU
71	4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		544	Micro-ondas 90 min, 80 °C
72	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-5,7-di-hidropirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		546	Conven- cional 110 °C, 16 h
73	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-metil-5,7-di-hidropirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		532	Conven- cional 150 °C, 16 h

(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)	Condições de Reação
74	4-{4-[4-(3-clorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona		466	Conven- cional 80 °C, 2 h
75	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-ona		500	Micro- ondas 135 °C (DMF como solvente) 20 min
76	4-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona		466	Conven- cional
77	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		525	Conven- cional
78	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		499	Conven- cional

(continuação)

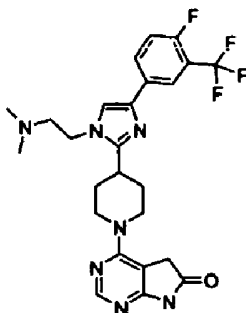
Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)	Condições de Reação
79	4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		558	Conven- cional
80	4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		496	Conven- cional
81	4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		539	Conven- cional
82	4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		450	Conven- cional
83	6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		533	Conven- cional

(continuação)

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	MS (ES+) : m/z (M+1)	Condições de Reação
84	6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		526	Conven- cional
85	6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		559	Conven- cional

EXEMPLO 86

4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona

**Método A:**

Carregar um tubo de pressão com uma mistura de 4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(4-metoxiben-

zil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,00 eq; 24,46 mmol; 15,60 g) em HBr aquoso a 48% (1,39 mol; 156,00 mL) e ácido acético (816,72 mmol; 46,80 mL). Agitar a reação a 115 °C durante 36 h. Filtrar através de uma frita e lavar o sólido com água (100 mL). Precipitar os filtrados com uma solução de Na₂HPO₄ (10% m/m (312 mL)) e filtrar numa frita para se obter um sólido castanho-amarelado. Secar o sólido em vácuo e suspender em ACN e filtrar o filtrado numa frita. Ressuspender o sólido em ACN (70 mL) e filtrar sobre uma frita para se obter o composto mencionado em título (11,05 mmol; 5,72 g; 45,18%) na forma dum sólido de cor creme. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 10,96 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H).

Método B:

Num balão de pressão, carregar uma mistura de 4-(4-(1-(2-dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxibenzil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,00 eq; 148,3 mmol; 99,0 g) em TFA (1,98 mol; 150 mL) e anisole (2,75 mol; 300 mL). Agitar a 120-125 °C durante 20 h, em seguida a 140 °C durante 3 h. Arrefecer até à temperatura ambiente e adicionar DCM (2,5 L) e H₂O (2,0 L). Lavar o balão de reação com HCl 0,5 N (0,5 L). Extrair a camada orgânica com HCl 0,3 N (500 mL). Extrair as camadas aquosas combinadas com DCM (500 mL) e extrair as camadas orgânicas

combinadas com HCl 0,1 N (500 mL). O balão de separação contém um resíduo de alcatrão, e este é enxaguado e retirado do balão com DMF. Agitar as camadas ácidas aquosas combinadas, contendo o produto, com DCM (4 L), e ajustar o pH a 5 com a adição de NaOH (solução aq. 50%, 130 mL). Ajustar o pH para 11,5-12 com NaOH (solução aq. 5 N, 25 mL). Separar as camadas e extrair a camada aquosa duas vezes com DCM (2,5 L e 1,5 L). Combinar as camadas de DCM e lavar com solução aq. 15% de NaCl (2 L). Extrair a camada aquosa com DCM (1 L). Combinar as camadas orgânicas e evaporar em vácuo até um sólido cinzento/cor de rosa. Agitar o sólido com (800 mL) e aquecer até 60 °C para formar uma pasta. Adicionar água (800 mL) e reaquecer até 60 °C. Deixar a agitar e vir à temperatura ambiente. Filtrar, lavar com ACN:água 1:1, e em seguida com ACN. Filtrar através de uma frita para se obter o composto mencionado em título (116 mmol; 60,05 g; 78,3%) na forma dum sólido cor de rosa clara. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 10,96 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 4,55- 4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H).

EXEMPLO 87

Preparação de hemi-hidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-onas cristalino

Num frasco de cintilação de 20 mL equipado com

barra de agitação carregar 211 mg de 4-{4-[1-(2-dimetil-amino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona, seguido por 2 mL de uma mistura solvente IPA/H₂O 3:1. Semear a suspensão com 12 mg de cristais sementes de hemi-hidrato (ver preparação abaixo). Agitar (~600 rpm) à temperatura ambiente durante aproximadamente 4 dias. Isolar o produto por filtração em vácuo.

Preparação de Cristais Sementes de Hemi-hidrato:

Para um frasco de cintilação de 20 mL equipado com barra de agitação carregar 134 mg de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona, seguido por 13 mL de THF. Agitar (~600 rpm) a pasta resultante sobre fonte de calor a 50 °C durante ~15 minutos até a dissolução ocorrer. Filtrar a solução quente através de um filtro de 0,25 µm. À solução quente, adicionar 5 mL de heptano gota a gota até persistir turvação. Adicionar mais 2 mL de heptano para aumentar o rendimento e arrefecer a solução naturalmente até à temperatura ambiente. Isolar o produto por filtração em vácuo.

Difração de Raios X pelo Método do Pó:

A análise por difracção de raios X pelo método do pó é realizada num difratómetro de raios X pelo método do pó Bruker D4 Endeavor, equipado com uma fonte de Cu K α

($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) e um detetor Vantec, e operando a 40 kV e 50 mA, com fendas de detetor e divergência de 0,6 mm. A análise é realizada à temperatura ambiente. A amostra é varrida desde 4° a 40° em 2θ , com um tamanho de passo de 0,009 em 2θ e uma velocidade de varrimento de 0,2 segundos por passo.

O hemi-hidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona cristalino é caracterizado por um padrão de difracção de raios X pelo método do pó que compreende picos em 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 e 10,5 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

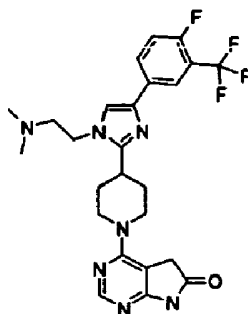
RMN de ^{13}C no Estado Sólido:

Os espectros de RMN (RMN no estado sólido ou SSNMR) de polarização cruzada/rotação no ângulo mágico (CP/MAS) de ^{13}C são obtidos usando um espectrómetro de RMN Bruker Avance II 400 MHz operando numa frequência de carbono de 100,622 MHz e equipado com uma sonda de ressonância dupla Bruker 4 mm. A técnica TOSS (supressão total de banda laterais) é usada junto com polarização cruzada empregando desacoplamento SPINAL64 (95,4 watts) e um pulso CP em núcleo H em RAMP100. Os parâmetros de aquisição são os seguintes: largura de pulso de r.f. de próton de 90° de 2,5 μs , o tempo de contacto é de 0,5 ms, tempo de repetição de pulso de 5 s, frequência de MAS 10 kHz, largura espectral de 30 kHz, o tempo de aquisição é de 34 ms. Os desvios químicos são referenciados ao adamantano ($\delta = 29,5 \text{ ppm}$), num experimento separado.

