



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

**(21) PI 0717435-7 A2**



(22) Data de Depósito: 19/10/2007  
(43) Data da Publicação: 18/03/2014  
(RPI 2254)

(51) *Int.Cl.*:  
C07D 473/32  
A61K 31/52  
A61P 35/00

**(54) Título:** COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR CÉLULA-T, DE CÂNCER E DE DIABETE.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 20/10/2006 US 60/853396

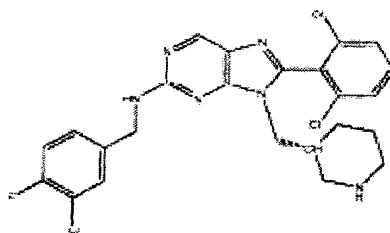
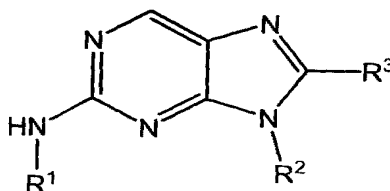
**(73) Titular(es):** N.V. Organon, Pharmacopeia, LLC

**(72) Inventor(es):** Andrew Laird Roughton, Celia Kingsbury, David Diller, Irina Neagu, Jacobus Cornelis Henricus Maria Wijkmans, Johannes Petrus Maria Lommerse, Jui-Hsiang Chan, Koc-Kan Ho, Michael Ohlmeyer, NEELTJE MIRANDA TEERHUIS

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonardos & Cia.

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007081899 de 19/10/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/051826de 02/05/2008



“COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR CÉLULA-T, DE CÂNCER E DE DIABETE”

### CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um gênero químico de purinas que são úteis como inibidoras de PKC $\theta$ .

### FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

Os membros da família da proteína cinase C (PKC) de cinases de serina/teonina desempenham papéis críticos na regulação da diferenciação celular e proliferação de diversos tipos de células. Dez membros de mamíferos da família PKC foram identificados e designados  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ,  $\mu$  e  $\lambda$ . A estrutura de PKC $\theta$  exibe a mais elevada homologia com membros da nova subfamília PKC independente de Ca<sup>2+</sup>, incluindo PKC $\delta$ ,  $\epsilon$  e  $\eta$ . PKC $\theta$  é mais altamente relacionada com PKC $\delta$ .

15 PKC $\theta$  é predominantemente expresso em tecido linfóide e músculo esquelético. Foi mostrado que PKC $\theta$  é essencial para ativação de célula-T mediada por TCR, porém não essencial durante o desenvolvimento de timócito dependente de TCR. PKC $\theta$ , porém não outras isoformas de PKC, transloca-se para o sítio de contacto celular entre células-T específicas de antígeno e APCs, onde localiza-se com o TCR no núcleo central da ativação da célula-T. PKC $\theta$ , porém não as isoenzimas  $\alpha$ ,  $\epsilon$  ou  $\zeta$ , seletivamente ativou um gene repórter promotor de FasL e regulou ascendentemente o mRNA ou a expressão de superfície de FasL endógeno. Por outro lado, PKC $\theta$  e  $\epsilon$  promoveram a sobrevivência da célula-T pela proteção das células de apoptose induzida por Fas, e este efeito protetor foi mediado pela promoção da fosforilação dependente de p90Rsk de BAD. Assim, PKC $\theta$  parece representar um papel regulador duplo da apoptose da célula-T.

A expressão seletiva de PKC $\theta$  em células-T e seu desempenho essencial em ativação da célula-T madura estabelece que os inibidores de

PKC $\theta$  são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios ou doenças mediados por linfócitos, por exemplo, doença autoimune, tal como artrite reumatóide e lupus eritematoso e doença inflamatória, tal como asma e doenças inflamatórias dos intestinos.

5 PKC $\theta$  é identificado como um medicamento alvo para imunossupressão em transplante e doenças autoimunes (Isakov et al. (2002) Annual Review of Immunology, 20, 761-794). A Publicação PCT WO 2004/043386 identifica PKC $\theta$  como um alvo para o tratamento de rejeição de transplante e esclerose múltipla. PKC $\theta$  também desempenha um papel em  
10 doenças inflamatórias dos intestinos (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005), 313 (3), 962-982), asma (WO 2005062918), e lupus (Current Drug Targets: Inflammation & Allergy (2005), 4 (3), 295-298).

Além disso, PKC $\theta$  é altamente expresso em tumores  
15 gastrointestinais estromais (Blay, P. et al. (2004) Clinical Cancer Research, 10, 12, Pt.1). Foi sugerido que PKC $\theta$  é um alvo molecular para o tratamento de câncer gastrointestinal (Wiedmann, M. et al. (2005) Current Cancer Drug Targets 5(3), 171). Assim, inibidores de PKC-teta de molécula pequena podem ser úteis para o tratamento de câncer gastrointestinal.

20 Experimentos conduzidos em camundongos nocauteados por PKC $\theta$  conduziram à conclusão de que a inativação de PKC $\theta$  evitou defeitos induzidos por gordura na sinalização de insulina e transporte de glicose em músculo esquelético (Kim J. et al, 2004, The J. of Clinical Investigation 114 (6), 823). Estes dados sugerem que PKC $\theta$  é um alvo terapêutico potencial  
25 para o tratamento de diabetes tipo 2 e portanto, inibidores de PKC $\theta$  de molécula pequena podem ser úteis para o tratamento de tal doença.

Portanto, os inibidores de PKC $\theta$  são úteis no tratamento de doenças mediadas por célula-T, incluindo doença autoimune, tal como artrite reumatóide e lupus eritematoso, e doenças inflamatórias, tais como asma e

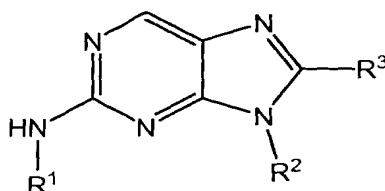
doença inflamatória do intestino. Além disso, os inibidores de PKC $\theta$  são úteis no tratamento de câncer gastrointestinal e diabetes.

O pedido japonês número 2003-008019, publicado em 5 de Agosto de 2004, sob publicação número JP 2004-217582, descreve derivados de purina tendo utilidade alegada como inibidores de produção TNA-alfa e inibidores PDE4.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

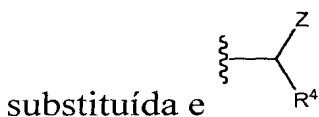
Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de fórmula I:

(I)



em que;

R<sup>1</sup> é selecionado de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, carbociclila, carbociclila



em que

R<sup>4</sup> é selecionado de cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila, em que R<sup>4</sup> pode ser substituído, com a condição de que quando R<sup>4</sup> for uma heteroarila, R<sup>4</sup> não seja ligado via um heteroátomo ao carbono de metileno contendo o grupo Z; e

Z é selecionado de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

R<sup>2</sup> é selecionado de -(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup> e -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup>,

em que

R<sup>7</sup> é ciclila,

com a condição de que quando R<sup>7</sup> for uma heterociclila, um nitrogênio de purina de Fórmula I ligado a R<sup>2</sup> não seja ligado a um

heteroátomo de  $R^7$  diretamente ou via um grupo metileno;

$R^8$  é selecionado de  $-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$ , e

$-C(O)-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$  e quando  $R^7$  for heterociclila nitrogenada,  $R^8$  pode ser adicionalmente  $-H$ ,

5 com a condição de que quando  $R^7$  for uma heterociclila e  $R^8$  for  $-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$ , um heteroátomo de  $R^7$  não seja ligado a  $-NR^5R^6$  diretamente ou via um grupo metileno;

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1-C_4$  alquila; e

10  $R^3$  é selecionado de  $C_1-C_6$  alquila, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroarila e heteroarila substituídas;

com a condição de que quando  $R^3$  for fenila e  $R^2$  for piperidin-4-il-etila,  $R^1$  não seja ciclopropila.