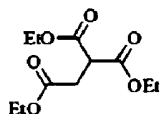
O hemi-hidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona cristalino é caracterizado por um espectro de SSNMR que compreende ressonâncias em 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 e 33,8 ppm.

EXEMPLO 88

4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-ona



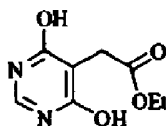
Etano-1,1,2-tricarboxilato de trietilo:



Carregar 400 L de acetona num reator. Carregar 71,17 kg de carbonato de potássio em pó mantendo a temperatura a 25-30 °C. Carregar 55 kg de malonato de dietilo para dentro do reator, sob agitação, mantendo a temperatura a 25-30 °C. Aquecer a reação a 55-60 °C durante 2,5 horas. Arrefecer a reação até 50-54 °C e lentamente adicionar 5,225 kg de iodeto de sódio ao reator mantendo a temperatura a 52-54 °C. Lentamente, adicionar 71,5 kg de bromoacetato de etilo mantendo a temperatura a 52-54 °C.

Agitar durante 12-14 horas, mantendo a temperatura entre 55-60 °C (refluxo). Arrefecer a reação a 10-15 °C, filtrar a massa reacional e lavar o bolo do filtro resultante com 110 L de acetona (10-15 °C). Carregar o filtrado para o reator, aquecer a 45-50 °C e concentrar até que nenhum destilado ser visto. Aplicar vácuo ao destilado concentrado e destilar o excesso de malonato de dietilo que não reagiu em vácuo (0,4-0,5 mmHg) com uma temperatura exterior de 80 °C. Aumentar a temperatura para 135 °C e destilar o produto para se obterem 45,5 kg de etano-1,1,2-tricarboxilato de trietilo (53,72%) com 93,2% de pureza por GC.

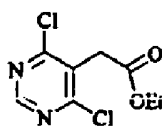
2-(4,6-Di-hidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo:



Carregar 394,5 L de metanol para dentro do reator à temperatura ambiente. Carregar 0,3682 kg de metóxido de sódio para dentro do reator à temperatura ambiente seguido por etano-1,1,2-tricarboxilato de trietilo (93,31 kg). Agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Aquecer a reação a 40-50 °C e separar por destilação completamente o metanol em vácuo. Carregar 263 L de metanol para dentro do reator a 40-50 °C e separar por destilação completamente o metanol em vácuo a 40-50 °C. Carregar 263 L de metanol para dentro do reator a 40-50 °C e arrefecer lentamente até 10-15 °C para promover a cristalização. Carregar 54,54 kg de metóxido de sódio mantendo a temperatura a 10-15 °C.

Aquecer a reação lentamente até à temperatura ambiente e agitar durante 1 hora. Carregar 26,3 kg de carga de acetato de formamidina para dentro do reator à temperatura ambiente e lentamente aumentar a temperatura da massa reacional até ao refluxo (65-68 °C). Agitar durante 2-9 horas mantendo a temperatura a 65-68 °C. Diminuir lentamente a temperatura da reação até 10-15 °C e ajustar o pH da reação para 1,5-2,0 pela adição lenta de HCl metanólico (15-18%), mantendo a temperatura a 10-15 °C. Arrefecer a reação a 0-5 °C e manter durante 1 hora. Filtrar os sólidos resultantes via centrífuga a 0-5 °C e secar por centrifugação o bolo húmido durante 30 minutos. Lavar o bolo húmido com 26,3 L de metanol arrefecido (0-5 °C) e secar por centrifugação o bolo húmido durante 30 min. Secar o material em vácuo a 40-45 °C para dar 2-(4,6-di-hidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo (35,65 kg, 76,6%) na forma dum sólido.

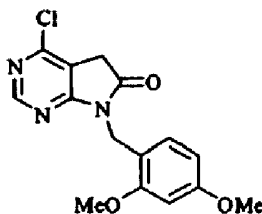
2-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)acetato de etilo:



Carregar 525 L de tolueno e 2-(4,6-di-hidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo (35 kg) no reator à temperatura ambiente. Arrefecer a reação até 10-15 °C e carregar 87,5 kg cloreto de fosforilo, enquanto se mantém a temperatura a 10-15 °C. Arrefecer o conteúdo do reator até 0-5 °C e carregar 38,5 kg de TEA no reator enquanto se mantém a temperatura entre 0-5 °C. Aquecer até refluxo (110-115 °C) e agitar durante 3 horas. Separar por destilação 175 L de tolueno a partir da reação a 110-115 °C

sob pressão atmosférica. Carregar 175 L de tolueno à temperatura de 45-50 °C, e em seguida destilar o mesmo volume de tolueno que o carregado a 110-115 °C, sob pressão atmosférica. Arrefecer a massa reacional a 20-22 °C e carregar 175 L de água enquanto se mantém a temperatura a 20-22 °C. Agitar durante 15 minutos a 20-22 °C. Filtrar a emulsão castanha escura resultante (fase orgânica) do reator através de Hyflo e recolher o filtrado. Lavar o leito de Hyflo com 157,5 L de tolueno. Separar a camada aquosa inferior da camada orgânica superior. Lavar a camada aquosa com 105 L de tolueno e combinar as camadas orgânicas. Lavar as camadas orgânicas combinadas com 175 L de uma solução a 3% de hidróxido de sódio (2×). Lavar a camada orgânica com 175 L de água (2×) e depois com solução de água salgada a 15% (175 L). Carregar 175 L de solução de água salgada a 15%. Destilar a fase orgânica completamente em vácuo, mantendo a temperatura entre 45-50 °C. Carregar 35 L de hexano na massa reacional, mantendo a temperatura a 45-50 °C e destilar a reação (2×). Arrefecer a reação a 0-5 °C e filtrar os sólidos resultantes. Secar o material em vácuo para dar 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetato de etilo (25 kg, 59,5%) na forma dum sólido amarelo.

**4-Cloro-7-(2,4-dimetoxibenzil)-5H-pirrólo-
[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona:**



Carregar 175 L de DMF e 2-(4,6-dicloropirimidin-

-5-il)acetato de etilo (25 kg) para um reator à temperatura ambiente. Carregar 17,55 kg de DIPEA no reator ao longo dum período de 5-10 minutos enquanto se mantém a temperatura a 25-28 °C. Arrefecer o conteúdo do reator a 10-15 °C e agitar a mistura reaccional durante 5-10 minutos. Carregar 20,8 kg de 2,4-dimetoxibenzilamina no reator enquanto se mantém a temperatura a 10-15 °C. Aquecer a reação lentamente até uma temperatura de 60-65 °C e agitar 3 horas. Arrefecer a reação lentamente até 25-28 °C e adicionar 250 L de água ao reator, enquanto se mantém a temperatura a 10-15 °C. Agitar a massa reacional durante 10-15 minutos e em seguida aquecer a reação a 25-28 °C. Carregar 125 L de DCM para a reação, agitar durante 15 minutos e separar as camadas. Lavar a camada aquosa com 75 L de DCM. Lavar as camadas orgânicas combinadas com 75 L de solução de HCl 1N, seguido por água (100 L) e finalmente com água salgada a 15% (100 L). Destilar a camada orgânica em vácuo a 45-50 °C. Carregar 50 L de hexano para a reação a 45-50 °C e destilar a mistura reaccional em vácuo a 45-50 °C (2x). Arrefecer a reação a 0-5 °C e agitar durante 30 minutos. Filtrar o sólido resultante e lavar o bolo húmido com 50 L de *n*-hexano arrefecido (0-5 °C). Secar os sólidos resultantes em vácuo a 40-45 °C. Carregar tolueno (375 L), os sólidos secos e 1,025 kg de *para*-tolueno para um reator. Aquecer a reação a 85-90 °C durante 2 h. Arrefecer a reação a 80,85 °C e ajustar o pH para 6,5-7,0 pela adição de solução de bicarbonato de sódio a 10%. Destilar a mistura reaccional em vácuo a 45-50 °C. Arrefecer o conteúdo do reator a 25-28 °C, carregar 3x L de

tolueno na reação e aquecer a 85-90 °C. Agitar durante 1 hora e depois arrefecer o conteúdo do reator até 25-28 °C. Arrefecer ainda a 0-5 °C e filtrar os sólidos. Lavar o bolo de filtro húmido com 75 L de tolueno frio (0-5 °C). Fazer uma lama dos sólidos com 75 L de água gelada (0-5 °C) e filtrar. Lavar o bolo de filtro húmido com 37,5 L de água gelada (0-5 °C) e secar o material em vácuo a 40-45 °C para dar 4-cloro-7-(2,4-dimetoxi-benzil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (26,5 kg, rendimento de 73%, 98,89% de pureza por HPLC).

**2-Amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-
etanona, 4-metilbenzeno-sulfonato:**

Arrefecer uma solução de 2-bromo-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (93% puro por HPLC, 1000 g; 3,51 mol) e THF (5 L) a <5 °C num banho de gelo. Adicionar uma solução de azoteto de sódio (239 g; 3,68 mol; 1,05 eq) em água (800 mL) gota a gota durante uma hora a <5 °C. Depois de agitar a <5 °C durante uma hora, separar e descartar a camada aquosa. Enquanto ainda fria, adicionar a camada orgânica lentamente ao longo de 3 horas a uma solução de trifenilfosfina (920,2 g, 3,51 mol; 1,0 eq), mono-hidratado de ácido *p*-toluenossulfónico (1335 g, 7,02 mol; 2,0 eq) e THF (5 L). Manter a temperatura a <15 °C em toda esta adição e precipitam sólidos durante a adição. Agitar a mistura reacional a <20 °C durante 2 horas e em seguida filtrar o sólido, lavar com THF (3 × 2 L) e secar a 50 °C em vácuo para dar 1167,4 g (85%, 92%

corrigido para a pureza do material de partida) de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona, 4-metilbenzeno-sulfonato na forma dum sólido branco cristalino. HRMS (ESI) $m/z(M+H)$ 222,0531; calculado para $C_9H_8F_4NO$ 222,0537.

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil))-2-oxoetilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico

Combinar 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona, 4-metilbenzeno-sulfonato (1,133 g; 2,88 mol), éster de mono-*terc*-butilo do ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (795 g; 3,47 mol; 1,20 eq), THF (3450 mL), e AE (7500 mL) até formar uma pasta branca fina. Arrefecer a pasta a <5 °C em banho de gelo e adicionar anidrido do ácido 2-propanofosfónico (T_3P) (solução a 50% em EtOAc) (2385 g; 3,75 mol; 1,3 eq). Em seguida, adicionar NMM (795 mL; 7,21 mol; 2,5 eq) ao longo de 1 hora, mantendo a temperatura a <10 °C. Aquecer a pasta resultante à temperatura ambiente e agitar durante 2 horas. Extinguir a reação por adição de água. Separar a fase orgânica, depois lavar com $NaHCO_3$ aquoso, $NaCl$ aquoso. Aquecer a fase orgânica a 50 °C num evaporador rotativo e adicionar *n*-heptano. Destilar o solvente em vácuo até o volume final da pasta ser aproximadamente de 5 L. Arrefecer a pasta até à temperatura ambiente e filtrar os sólidos, lavar com *n*-heptano (2 × 1L) e em seguida secar num forno de vácuo a 50 °C durante a noite, resultando em éster de *terc*-butilo

do ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxílico (1124,8 g, 90%) na forma dum sólido branco. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO): 8,37-8,26 (m, 3H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 2,75-2,64 (10, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,69-1,60 (10, 2H), 1,39 (s, 12H).

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

Combinar éster de *terc*-butilo do ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (100 g, 231 mmol), acetato de amónio (178,3 g; 2,31 mol; 10 eq) e metanol (1000 mL). O reator usado para esta transformação é um tubo de aço inoxidável D.I. 1/16" espiralado (volume interno total da tubagem no forno é 541 mol). Aquecer o reator num forno a 140 °C. Controlar a pressão de retorno, neste tubo a 250 psig por um regulador para permitir o super-aquecimento da solução acima do seu ponto de ebulição normal. Bombear a solução acima preparada continuamente através do tubo aquecido sob pressão a 6,01 mL/min (originando um tempo de residência total no tubo aquecido de 90 minutos). Como a solução sai do forno, arrefecê-la de volta a 20 °C num permutador de calor de tubo-em-tubo. Uma vez a solução inteira se processar através do reator (8 horas é o tempo de processamento total), concentrar a solução laranja resultante em vácuo a 30 °C para um volume total de 600 mL.