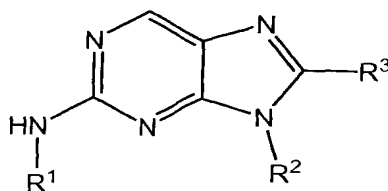
15 Em outro aspecto a invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto de fórmula I ou seu sal.

20 Em outro aspecto a invenção refere-se a um método para tratar doenças mediadas por célula-T, incluindo doença autoimune, tal como artrite reumatóide e lupus eritematoso, doenças inflamatórias, tais como asma e doença inflamatória do intestino, câncer, tais como câncer gastrointestinal e diabete. O método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou seu sal.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

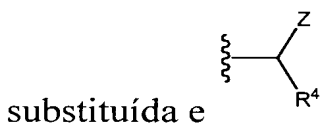
25 No seu sentido mais amplo, a invenção refere-se a compostos de fórmula I ou seus sais:

(I)



em que:

$R^1$  é selecionado de  $C_1$ - $C_4$  alquila, carbociclila, carbociclila



em que

5  $R^4$  é selecionado de cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila, em que  $R^4$  pode ser substituído, com a condição de que quando  $R^4$  for uma heteroarila,  $R^4$  não seja ligado via um heteroátomo ao carbono de metileno contendo o grupo Z; e

Z é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

10  $R^2$  é selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$  e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

$R^7$  é ciclila,

15 com a condição de que quando  $R^7$  for uma heterociclila, um nitrogênio de purina de Fórmula I ligado a  $R^2$  não seja ligado a um heteroátomo de  $R^7$  diretamente ou via um grupo metileno;

$R^8$  é selecionado de  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$ , e

$-C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$  e quando  $R^7$  é heterociclila nitrogenada,  $R^8$  pode adicionalmente ser  $-H$ ,

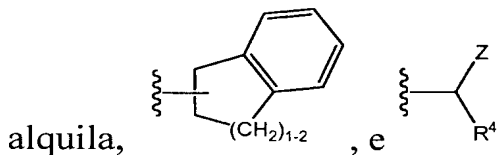
20 com a condição de que quando  $R^7$  for uma heterociclila e  $R^8$  for  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$ , um heteroátomo de  $R^7$  não seja ligado a  $-NR^5R^6$  diretamente ou via um grupo metileno;

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila; e

25  $R^3$  é selecionado de  $C_1$ - $C_6$  alquila, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroarila e heteroarila substituída;

com a condição de que quando  $R^3$  for fenila e  $R^2$  for piperidin-4-il-etila,  $R^1$  não seja ciclopropila.

Em uma forma de realização,  $R^1$  é selecionado de  $C_1$ - $C_4$  alquila, fenila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  e  $C_1$ - $C_4$



em que

$R^4$  é  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^9$ ,

em que

$R^9$  é selecionado de cicloalquila, arila e heteroarila, em que  $R^9$  é opcionalmente substituído em um ou dois átomos com substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila; e

$Z$  é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila.

Em outra forma de realização,  $R^2$  é selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$  e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

$R^7$  é selecionado de aliciclila, aliciclila nitrogenada, arila e heteroarila nitrogenada;

$R^8$  é selecionado de  $-H$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$  e  $-C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$ ; e

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $-(C_1$ - $C_4$  alquil).

Em outra forma de realização,  $R^3$  é selecionado de  $C_1$ - $C_6$  alquila, arila, arila substituída por  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$ ,

em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ , -

CONHR<sup>22</sup>, -NHCOR<sup>23</sup>, -OR<sup>24</sup> e -NHS(O)<sub>m</sub>R<sup>25</sup>;

em que

R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são independentemente selecionados de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> são um ou dois substituintes independentemente selecionados de -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, arila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup> e -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>28</sup>, ditas C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

R<sup>25</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup> são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou

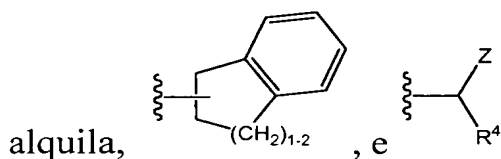
R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup>, com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

R<sup>28</sup> é selecionado de H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

m é 0,1 ou 2 e

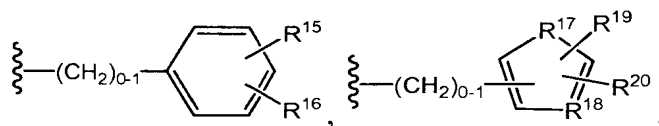
n é 1,2 ou 3.

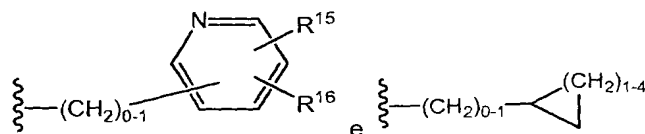
Em outra forma de realização, R<sup>1</sup> é selecionado de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>



em que

R<sup>4</sup> é selecionado de





em que

R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> são independentemente selecionados de -H, halogênio, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila e piridinila;

R<sup>17</sup> é selecionado de O e S;

R<sup>18</sup> é selecionado de CH e N;

R<sup>19</sup> e R<sup>20</sup> são independentemente selecionados de -H, halogênio, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila e piridinila; e

Z é selecionado de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila.

Em outra forma de realização, R<sup>2</sup> é selecionado de -(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup> e -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup>,

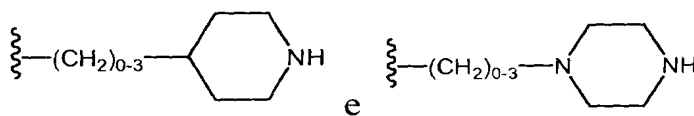
em que

R<sup>7</sup> é selecionado de cicloexila, fenila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperazinila;

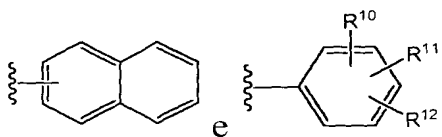
R<sup>8</sup> é selecionado de -H, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> e -C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; e

R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são independentemente selecionados de -H e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila).

Em outra forma de realização, R<sup>2</sup> é exceto



Em outra forma de realização, R<sup>3</sup> é selecionado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila,



em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

em que

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de  $-H$ ,  $C_1-C_4$  alquila,  $C_1-C_6$  cicloalquila, arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1-C_4$  alquila e  $C_1-C_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de  $H$  e  $C_1-C_4$  alquila ou

$R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

$R^{28}$  é selecionado de  $H$  e  $C_1-C_4$  alquila;

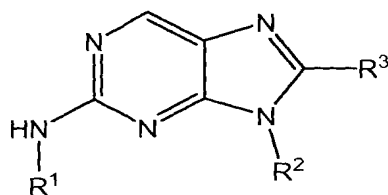
$m$  é 0,1 ou 2 e

$n$  é 1,2 ou 3.

Em outra forma de realização  $R^3$  é selecionado de piridila, tienila, tiazolila e furanila opcionalmente substituídas por metila ou halogênio.