Adicionar ACN (200 mL) e aquecer a solução até 50 °C. Adicionar água (700 mL) gota a gota com sementeira ao longo de 2 horas para cristalizar o produto. Arrefecer a pasta resultante até 20 °C e filtrar o sólido, em seguida lavar com MeOH 20% em água (2 × 200 mL). Secar o sólido resultante em vácuo a 50 °C. Reempastar o sólido em ACN (200 mL) a 50 °C. Arrefecer a pasta até à temperatura ambiente, filtrar o sólido e lavar com ACN (100 mL) para se produzir o éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (54,43 g, 132 mmol; 57%) na forma dum sólido esbranquiçado. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 12,01 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,99 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-(1-(2-(dimetil-amino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico:

Num balão de fundo redondo de 3 tubuladuras de 22 L equipado com um agitador mecânico, entrada de azoto, tubo de secagem e termopar, carregar DMSO (1385 mL) e éster de *terc*-butilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (206,71 g, 0,5 mol; 1 eq). Aquecer a suspensão resultante a 43-48 °C, em seguida, adicionar hidróxido de sódio em pó (50 g, 1,25 mol; 2,5 eq) numa porção. Agitar a suspensão resultante durante 1 hora a 43-48 °C. A esta suspensão

adiciona hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (90 g, 0,625 mol, 1,25 eq). Agitar a suspensão resultante durante 35-40 minutos. Arrefecer a mistura reaccional até 18-23 °C e adicionar água fria (227,4 mL). Uma vez a adição de água completa, levar a temperatura da mistura reaccional até 20-25 °C, agitar durante 60-90 minutos e filtrar a suspensão. Lavar os sólidos com uma mistura de DMSO (103,4 mL) e água (51,7 mL) duas vezes. Lavar os sólidos com água (2 x 517 mL) e secar os sólidos num filtro com sucção, para produzir o composto pretendido (219,9 g, 87,5% de rendimento) na forma dum sólido castanho amarelado. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,04-8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 4H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Tri-hidrocloreto de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina:

Num balão de fundo redondo de 3 tubuladuras de 1 L com um agitador mecânico, termopar, e entrada de azoto carregar etanol (339,2 mL) e arrefecer até -5 a 5 °C. Adicionar gota a gota cloreto de acetilo puro (78,5 g, 1 mol; 5 eq) a uma velocidade tal para manter a temperatura a 0-15 °C. Arrefecer a solução resultante até 0-5 °C e agitar durante 30 minutos. Adicionar éster de *terc*-butilo do ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxílico

(96,9 g, 0,2 mol; 1 eq) ao longo de 5-10 minutos. Aquecer a solução de reação até à temperatura ambiente (a cristalização ocorre) e agitar a suspensão resultante durante 20-28 horas à temperatura ambiente. Uma vez que a reação esteja considerada completa, filtrar a mistura reaccional e lavar os sólidos com etanol (3 × 58 mL) e em seguida com heptano (2 × 96,9 mL). Secar os sólidos em vácuo a 35-40 °C para se obter o composto pretendido (rendimento de 105,13 g, rendimento >100%) na forma dum sólido castanho dourado claro. m/z (M+H): 385,2.

4-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxibenzil)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

Combinar tri-hidrocloreto de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (98,76 g, 1 eq), DMSO (395 mL) e 4-cloro-7-(2,4-dimetoxi-benzil)-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona (1,1 eq). Aquecer a suspensão resultante a 60-65 °C, em seguida, adicionar TEA (6 eq). Agitar durante 6 horas. Adicionar DMSO (395 mL) e água (150 mL) como um fluxo e agitar a suspensão resultante durante 1 hora a 45-38 °C. Filtrar a pasta e lavar os sólidos com uma mistura de DMSO (1 vol) e água (1 vol) duas vezes. Além disso lavar os sólidos com água (3 × 200 mL), metanol (3 × 200 mL) e heptano (3 × 200 mL). Secar o bolo do filtro para se obter o composto alvo (106,5 g, 79,75% de

rendimento) na forma dum sólido acastanhado. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO): 8,18 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 6.52, 2$ H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,57 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,89-1,74 (m, 4H).

4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona ácido tristrifluorometanossulfónico

Combinar uma solução de 4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxi-benzil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6(7H)-ona (1,00 eq; 1,500 g) em DCM (10,125 L, 6,4 volumes). Filtrar para remover os insolúveis e arrefecer o filtrado para 0-5 °C. Adicionar anisole (3,0 L) seguido por TFA (3,3 L). Arrefecer a solução até 0-5 °C e agitar durante a noite. Adicionar ácido tríflico (3,3 L) ao longo de 10 minutos (resultando numa exotermia a ~25 °C) e agitar 10 minutos antes do aquecimento da mistura a ~30 °C e agitação durante 6 h. Arrefecer a reação para ~18 °C e adicionar água (11,25 L). Agitar a suspensão resultante durante 35 minutos e filtrar. Filtrar as suspensões resultantes das duas reacções (conforme descrito no Exemplo 86) em conjunto e lavar os sólidos combinados com água (6 L) e DCM (2 × 6 L). Suspender os sólidos numa

mistura de água (6 L) e DCM (12 L) e agitar durante 30 minutos. Filtrar os sólidos e lavar com água (4 × 3 L) e DCM (4 × 3 L) para produzir o produto, 4-{4-[1-(2-dimetil-amino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona ácido tristrifluorometanossulfônico, na forma dum sólido castanho-amarelado (4062 g, rendimento de 93,5%). ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 11,32 (s, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 7,75-8,12 (m, 1H), 7,76 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,55-4,67 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,58-3,65 (m, 3H), 3,16 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,80-2,04 (m, 2 Hz); ¹¹⁹F-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): -60,13 (s, 3F, Aril-CF₃), -77,80 (s, 9F, 3×HOSO₂CF₃), -114,75 (bs, 1F, Aril-F).

Difração de Raios X pelo Método do Pó:

A análise por difracção de raios X pelo método do pó é realizada num difratómetro de raios X pelo método do pó Bruker D4 Endeavor, equipado com uma fonte Cu K α (λ = 1,54056 Å) e um detetor Vantec, e operando a 35 kV e 50 mA, com fendas de detetor e divergência de 0,6 mm. A análise é realizada à temperatura ambiente. A amostra é varrida desde 4° a 40° em 2 θ , com um tamanho de passo de 0,009 em 2 θ e uma velocidade de varrimento de 0,5 segundos por passo.

4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona ácido tristrifluorometanossulfônico é caracterizado por um padrão de difracção

de raios X pelo método do pó que compreende picos em 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 e 13,2 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

RMN de ^{13}C no Estado Sólido:

A RMN de ^{13}C no estado sólido é realizada conforme descrito no Exemplo 87. 4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona ácido tristrifluorometanossulfônico é caracterizada por um espectro de SSNMR que compreende ressonâncias em 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 e 27,4 ppm.

Mono-hidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona:

Fazer uma pasta de 4-(4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona ácido tristrifluorometanossulfônico (4060 g, 4,2 mol; 1 eq) com água (32,5 L, 8 vol). Adicionar solução aquosa 50% de hidróxido de sódio (1014 g, 3,1 eq) e agitar 16 horas à temperatura ambiente (pH = 7). Adicionar solução aquosa 50% de hidróxido de sódio (33,6 g, 0,1 eq) e agitar 1 hora (pH = 9-10). Filtrar a pasta resultante e lavar com água (4,06 L, 1 vol). Suspende os sólidos em água (20,3 L, 5 vol) e agitar 1 h. Filtrar a pasta resultante e lavar com

água (4,06 L, 1 vol). Suspender os sólidos em água (20,3 L, 5 vol) e agitar 1 hora. Filtrar a pasta resultante e lavar com água (4,06 L, 1 vol). Suspender os sólidos em água (20,3 L, 5 vol) e agitar 1 h. Secar os sólidos em vácuo a 30-35 °C para produzir o mono-hidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona na forma dum sólido esbranquiçado (2087,9 g, 98,1%).

RMN de ^{13}C no Estado Sólido:

A RMN de ^{13}C no estado sólido é realizada conforme descrito no Exemplo 87. Mono-hidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona é caracterizado por um espectro de SSNMR que compreende ressonâncias em 164,9, 150,7, 138,3 e 61,6 ppm.

4-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona:

Fazer uma pasta de mono-hidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona (2056 g, 1 eq) em DCM (25,7 L). Adicionar 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona (14,4 g) como semente à

pasta e aquecer em refluxo durante 5 h. Arrefecer a reação até à temperatura ambiente, agitar durante 30 minutos e filtrar. Lavar o bolo do filtro resultante com DCM (2 × 4,11 L) e secar o sólido em vácuo a 37-42 °C para dar 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona (1840 g, rendimento de 79,18%) na forma dum sólido esbranquiçado. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 10,96 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H).

EXEMPLO 89

Hemissuccinato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona

Adicionar 2,5 g de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-6-ona a um frasco. Adicionam-se 10 mL de ácido succínico 1 M em metanol (ácido em excesso) e 2 mL de água. Fazer uma pasta fluida à temperatura ambiente durante pelo menos 1 hora, remover a pasta rosa-branca e recuperar os sólidos por filtração em vácuo. Lavar repetidamente os sólidos com porções alternadas (~5 mL cada) de acetona fresca, metanol e seguir com uma lavagem final de >100 mL (múltiplas

alíquotas) de água. Para produzir o mono-hidrato, fazer uma pasta dos sólidos em água à temperatura ambiente durante pelo menos 24 horas e secar em estufa de vácuo ambiente durante a noite. Rendimento: 92%.

Ensaio de Enzima *In Vitro* da Cinase p70 S6

Os valores CI_{50} do composto contra a cinase alvo P70 S6 são determinados usando o Ensaio ADP-FP de Cinase p70 S6 Transcreener™. Este ensaio avalia a atividade da cinase p70 S6 na presença de inibidores do composto medindo a concentração de adenosina-difosfato (ADP) formada na reação de cinase. As reações de cinase (volumes de reação de 25 μ L) são realizadas em placas de poliestireno preto de meia-área de 96 cavidades. Adenosina-trifosfato (ATP) é adicionada para iniciar as reações. As condições de reação finais são ácido N-2-hidroxietil-piperazina-N'-2-etanossulfônico 10 milimolar (HEPES) pH 7,5, Triton™ X-100 0,005%, ácido etilenoglicol-tetraacético (EGTA) 0,082 milimolar, ditiotreitól 1 milimolar, cloreto de magnésio 10 milimolar, substrato peptídico 4 micromolar, ATP 25 micromolar, cinase P70 S6 ativa (recombinante humana, aminoácidos 1-421, T412E, marcada histidina N-terminal), DMSO a 4% e diluições em série de composto (diluído 1:3 a partir de 20 000 a 1 nanomolar). Após a adição de ATP, as reações são incubadas à temperatura ambiente durante 60 minutos e em seguida extinta com a adição de 25 μ L de um reagente de detecção de extinção contendo HEPES 52 milimolar pH 7,5, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) 20 milimolar, cloreto de sódio 0,4 molar, BRIJ-35™ 0,02%, anticorpo anti-ADP

10 µg/mL, e ADP Far Red Tracer 4 nanomolar. As reações extintas são incubadas durante 4-16 horas e, em seguida, lidas num leitor de placas Tecan Ultra Evolution no modo de polarização de fluorescência usando filtros de polarização de comprimento de onda Ex_{612nm} e Em_{633nm} . Os dados em bruto de milipolarização (mP) são convertidos em ADP micromolar utilizando uma curva padrão ADP/ATP preparada (Huss et al., "Development of a Transcreeener™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format" in *Journal of Biomolecular Screening*, **12(4)** (2007) 578-584). O valor CI_{50} para cada composto é derivado usando dados de inibição em percentagem que são calculados usando os dados da reação de ADP micromolar em relação a controlos em placa (enzima ativa contra controlos de enzima inibidos 100 milimolar). A inibição em percentagem e os dados da concentração do composto em 10 pontos é em seguida ajustada a uma equação logística de quatro parâmetros usando ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company e NIH Chemical Genomics Center).

Os compostos exemplificados foram testados essencialmente conforme descrito acima e foram encontrados a ter valores CI_{50} inferiores ou iguais a 0,3 µM. O Exemplo 31 foi testado essencialmente conforme descrito acima e verificou-se ter uma CI_{50} de 0,007 µM.

Isto demonstra que os compostos da presente invenção são inibidores da cinase p70 S6.

Ensaio Enzimático *In Vitro* de AKT1

Os valores CI_{50} do composto contra o alvo AKT1 são determinados usando o Ensaio ADP-FP de Cinase AKT1 Transcreeener™. Este ensaio avalia a atividade de AKT1 na presença de inibidores de compostos através da medição da concentração de ADP formada numa reação de cinase. As reações de cinase (volumes de reação de 25 μ L) são realizados em placas de polistireno preto de meia-área de 96 cavidades. ATP é adicionada para iniciar as reações. Condições de reação finais são HEPES 56 milimolar de pH 7,4, Triton™ X-100 0,008%, cloreto de magnésio 5 milimolar, péptido Crosstide 30 micromolar, ATP 20 micromolar, hAKT1 recombinante humana, homólogo 1 de oncogénio viral de timona de murino V-AKT, histidina marcada, expressa em células de inseto, DMSO 4% e diluições em série de composto (diluição de 1:3 de 20 000 a 1 nanomolar). Após a adição de ATP, as reações são incubadas à temperatura ambiente durante 60 minutos e em seguida extintas com a adição de 25 μ L de um reagente de detecção de extinção contendo HEPES 52 milimolar pH 7,5, EDTA 20 milimolar, cloreto de sódio 0,4 molar, BRIJ-35™ 0,02%, anticorpos anti-ADP 10 microgramas/mililitro, e ADP Far Red Tracer 4 nanomolar. As reações extintas são incubadas durante 4-16 horas e, em seguida, lidas num leitor de placas Tecan Ultra Evolution no modo de polarização de fluorescência usando filtros de polarização de comprimento de onda Ex_{612nm} e Em_{633nm} . Os dados em bruto de milipolarização (mP) são convertidos em ADP micromolar utilizando uma curva padrão ADP/ATP preparada

(Huss *et al.*, "Development of a Transcreeener™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format" in *Journal of Biomolecular Screening*, **12(4)** (2007) 578-584). O valor CI_{50} para cada composto é derivado usando dados de inibição em percentagem que são calculados usando os dados da reação de ADP micromolar em relação a controlos em placa (enzima ativa contra controlos de enzima inibidos 100 milimolar). A inibição em percentagem e os dados da concentração do composto em 10 pontos é em seguida ajustada a uma equação logística de quatro parâmetros usando ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company e NIH Chemical Genomics Center).