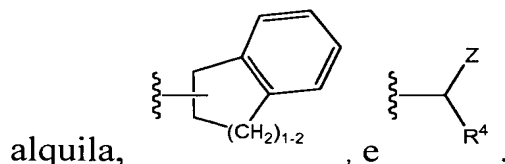
Em uma forma de realização diferente, a invenção refere-se a compostos da fórmula I ou seu sal:

(I)



em que

$R^1$  é selecionado de  $C_1$ - $C_4$  alquila de cadeia reta ou ramificada, fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  e  $C_1$ - $C_4$



em que

$R^4$  é  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^9$ ,

em que

$R^9$  é selecionado de cicloalquila, arila e heteroarila, em que  $R^9$  é opcionalmente substituído em um ou dois átomos com substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila, com a condição de que quando  $R^9$  for uma heteroarila,  $R^9$  não seja ligada via um heteroátomo ao carbono de metileno contendo o grupo  $Z$ ; e

$Z$  é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^2$  é selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ , e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

$R^7$  é selecionado de aliciclila, aliciclila nitrogenada, arila e heteroarila nitrogenada,

com a condição de que quando  $R^7$  for uma aliciclila nitrogenada ou uma heteroarila nitrogenada, um nitrogênio de purina de Fórmula I ligado a  $R^2$  não seja ligado diretamente ou via um grupo metileno a um nitrogênio de  $R^7$ ;

$R^8$  é selecionado de  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$  e  $-C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$  e quando  $R^7$  é aliciclila nitrogenada ou heteroarila nitrogenada,

$R^8$  pode adicionalmente ser  $-H$ ,

com a condição de que quando  $R^7$  for uma aliciclila

nitrogenada ou uma heteroarila nitrogenada e  $R^8$  for  $-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$ , um nitrogênio de  $R^7$  não seja ligado diretamente ou via um grupo metileno a  $-NR^5R^6$ ; e

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $(C_1-C_4 \text{ alquila})$ ;

$R^3$  é selecionado de  $C_1-C_6 \text{ alquila}$ , arila, arila substituída com  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$ ,

em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_4 \text{ alquila}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $-OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

em que

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1-C_4 \text{ alquila}$ ;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de  $-H$ ,  $C_1-C_4 \text{ alquila}$ ,  $C_1-C_6 \text{ cicloalquila}$ , arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1-C_4 \text{ alquila}$  e  $C_1-C_6 \text{ cicloalquila}$  sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1-C_4 \text{ alquila}$ ;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de  $H$  e  $C_1-C_4 \text{ alquila}$  ou

$R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

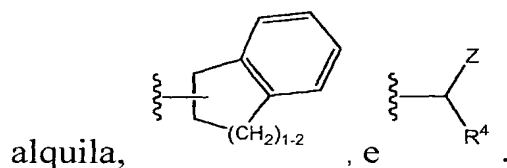
$R^{28}$  é selecionado de  $H$  e  $C_1-C_4 \text{ alquila}$ ;

$m$  é 0, 1 ou 2 e

$n$  é 1, 2 ou 3.

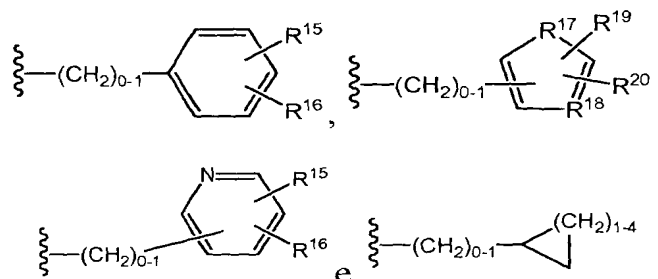
Em uma forma de realização,  $R^1$  é selecionado de  $C_1-C_4 \text{ alquila}$ , fenila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes

independentemente selecionados de halogênio,  $\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  e  $\text{C}_1\text{-C}_4$



em que

$\text{R}^4$  é selecionado de



em que

5  $\text{R}^{15}$  e  $\text{R}^{16}$  são independentemente selecionados de  $-\text{H}$ , halogênio,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila e piridinila;

$\text{R}^{17}$  é selecionado de O e S;

$\text{R}^{18}$  é selecionado de CH e N;

10  $\text{R}^{19}$  e  $\text{R}^{20}$  são independentemente selecionados de  $-\text{H}$ , halogênio,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila e piridinila; e

Z é selecionado de  $-\text{H}$  e  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila.

Em uma forma de realização,  $\text{R}^2$  é selecionado de  $-(\text{C}_2\text{-C}_7 \text{ alquil})\text{-NR}^5\text{R}^6$ ,  $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{-R}^7\text{-R}^8$  e  $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{-C(O)}\text{-(C}_0\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{-R}^7\text{-R}^8$ ,

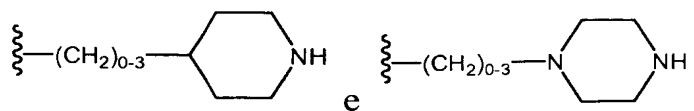
15 em que

$\text{R}^7$  é selecionado de cicloexila, fenila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperazinila;

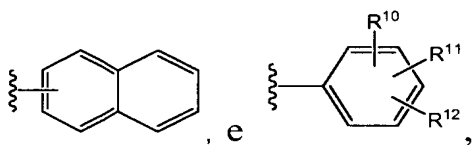
$\text{R}^8$  é selecionado de  $-\text{H}$ ,  $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{-NR}^5\text{R}^6$  e  $-\text{C(O)}\text{-(C}_0\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{-NR}^5\text{R}^6$ ; e

20  $\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  são independentemente selecionados de  $-\text{H}$  e  $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquila})$ .

Em outra forma de realização,  $R^2$  é outro que não.



Em outra forma de realização,  $R^3$  é selecionado de  $C_1$ - $C_6$  alquila,



em que

5  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

em que

10  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de  $-H$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  cicloalquila, arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1$ - $C_4$  alquila e  $C_1$ - $C_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

15  $R^{25}$  é  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de  $H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila ou

20  $R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

$R^{28}$  é selecionado de  $H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

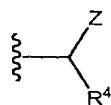
$m$  é 0, 1 ou 2 e

$n$  é 1, 2 ou 3.

Em outra forma de realização  $R^3$  é selecionado de piridila,

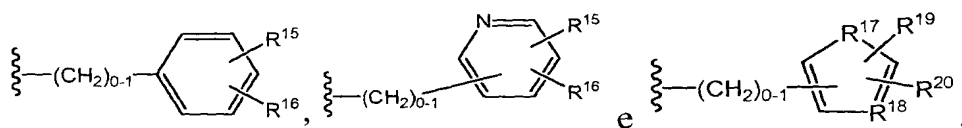
tienila, tiazolila e furanila opcionalmente substituída por metila ou halogênio.