Os compostos exemplificados foram testados essencialmente conforme descrito acima e foram encontrados a ter valores CI_{50} inferiores ou iguais a 0,3 μM . O Exemplo 31 foi testado essencialmente conforme descrito acima e verificou-se ter uma CI_{50} de 0,006 μM .

Isto demonstra que os compostos da presente invenção são inibidores da AKT1.

Detecção em SureFire AlphaScreen da Proteína Ribossomal S6 Fosforilada (S240/244) e GSK3 β fosforilada (S9) em Células U87MG

O efeito dos compostos sobre a formação de proteína-serina ribossomal S6 fosforilada endógena 240/244 (pS6) e serina 9 GSK3 β fosforilada (pGSK3 β) é medido usando

o AlphaScreen *SureFire*® para quer pS6 (TGR Biosciences, TGRS6P2S10K) quer pGSK3 β (TGRGBS10K). Este é um formato de ensaio homogêneo usando captura de imuno-sanduiche do analito fosforilado seguido por detecção usando pérolas Alphascreen revestidas com anticorpo para gerar um sinal amplificado.

As células U87MG são mantidas em meio de crescimento U87MG consistindo de DMEM suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF), 1% de aminoácidos não essenciais e piruvato de sódio a 1%. Para o ensaio, as células são colhidas por meio de procedimentos normalizados e em seguida contadas usando Vi-Cell. As células (50 000/cavidade) foram postas em placas em 100 μ L de meio de crescimento U87MG em placas de 96 cavidades Costar #3596. As placas são incubadas durante a noite a 37 °C, CO₂ 5%.

No dia do ensaio, as células são tratadas com composto a 20 μ L/cavidade diluído em meio contendo DMSO a 6%. Após 1 hora a 37 °C, o meio é removido e 50 μ L de tampão de lise *SureFire* (componente TGR Biosciences *SureFire*® Kit) são adicionados por cavidade e a incubação prosseguiu à temperatura ambiente durante 10 minutos com agitação suave. O lisado (6,0 μ L) é transferido para uma ProxiPlate™ de 384 cavidades (Perkin Elmer #6006280). Para o ensaio de pS6, uma mistura contendo 1,3 μ L de tampão de ativação, cada uma das pérolas dadoras e aceitadoras de 0,15 μ L (Kit de detecção de IgG Perkin Elmer AlphaScreen

6760617R) e 8,3 μ L de tampão de reação para detecção de pS6 (TGR Biosciences, TGRS6P2S10K) é adicionado a cada cavidade. Para o ensaio de pGSK3 β , uma mistura contendo 0,96 μ L de tampão de ativação, 0,19 μ L de cada uma das pérolas dadoras e aceitadoras, e 8,7 μ L de tampão de reação para ensaio pGSK3 β (TGR Biosciences, TGRGBS10K) são adicionados a cada cavidade. A placa é vedada com folha, incubada à temperatura ambiente durante 4 horas com agitação suave e em seguida lida em Perkin Elmer Envision equipado com um TurboModule usando configurações AlphaScreen® padrão (Ex_{680nm} e Em_{520-620nm}). A percentagem de inibição determinada a partir de controlos em cada placa e dados de concentração de composto de 10 pontos são então ajustados a uma equação logística de quatro parâmetros utilizando ACTIVITYBASE 4.0 (*Assay Guidance Manual Version 5.0*, 2008, Eli Lilly and Company e NIH Chemical Genomics Center).

O composto a seguir indicado foi testado essencialmente conforme descrito acima e verificou-se ter a seguinte atividade:

Exemplo	pS6 - CI ₅₀ (μ M)	pGSK3 β - CI ₅₀ (μ M)
31	0,065	0,331

Isto demonstra a capacidade dos compostos da presente invenção para inibir a atividade de p70 S6 e a atividade de AKT.

Ensaio de Proliferação Celular

O ensaio de proliferação utiliza o Sistema de Ensaio de Viabilidade Celular Luminescente CellTiter-Glo (comercialmente disponível a partir de Promega) para determinar o número de células viáveis em cultura com base na quantificação de ATP presente, que assinala a presença de células metabolicamente ativas.

As células são postas em placa de 96 cavidades a 2000 células/cavidade num volume de 50 µL de meio (DMEM, SBF 10%, HEPES 25 mM, piruvato de sódio 1,0 mM e aminoácidos não essenciais 0,1 mM), excepto a coluna 1 apenas com meio como controlo em branco. As placas são incubadas durante a noite a 37 °C e CO₂ 5%. No dia seguinte, os estoques de composto são preparados a 40 mM em DMSO (500×) e diluídos em série em DMSO numa placa de polipropileno de 96 cavidades de fundo redondo. Os compostos são testados em 10 concentrações em duplicado, compostos 4 por placa.

4 µL das diluições em série em DMSO são transferidos para uma placa de 96 cavidades profundas e 1 mL de meio de cultura completo é adicionado para criar estoque para doseamento 2×. 50 µL de cada estoque de doseamento 2× são suavemente transferidos para a cavidade correspondente da placa de células resultando numa concentração de DMSO de 0,2% e um volume final de 100 µL. 50 mL de meio são adicionados às colunas de controlo

(Coluna 12) e colunas de fundo (Coluna 1). As células são incubadas com composto a 37 °C, CO₂ 5%, durante 72 h.

Após a incubação, 100 µL do reagente pré-preparado CellTiter-Glo (Promega, Cat: G7571) são adicionados em cada cavidade e em seguida as células são homogeneizadas por mistura num agitador orbital durante 2 minutos e incubadas à temperatura ambiente durante 10 minutos para permitir a estabilização do sinal luminescente. Os dados brutos luminescentes são gravados em leitor de placa Wallac Victor V e o valor CI₅₀ para cada composto é gerado utilizando os dados de percentagem de inibição. Uma curva logística de quatro parâmetros é ajustada a cada resposta à dose.

O seguinte composto foi testado nas seguintes linhas celulares essencialmente conforme descrito acima:

EXEMPLO	A2780 CI ₅₀ (µM)	H1155 CI ₅₀ (µM)	OEM-2 CI ₅₀ (µM)	U87MG CI ₅₀ (µM)	BT474 CI ₅₀ (µM)
45	5,9	4,9	2,3	>10	7,9

EXEMPLO	HCT116 CI ₅₀ (µM)	PC3 CI ₅₀ (µM)	H69 CI ₅₀ (µM)	69AR CI ₅₀ (µM)	786-O CI ₅₀ (µM)
45	7,5	6,2	6,3	9,4	3,4

Isto indica que os compostos da presente invenção são úteis na inibição da proliferação destas linhas de células via um mecanismo que envolve a cinase p70 S6 e/ou AKT.

Estudos de Combinação:

Os estudos de combinação usam o método da proporção fixa, em que o composto da presente invenção e outro agente terapêutico estão presentes em proporções fixas das concentrações correspondentes às CI_{50} equivalentes de agentes únicos. A leitura para os estudos de combinação é a proliferação celular nas respectivas linhas de células usando reagentes Titer Glo. Os controles são processados de modo semelhante mas sem o composto da presente invenção ou outro agente terapêutico. A análise dos dados é efetuada de acordo com o método descrito em Zhao *et al.*, *Clinical Cancer Research*, **10** (2004) 7994-8004, utilizando uma ferramenta baseada na web. Um índice de combinação é calculado para uma gama de níveis de atividade de inibição de proliferação celular de acordo com a equação abaixo.

Índice de Combinação no Nível de Atividade x =

[Concentração de outro agente terapêutico na combinação no nível de atividade x / CI_x do outro agente terapêutico] +
[Concentração do composto da presente invenção na combinação, no nível de atividade x / CI_x do composto da presente invenção]

Para maior clareza, os valores do índice de combinação na inibição de 50% estão sumariados abaixo.

EXEMPLO	OUTRO AGENTE TERAPÊUTICO	LINHA CELULAR	ÍNDICE DE COMBINAÇÃO NA INIBIÇÃO 50%	INTERVALO DE CON- FIANÇA 95%
45	Rapamicina	CAKI-1	0,33	0,096-0,97
45	Rapamicina	ACHN	0,12	0,029-0,50
45	Rapamicina	786-0	0,41	0,23-0,79
45	Erlotinib	H1155	0,43	0,32-0,55
45	Gemcitabina	H1155	0,87	0,72-1,03
45	Cisplatina	H1155	0,58	0,48-0,69
45	Erlotinib	Calu6	0,10	0,074-0,014
45	Cisplatina	Calu6	0,57	0,44-0,73
45	Gemcitabina	Calu6	1,13	0,58-2,14
45	Tasisulam	Calu6	1,19	0,83-1,69
45	Pemetrexedo	Calu6	1,96	0,99-6,67
45	Pemetrexedo	Calu6	0,91	0,67-1,21
45	Docetaxel	Calu6	0,94	0,67-1,32
45	Pemetrexedo	NCIH460	0,97	0,65-1,45
45	Cisplatina	NCIH460	0,56	0,48-0,67
45	Docetaxel	NCIH460	0,67	0,61-0,73
45	Gemcitabina	NCIH460	0,86	0,76-0,97
45	Erlotinib	NCIH460	0,38	0,34-0,43
45	Cisplatina	A2780	1,04	0,75-1,46
45	Cisplatina	A2780	0,64	0,50-0,83
45	Doxorrubicina.HCl	A2780	0,65	0,51-0,84
45	Doxorrubicina.HCl	A2780	0,96	0,61-1,60
45	Cetuximab	HCT116	2,02	0,23-14,72
45	Irinotecano	HCT116	0,82	0,58-1,15

Determinação da Inibição do Alvo *In Vivo* de p70 S6K/AKT

Células de glioblastoma humano U87MG (5×10^6) são implantadas subcutaneamente no flanco de ratinhos nus atímicos em 0,2 mL de matrigel. Duas semanas após a implantação, os ratos são doseados por via oral ou parentérica de acordo com um curso de tempo, de dose única/instante único, ou protocolo de resposta à dose para a determinação da TMED₅₀ (dose limiar mínima eficaz). Os tumores são rapidamente congelados na colheita e o sangue é recolhido para a determinação da exposição do plasma ao composto progenitor e o cálculo do TMEC₅₀ (concentração limiar mínima eficaz) no caso dos estudos de resposta à dose. Os tumores ou tecidos são pulverizados em N₂ líquido e lisados em 400 µL de Tampão de Lise XY (leupeptina 10 µg/mL, inibidor de tripsina-quimotripsina 10 µg/mL, cetona de tosil-fenil-alanilo e clorometilo 10 µg/mL, aprotinina 10 µg/mL, fosfato de beta-glicerol 60 mM, Triton X100 1%, Tris 25 mM pH 7,5, pirofosfato 2,5 mM, NaCl 150 mM, éster de *p*-tosil-L-arginina-metilo 2 mM, fosfato de *para*-nitrofenilo 15 mM, benzamidina 5 mM, vanadato de Na 1 mM, NaF 10 mM, fluoreto de fenil-metanossulfonilo 50 µg/mL, 1,4-ditiotreitol (DTT) 1 mM, EDTA 15 mM pH 8,0, EGTA 5 mM, pH 8,0, microcistinas 1 mM, ácido ocadaico 1 µM, e 1 minicomprimido por 10 mL de inibidor de protease Roche Complete), utilizando tubos Lysing Matrix D (MP Biomedicals, Solon, OH, n° cat. 6913-500) e um BI0101 Thermo Savant Fast Prep FP12. Os lisados são divididos em alíquotas e ou ensaiados imediatamente ou armazenados a -80 °C para ensaio posterior. A Inibição do Alvo *In Vivo* de p70 S6K e AKT é medida utilizando Meso Scale Discovery

(Gaithersburg, MD) a tecnologia ELISA para avaliar os efeitos sobre a fosforilação do sítio 240/244 da serina do S6RP efector a jusante. A fosforilação de p70 S6K (T389), AKT (S473) e GSK3 β (S9) também é avaliada usando esta tecnologia num formato multiplex. Em resumo, 20 μ g de lisado são adicionados a placas de 96 cavidades contendo eléctrodo de carbono pré-manchadas com os anticorpos de captura apropriados. A proteína de interesse é sondada usando um anticorpo de detecção marcado com ruténio. Após a passagem da corrente ao longo do eléctrodo na presença do tampão de leitura contendo o TPA co-reagente, a electro-quimioluminescência resulta na geração de luz, que é quantificada e registada usando o instrumento MSD Sector 6000. Para cada estudo, as inibições em percentagem são calculados em relação ao grupo de controlo de veículo e a análise ANOVA é realizada utilizando o pacote de software JMP para a determinação de significância estatística.