Em outra forma de realização,  $R^1$  é



em que

$R^4$  é escolhido de



5

em que

$R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$  e  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{17}$  é selecionado de O e S;

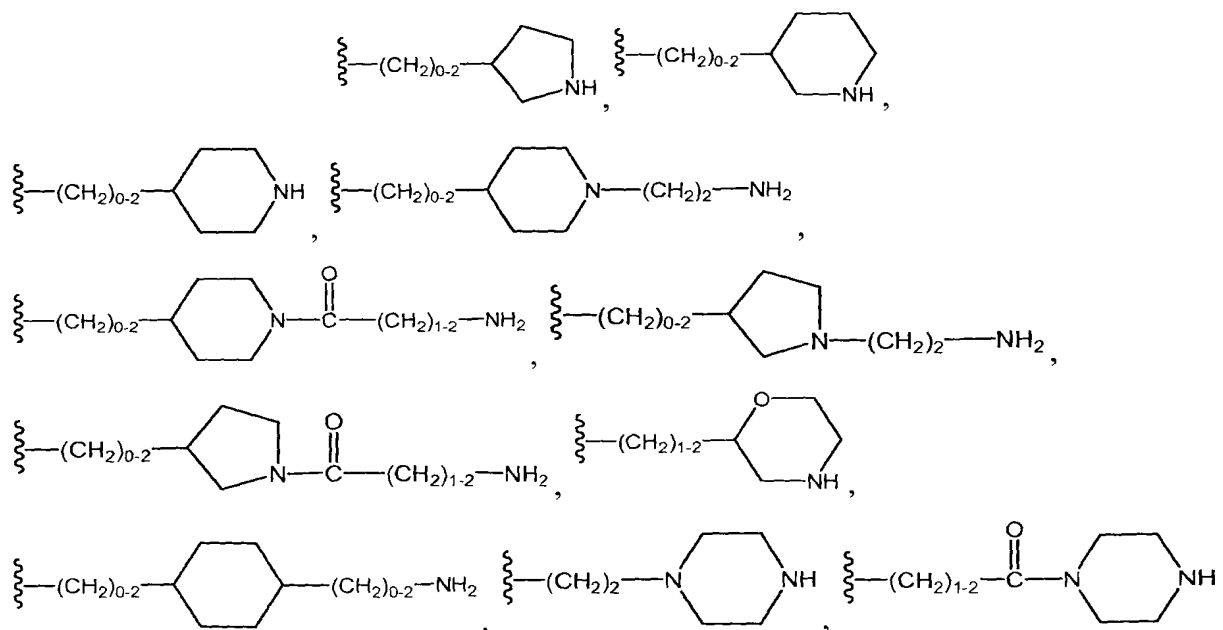
$R^{18}$  é selecionado de CH e N;

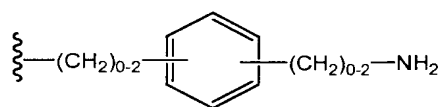
10

$R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_4$  alquila e piridinila; e

Z é selecionado de  $-H$  e  $C_1-C_4$  alquila.

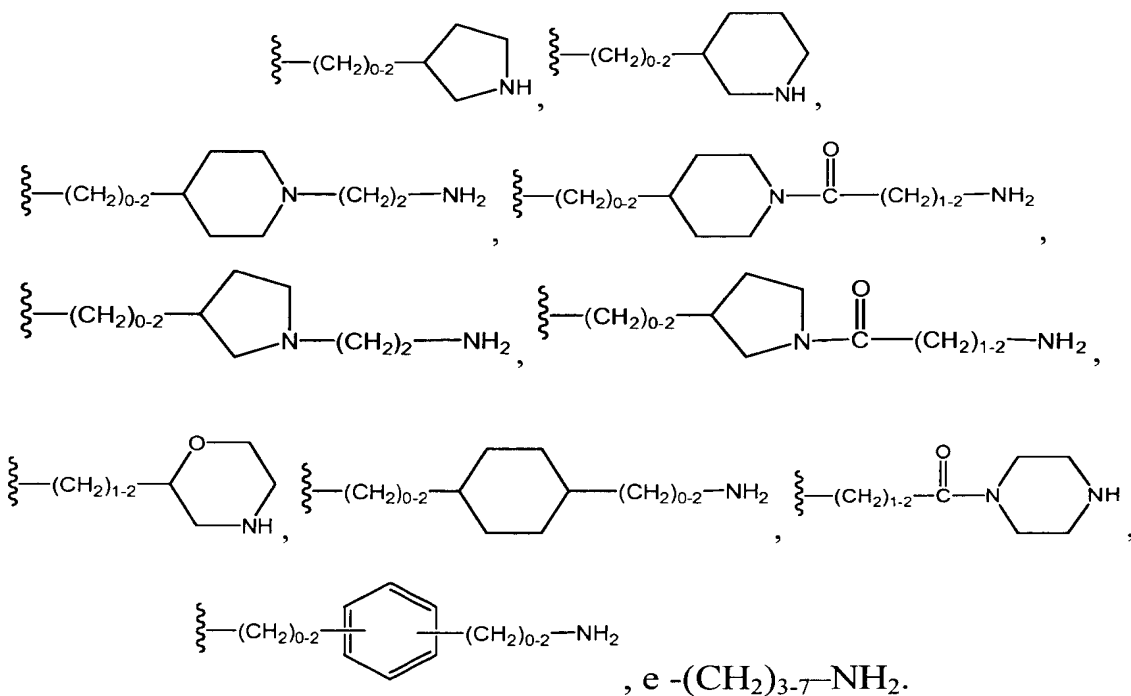
Em outra forma de realização,  $R^2$  é selecionado de



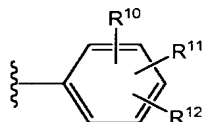


, e  $\text{---}(\text{CH}_2)_{3-7}\text{---NH}_2$ .

Em outra forma de realização,  $\text{R}^2$  é selecionado de



Em outra forma de realização,  $\text{R}^3$  é



em que

$\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  e  $\text{R}^{12}$  são independentemente selecionados de -H, halogênio,  $\text{-OCH}_3$ ,  $\text{-CF}_3$ ,  $\text{-OCF}_3$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila,  $\text{-NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{-S(O)}_m\text{CH}_3$ ,  $\text{-CONHR}^{22}$ ,  $\text{-NHCOR}^{23}$ ,  $\text{-OR}^{24}$  e  $\text{-NHS(O)}_m\text{R}^{25}$ ;

em que

$\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  são independentemente selecionados de -H e  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila;

$\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$  e  $\text{R}^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de -H,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquila, arila,  $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$  e  $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{28}$ , ditas  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1$ - $C_4$  alquila ou

5  $R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

$R^{28}$  é selecionado de H e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

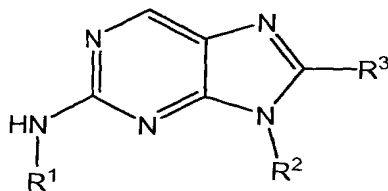
m é 0,1 ou 2 e

n é 1,2 ou 3.

10 Em outra forma de realização  $R^3$  é selecionado de piridila, tienila, tiazolila e furanila opcionalmente substituídas por metila ou halogênio.

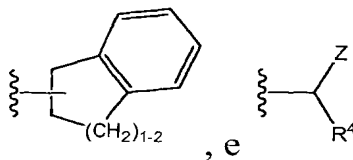
Em ainda outra forma de realização, a invenção refere-se a compostos de fórmula I ou seus sais.

(I)

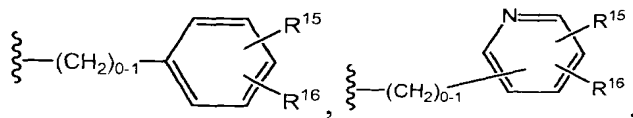


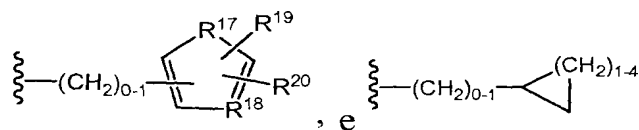
15 em que:

$R^1$  é selecionado de  $C_1$ - $C_4$  alquila, fenila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila,



$R^4$  é selecionado de





em que

$R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila;

$R^{17}$  é selecionado de O e S;

5  $R^{18}$  é selecionado de CH e N;

$R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila; e

Z é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^2$  é selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ -

10  $R^8$  e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

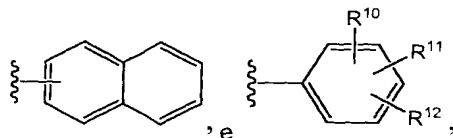
$R^7$  é selecionado de cicloexila, fenila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperazinila;

15  $R^8$  é selecionado de  $-H$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$  e  $-C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$ ; e

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $-(C_1$ - $C_4$  alquil);

e  $R^2$  contém um átomo de N básico localizado de 2 a 8 átomos distantes de seus pontos de ligação com o anel purina;

20  $R^3$  é selecionado de  $C_1$ - $C_6$  alquila,



em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $-OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

em que

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de -H e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

5  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de -H,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  cicloalquila, arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1$ - $C_4$  alquila e  $C_1$ - $C_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1$ - $C_4$  alquila;

10  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1$ - $C_4$  alquila ou

$R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

$R^{28}$  é selecionado de H e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

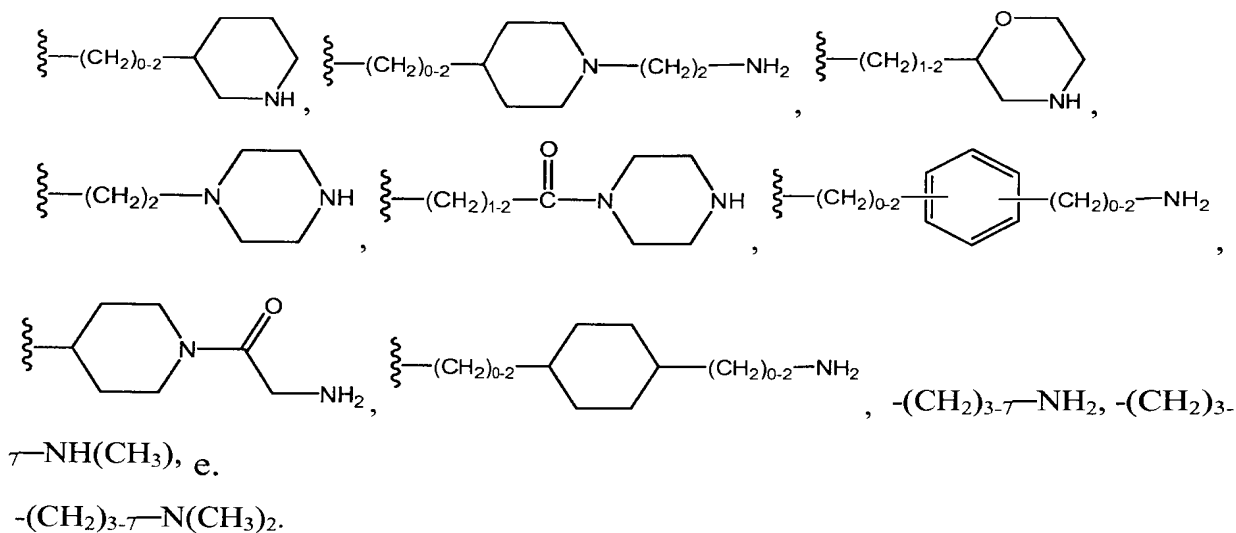
15 m é 0,1 ou 2 e

n é 1,2 ou 3.

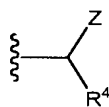
Em outra forma de realização  $R^3$  é selecionado de piridila, tienila, tiazolila e furanila opcionalmente substituídas por metila ou halogênio.

20 Quando referência é feita a um átomo de N básico, tal átomo de N tem um só par de elétrons disponível para protonação. Os átomos N com uma basicidade baixa,  $pK_b$  de aproximadamente 9, são preferidos. Mais preferidos são os átomos N que exibem  $pK_b$  abaixo de 7. Tal átomo N básico pode ser amina primária, secundária ou terciária, linear, ramificada ou de

25 sistema cíclico. Os exemplos de  $R^2$  contendo átomo de N básico localizado de 2 a 8 átomos distantes de seu ponto de ligação com o anel de purina são:

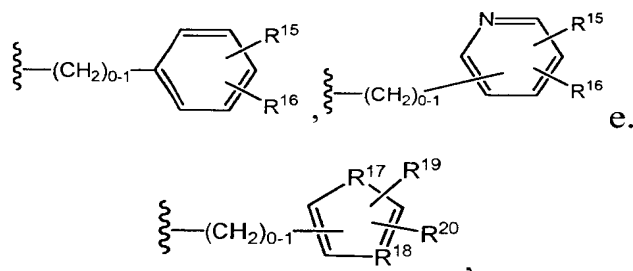


Em uma forma de realização,  $R^1$  é



em que

$R^4$  é selecionado de



em que

$R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-\text{H}$ , halogênio,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$  e  $\text{C}_1\text{--C}_4$  alquila;

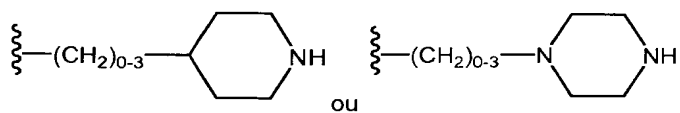
$R^{17}$  é selecionado de O e S;

$R^{18}$  é selecionado de CH e N;

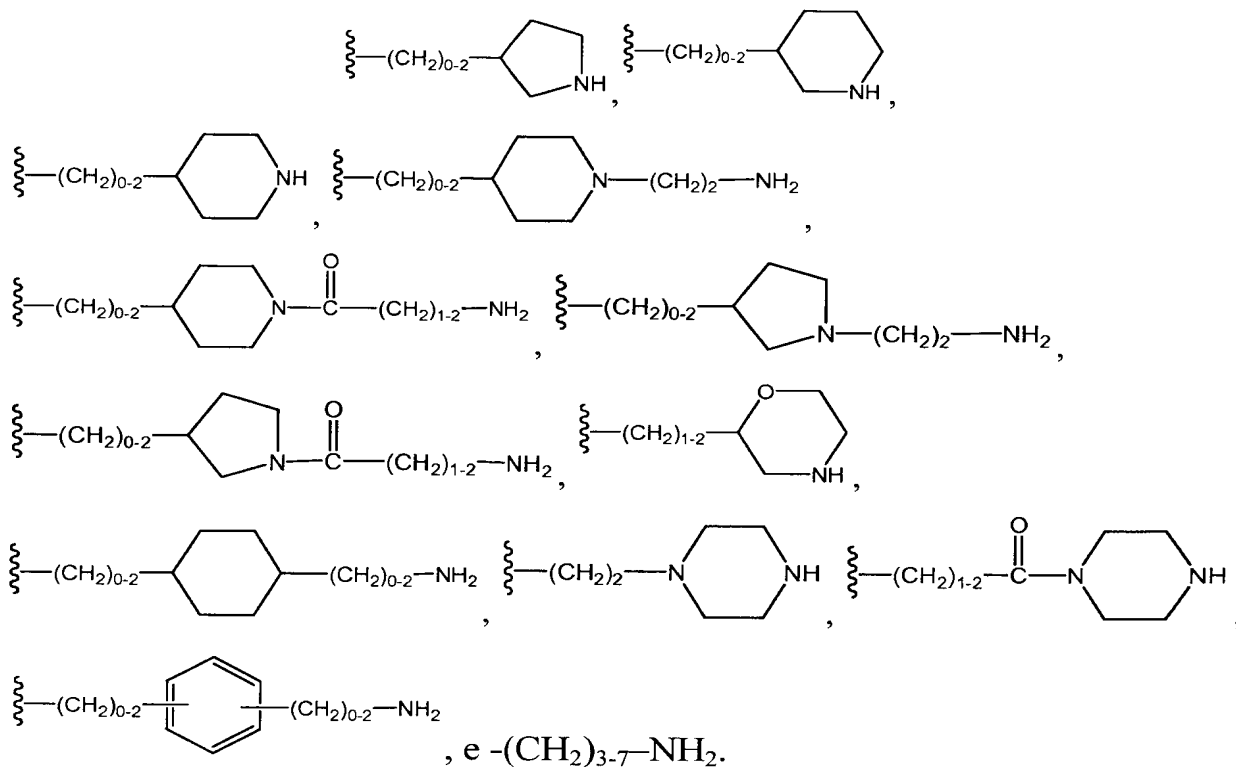
$R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-\text{H}$ , halogênio,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  alquila e piridinila; e