O Exemplo 31 foi testado essencialmente conforme acima descrito no ensaio de inibição do alvo *in vivo* e verificou-se ter a seguinte atividade:

Dose IV (mpk)	Dose pós-IV (h)	p(S240)S6- % inibição	p(T389)p70 -%inibição	p(S9)GSK3 β -%inibição	pAKT S473 -%inibição
12,5	1	79,2	77,3	48,4	4,0
12,5	2	87,6	76,1	12,6	-22,3
12,5	4	94,9	76,1	20,5	-19,2
12,5	6	91,7	76,1	51,7	-26,3
12,5	8	96,4	70,7	20,1	-9,4
12,5	24	45,0	61,6	6	22,6

Isto demonstra a capacidade dos compostos da presente invenção para inibirem as cinases P70 S6 e AKT *in vivo*.

Ensaio de HERG

A avaliação da afinidade dos compostos para o canal K⁺ HERG humano em células HEK-293 transfetadas é determinada num ensaio de ligação de radioligando. Homogeneizados de membrana celular (40 µg de proteína) foram incubados durante 75 min a 22 °C com [³H]astemizole 2 nM na ausência ou na presença do composto de teste num tampão contendo Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), KCl 10 mM, MgCl₂ 1,2 mM e albumina de soro bovino (BSA) 0,1%. A ligação não específica é determinada na presença de astemizole 10 µM. Após a incubação, as amostras são filtradas rapidamente em vácuo através de filtros de fibra de vidro (GF/B, Packard) pré-embebidos com PEI 0,3% e lavados várias vezes com Tris 50 mM-HCl arrefecido em gelo utilizando um colhedor de células em 96 amostras (Unifilter, Packard). Os filtros são secos e em seguida contados quanto a radioatividade num contador de cintilações (Topcount, Packard) utilizando um coquetel de cintilação (Microscint 0, Packard). Os resultados são expressos como uma percentagem de inibição da ligação específica do radioligando de controlo. O composto de referência padrão é astemizole, o qual é testada em cada experimento, em concentrações diversas para se obter uma curva de competição a partir do qual a sua

CI₅₀ é calculada (Finalayson *et al.*, "[³H]dofetilide binding in SHSY5Y and HEK293 cells expressing a HERG-like K⁺ channels", *Eur. J. Pharmacol.*, **412** (2001) 203).

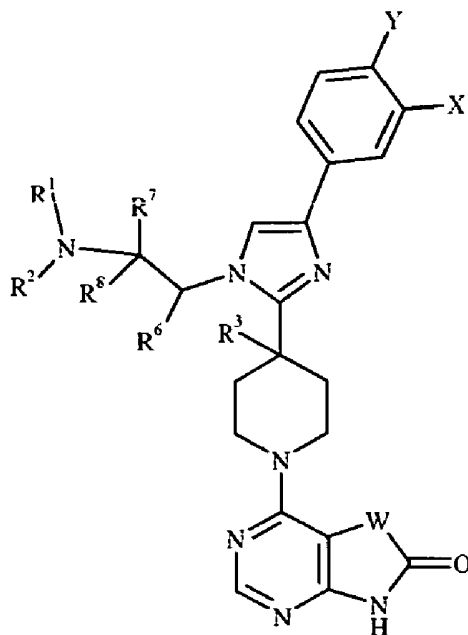
O Exemplo 37 foi testado essencialmente conforme descrito acima e verificou-se ter uma CI₅₀ de 13,9 µM.

Os compostos preferidos da presente invenção têm baixa atividade de hERG.

Lisboa, 24 de setembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula:



em que:

X é F, Cl, CF₃, CN ou H;

Y é F, H ou Cl;

R¹ e R² são, independentemente, H, alquilo C₁-C₄ ou CH₂CH₂OH; ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um anel de pirrolidina, facultativamente substituído com hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3, ou um anel de azetidina substituído com hidroxí na posição 3;

R³ é H ou OH;

R⁶ é H; ou R⁶ e R² em conjunto com o átomo de azoto ao qual R² está ligado formam um anel de piperidina;

R^7 e R^8 são, independentemente, H ou CH_3 ; ou R^7 e R^1 em conjunto com o átomo de azoto ao qual R^1 está ligado formam um anel pirrolidina;

W é CR^4R^5 , NR^{10} , $\text{C}=\text{O}$ ou $\text{C}=\text{CH}-\text{R}^9$;

R^4 e R^5 são, independentemente, H, CH_3 ou CH_2CH_3 ; R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de ciclopentano, ou um de R^4 ou R^5 representa benzilo e o outro é H;

R^9 é 2-tiazolilo, 4-piridilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-imidazolilo, 5-tiazolilo ou 4-imidazolilo; e

R^{10} é H ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que Y é F.

3. O composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X é Cl, CF_3 ou F.

4. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que W é CR^4R^5 .

5. O composto de acordo com a reivindicação 4, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^4 e R^5 são, independentemente, H ou CH_3 , ou R^4 e R^5 em conjunto com

o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclopentano.

6. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que W é NR^{10} .

7. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que W é $\text{C}=\text{CH}-\text{R}^9$.

8. O composto de acordo com a reivindicação 7, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^9 é 5-tiazolilo.

9. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^1 e R^2 são, independentemente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel de pirrolidina, facultativamente substituído com hidroximetilo na posição 2 ou hidroxí na posição 3.

10. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^3 é H.

11. O composto de acordo com a reivindicação 1, que é 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluoro-

metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-di-hidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12. Uma formulação farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização em terapia.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para uso no tratamento do glioblastoma multiforme.

Lisboa, 24 de setembro de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2008075109 A
- EP 838448 A
- EP 1413561 A
- WO 9528408 A
- WO 0364383 A
- EP 0359282 A
- EP 0566226 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, vol. 66, 2-19
- J. Jacques et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. John Wiley and Sons, Inc, 1981
- E.L. Eliel ; S.H. Wilen. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley-Interscience, 1994
- March. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley Interscience, 1985, 66-70
- Allinger. *Organic Chemistry*. Worth Publishers, 1976, 173
- Sodhi et al. *Cancer Cell*, 2008, vol. 10, 133-143
- Dutton et al. *J. Pathol.*, vol. 205, 498-506
- Goncharova et al. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277 (34), 30958-30967
- Wong et al. *Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2009
- Remington's *Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Co, 1990
- *J. Org. Chem.*, 2006, vol. 71 (10), 3816-3821
- Greene ; Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, 1999
- Huss et al. Development of a Transcreeper™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format. *Journal of Biomolecular Screening*, 2007, vol. 12 (4), 578-584
- Assay Guidance Manual Version 5.0. Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center, 2008 [0256] [0259]
- Huss et al. Development of a Transcreeper™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format. *Journal of Biomolecular Screening*, 2007, vol. 12 (4), 578-594
- Zhao. *Clinical Cancer Research*, 2004, vol. 10, 7994-8004
- Finalayson et al. [3H]dofetilide binding in SHSY5Y and HEK293 cells expressing a HERG-like K⁺ channels. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 412, 203