$Z$  é selecionado de  $-\text{H}$  e  $\text{C}_1\text{--C}_4$  alquila;

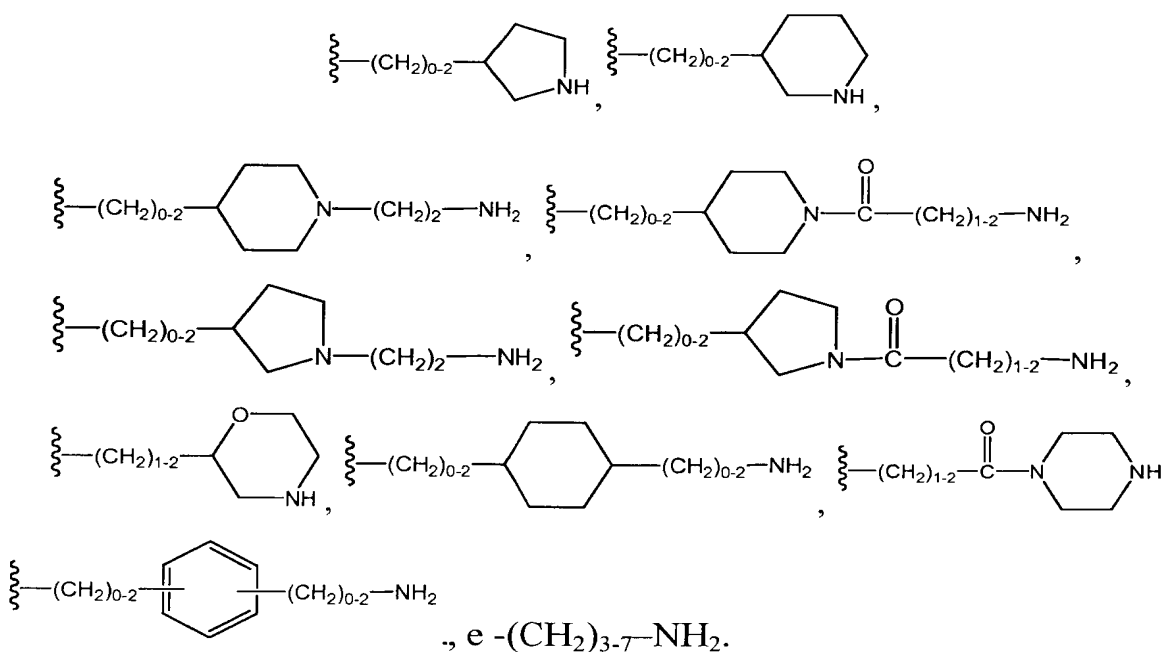
Em outra forma de realização,  $R^2$  não é



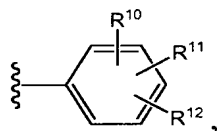
Em outra forma de realização,  $R^2$  é selecionado de



Em outra forma de realização,  $R^2$  é selecionado de



Em outra forma de realização,  $R^3$  é



em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de -H, halogênio, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHR<sup>22</sup>, -NHCOR<sup>23</sup>, -OR<sup>24</sup> e -NHS(O)<sub>m</sub>R<sup>25</sup>;

5

em que

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

10

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, arila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup> e -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>28</sup>, ditas C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou

15

$R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

$R^{28}$  é selecionado de H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

m é 0,1 ou 2 e

20

n é 1,2 ou 3.

Em outra forma de realização  $R^3$  é selecionado de piridila, tienila, tiazolila e furanila opcionalmente substituídas por metila ou halogênios.

25

Em outra forma de realização é um composto selecionado de:

(R)-N-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-8-(2,6-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-9-

(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-N-(3-Cloro-6-fluorobenzil)-8-(2,6-diclorofenil)-9-

(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(3-fluorobenzil)-9-(piperidin-3-

5 ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(2,5-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-

ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(4-fluorobenzil)-9-(piperidin-3-

ilmetil)-9H-purin-2-amina;

10 (R)-N-(3,4-Diclorobenzil)-8-(2,6-diclorofenil)-9-(piperidin-3-

ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-N-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-9-

(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(2,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-

15 ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-fluorobenzil)-9-(piperidin-3-

ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(S)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-fluorobenzil)-9-(piperidin-3-

ilmetil)-9H-purin-2-amina;

20 (R)-N-benzil-8-(2,6-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-

(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(tien-3-ilmetil)-9-(piperidin-3-

25 ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-N-(3-Cloro-6-fluorobenzil)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-9-

(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-fluoro-1-etilfenil)-9-(piperidin-3-

ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(2-fluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Diclorofenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

5 (R)-4-(8-(2,6-Diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2il-amino)metilfenol;

(R)-3-(8-(2,6-Diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2il-amino)metilfenol;

10 (R)-2-fluoro-4-(8-(2,6-Diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2il- amino)metilfenol;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-hidroxi metilfenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)- 9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,4-Dicloro-6-trifluorometoxifenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)- 9H-purin-2-amina;

15 (R)-8-(2,6-Dicloro-4-etoxifenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-metilfenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

20 (R)-3,5-dicloro-4-(2-(3,4-difluorobenzil)amino-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenol;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin- 2-amina;

(R)-8-(4-Bromo-2,6-diclorofenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin- 2-amina;

25 (R)-8-(4-Amino-2,6-diclorofenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin- 2-amina;

(R)-8-(4-Ciclopropilmetil-2,6-diclorofenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-(3-dimetilaminopropil)fenil)-N-(3,4-

difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-(2-dimetilaminoetil)fenil)-N-(3,4-

difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-(2-hidroxi-etil)fenil)-N-(3,4-

5 difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-(3-hidróxi-2-metilpropil)fenil)-N-(3,4-

difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-8-(2,6-Dicloro-4-(2-metoxietil)fenil)-N-(3,4-

difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

10 (R)-8-(2,6-Dicloro-4-(3-metoxipropil)fenil)-N-(3,4-

difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina;

(R)-N-(3,5-Dicloro-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-

(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il-fenil acetamida e

(R)-N-(3,5-Dicloro-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-

15 (piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il-fenil-3,3,3-trifluoropropil amida

ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

Em uma forma de realização, a invenção é direcionada a um método de tratamento de uma doença mediada por célula-T, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou seu sal. As doenças mediadas por célula T podem ser, por exemplo, uma doença autoimune ou uma doença inflamatória. A doença autoimune, pode ser, por exemplo, artrite reumatóide ou lúpus eritematoso. A doença inflamatória pode ser, por exemplo, asma ou doença inflamatória do intestino.

25 Em outra forma de realização, a invenção é direcionada a um método de tratamento de câncer, tal como câncer gastrointestinal, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou seu sal.

Em ainda outra forma de realização, a invenção é direcionada

a um método de tratamento de diabetes, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou seu sal.

### DEFINIÇÕES

Por toda esta especificação os termos e substituintes mantêm suas definições.

Alquila e alcano, a menos que de outro modo especificado, são destinados a incluir estruturas de hidrocarbonetos lineares, ramificados ou cíclicos e suas combinações. Alquila inferior refere-se a grupos alquila de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila inferiores incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, s- e t-butila e similares. Os grupos alquila preferidos são aqueles de  $C_{20}$  ou abaixo. Cicloalquila é um subconjunto de alquila e inclui grupos de hidrocarbonetos cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Os exemplos de grupos cicloalquila incluem c-propila, c-butila, c-pentila, norbornila e similares.

Hidrocarbonetos ( $C_1$  a  $C_n$ ) incluem alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila e suas combinações contendo apenas hidrogênio e um a n carbonos. Os exemplos incluem vinila, alila, ciclopropila, propargila, fenetila, cicloexilmetila, canforila e naftiletila. Hidrocarboneto ( $C_1$  a  $C_n$ ) saturado é idêntico no significado a ( $C_1$  a  $C_n$ )alquila ou ( $C_1$  a  $C_n$ )alcano, como usado aqui. Sempre que referência é feita a  $C_{0-n}$  alquila, ( $C_0$  a  $C_n$ )alquila ou ( $C_0$  a  $C_n$ )alcano, quando o número de átomos de carbono é 0, uma ligação direta está implícita.

Alcóxi ou alcoxila refere-se a grupos de 1 a 8 átomos de carbono de uma configuração reta, ramificada ou cíclica e suas combinações, ligados à estrutura precursora através de um oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, cicloexilóxi e similares. Alcóxi inferiores referem-se a grupos contendo um a quatro carbonos.

Fluoroalquila refere-se a resíduos de alquila em que um ou mais hidrogênios foram substituídos por flúor. Inclui perfluoroalquila, em que

todos os hidrogênios foram substituídos por flúor. Exemplos incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, trifluoroetila e pentafluoroetila.

Oxalquila refere-se a resíduos de alquila em que um ou mais carbonos (e seus hidrogênios associados) foram substituídos por oxigênio. Os exemplos incluem metoxipropóxi, 3,6,9-trioxadecila e similares. O termo oxalquila tem o sentido como entendido na arte [vide Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, publicado por American Chemical Society, ¶196, porém sem a restrição de ¶127(a)], isto é, refere-se a compostos em que o oxigênio é ligado via uma única ligação a seus átomos adjacentes (formando ligações éteres); não se refere a oxigênio ligado duplamente, como seria encontrado em grupos carbonila. Similarmente, tialquila e azalquila referem-se a resíduos de alquila em que um ou mais carbonos foram substituídos por enxofre ou nitrogênio, respectivamente. Exemplos incluem etilaminoetila e metiltiopropila.

Acila refere-se a grupos de 1 a 8 átomos de carbono de uma configuração reta, ramificada, cíclica, saturada insaturada e aromática e suas combinações, ligados à estrutura precursora através de uma funcionalidade carbonila. Um ou mais carbonos no resíduo de acila podem ser substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre, uma vez que o ponto de ligação com os precursores permanece na carbonila. Os exemplos incluem acetila, benzoíla, propionila, isobutirila, t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila e similares. Acilas inferiores referem-se a grupos contendo um a quatro carbonos.

Ciclila refere-se a um anel de 3 a 8 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S; um sistema de anel bicíclico de 9 a 10 membros, contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S; ou um sistema de anel tricíclico de 13 a 15 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S. A ciclila pode ser saturada, insaturada ou aromática. Uma carbociclila é uma ciclila desprovida de quaisquer heteroátomos. Como comumente entendido, quando referindo-se a ciclila

como um substituinte, pretende-se que o ponto de ligação seja um carbono ou heteroátomo do anel do grupo ciclila.

Ciclilalquila refere-se a um resíduo de alquila ligado a uma ciclila. Como geralmente entendido, quando referindo-se a ciclilalquila como um substituinte, pretende-se que o ponto de ligação seja o grupo alquila.

Cicloalquilalquila refere-se a um resíduo de alquila ligado a uma cicloalquila. Como geralmente entendido, quando referindo-se a cicloalquilalquila como um substituinte, pretende-se que o ponto de ligação seja o grupo alquila.

Aliciclila refere-se a compostos alifáticos tendo uma estrutura de anel carbocíclico que pode ser saturada ou insaturada, porém pode não ser um benzenóide ou outro sistema aromático. Aliciclila pode ser um anel de 3 a 8 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S; um sistema de anel bicíclico de 9 ou 10 membros, contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S; ou um sistema de anel tricíclico de 13 ou 15 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S. Uma carbociclila é uma aliciclila desprovida de quaisquer heteroátomos. Como geralmente entendido, quando referindo-se a aliciclila como um substituinte, pretende-se que o ponto de ligação seja um carbono ou heteroátomo do anel do grupo aliciclila.

Aliciclilalquila refere-se a um resíduo de alquila ligado a uma aliciclila. Como geralmente entendido, quando referindo-se a aliciclilalquila como um substituinte, pretende-se que o ponto de ligação seja o grupo alquila.

Arila e heteroarila significam um anel de 5 ou 6 membros, aromático ou heteroaromático, contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S; um sistema de anel bicíclico de 9 ou 10 membros, aromático ou heteroaromático, contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S; ou um sistema de anel tricíclico de 13 ou 14 membros, aromático ou heteroaromático, contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S.

Como geralmente entendido, quando referindo-se a arila como um substituinte, pretende-se que o ponto de ligação seja um carbono do anel do grupo arila (ou carbono ou heteroátomo do carbono da heteroarila). Para este fim da presente invenção, arila e heteroarila referem-se a sistemas em que  
5 pelo menos um anel, porém não necessariamente todos os anéis, seja totalmente aromático. Assim, anéis carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 membros incluem, por exemplo, benzeno, naftaleno, indano, tetralina, benzocicloheptano e fluoreno e os anéis heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 membros incluem, por exemplo, imidazol, piridina, indol, isoindolina,  
10 tiofeno, benzopirano, tiazol, furano, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, tetraidroisoquinolina, quinoxalina, tetraidrocarbolina, pirimidina, pirazina, tetrazol e pirazol.

Arilalquila significa um resíduo de alquila ligado a um anel arila. Como geralmente entendido, quando referindo-se a arilalquila como um substituinte, pretende-se que o ponto de ligação seja o grupo alquila.  
15 Exemplos de arilalquila são benzila, fenetila, fenilpropila e naftiletila. Heteroarilalquila significa um resíduo de alquila ligado a um anel heteroarila. Os exemplos incluem, por exemplo, piridinilmetila, pirimidiniletila e similares.

20 Heterociclo significa um resíduo de cicloalquila ou arila em que um a três carbonos são substituídos por um heteroátomo selecionado do grupo consistindo de N, O e S. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado. Heterociclos também incluem  
25 espiroeterociclos. Deve ser observado que a heteroarila é um subconjunto de heterociclo em que o heterociclo é aromático. Exemplos de resíduos de heterociclila adicionalmente incluem piperazinila, 4-piperidinila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, tiazolidinila, isotiazolila, quinuclidinila,

isotiazolidinila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, tetraidrofurila, tetraidropiranila, tienila, benzotienila, tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, oxadiazolila, triazolila e tetraidroquinolinila.

5                    Sempre que referência for feita ao nitrogênio ligado a ciclila ou ciclila nitrogenada (onde ciclila pode ser identificada como heterociclila, aliciclila ou heteroarila), tal ciclila contém pelo menos um átomo de N, porém pode também conter 0-3 heteroátomos adicionais selecionados de O, N ou S.

                    Aminoalquila significa um grupo amino ligado a uma estrutura  
10    nuclear via um grupo alquila, por exemplo, aminometila, aminoetila, aminopentila, etc. O grupo alquila, como definido acima, pode ser reto ou ramificado e, portanto, uma aminoalquila inclui, por exemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, etc. alquilaminoalquila significa uma amina secundária ligada a uma estrutura nuclear via um grupo  
15    alquila, por exemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. Dialquilaminoalquila significa uma amina terciária ligada a uma estrutura nuclear via um grupo alquila, por exemplo, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. Alquila, ciclila, arila, cicloalquila, heterociclila, etc. substituídas referem-se a alquila, ciclila, arila, cicloalquila  
20    ou heterociclila em que até três átomos de H em cada resíduo são substituídos com alquila inferior, halogênio, haloalquila, hidróxi, hidroximetila, alcóxi inferior, perfluoro-alcóxi inferior, carbóxi, carboalcóxi (também referido como alcóxicarbonila), carboxamido (também referido como alquilaminocarbonila), sulfonamido, aminossulfonila, alquilaminossulfonila,  
25    ciano, carbonila, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, ureído, alquilureído, mercapto, alquiltio, sulfóxide, sulfona, acilamino, amidino, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, fenila, benzila, heteroarila, fenóxi, benzilóxi ou heteroarilóxi.

                    O termo “halogênio” significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

Como aqui usado, referência a “tratamento” ou “tratar” um paciente são destinadas a incluir profilaxia. Os termos incluem melhoria, prevenção e incidência dos sintomas e/ou efeitos associados com estas doenças. Os termos “prevenir” ou “prevenção” refere-se a administração de medicamento antecipadamente para impedir ou abrandar um ataque. Pessoas de habilidade comum na arte médica (na qual as reivindicações do presente método são direcionadas) reconhecem que o termo “prevenção” não é um termo absoluto. Na arte médica, entende-se referir-se à administração profilática de um medicamento para diminuir a probabilidade ou seriedade de uma condição e este é o sentido pretendido.

#### Abreviações

As seguintes abreviações e termos têm os significados indicados do princípio ao fim:

Ac = acetila

anh. = anidro

ACN = acetonitrila

BNB = ácido 4-bromometil-3-nitrobenzóico

Boc = t-butilóxi carbonila

Bu = butila

CBZ = carbobenzóxi = benziloxicarbonila

CDI = carbonil diimidazol

DBU = diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM = diclorometano = cloreto de metileno =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

DEAD = azodicarboxilato de dietila

DIC = diisopropilcarbodiimida

DIEA = N,N-diisopropiletil amina

DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetil sulfóxido

|    |                                                               |
|----|---------------------------------------------------------------|
|    | DVB = 1,4-divinilbenzeno                                      |
|    | EEDQ = 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina            |
|    | Et = etila                                                    |
|    | FCC = cromatografia de coluna flash                           |
| 5  | Fmoc = 9-fluorenilmetoxycarbonila                             |
|    | GC = cromatografia gasosa                                     |
|    | h = hora(s)                                                   |
|    | HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurânio    |
|    | hexafluorofosfato                                             |
| 10 | HOAc = ácido acético                                          |
|    | HOBt = hidroxibenzotriazol                                    |
|    | Me = metil                                                    |
|    | mesyl = metanossulfonila                                      |
|    | MTBE = metil éter de t-butila                                 |
| 15 | NMO = óxido de N-metilmorfolina                               |
|    | PEG = polietileno glicol                                      |
|    | Ph ou $\kappa$ = fenila                                       |
|    | PhOH = fenol                                                  |
|    | PfP = pentafluorofenol                                        |
| 20 | PPTS = piridínio p-toluenossulfonato                          |
|    | PyBroP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio |
|    | rm = mistura de reação                                        |
|    | rt = temperatura ambiente                                     |
|    | sat'd = saturada                                              |
| 25 | TBDMS = t-butildimetilsilila                                  |
|    | TFA = ácido trifluoroacético                                  |
|    | THF = tetraidrofurano                                         |
|    | TIPSO = triisopropilsilanilóxi                                |
|    | TMOF = ortoformato de trimetila                               |

TMS = trimetilsilila

TBDMS = t-butildimetilsilila

tosyl = p-toluenossulfonila

Trt = trifenilmetila

5           Embora esta invenção seja suscetível a forma de realização em muitas formas diferentes, as formas de realização preferidas da invenção são mostradas. Deve ser entendido, entretanto, que a presente descrição é para ser considerada como uma exemplificação dos princípios desta invenção e não se destina a limitar a invenção às formas de realização ilustradas.

10           Pode ser constatado sob exame que certos membros do gênero reivindicado não são patenteáveis para inventores deste pedido. Neste evento, exclusões subsequentes de espécies do âmbito das reivindicações dos requerentes são para ser consideradas artefatos de processamento de patente e não reflexivos da concepção dos inventores ou descrição de sua invenção; a  
15           invenção abrange todos os membros do gênero (I) que já não estão na posse do público.

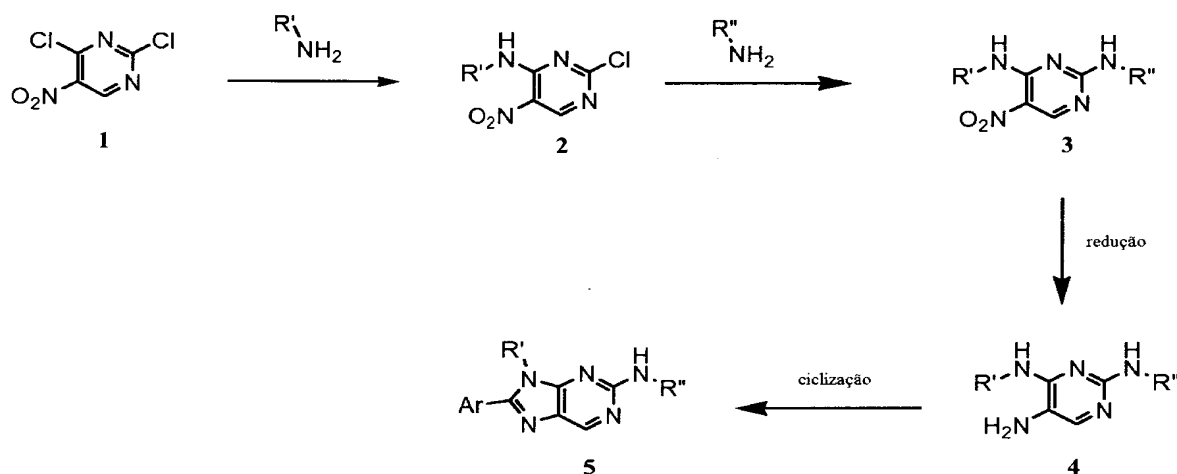
            Em geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados pelos métodos ilustrados nos esquemas de reação geral como, por exemplo, descrito abaixo, ou por suas modificações, usando-se materiais de  
20           partida prontamente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencional. Nestas reações, é também possível fazer uso de variantes que são conhecidas entre si, porém não são mencionadas aqui.

#### Síntese geral de purinas

25           Um método para a preparação de análogos de purina da invenção é mostrado no Esquema 1. O deslocamento dos dois cloretos da 2,4-dicloro-5-nitropirimidina **1** geralmente ocorre de uma maneira regiosseletiva. Assim, o cloreto mais reativo da posição-2 é primeiro substituído por uma amina R'NH<sub>2</sub> para produzir o composto **2**. A adição de uma segunda amina R''NH<sub>2</sub> desloca o cloreto da posição-4. A redução do grupo nitro em **3** em

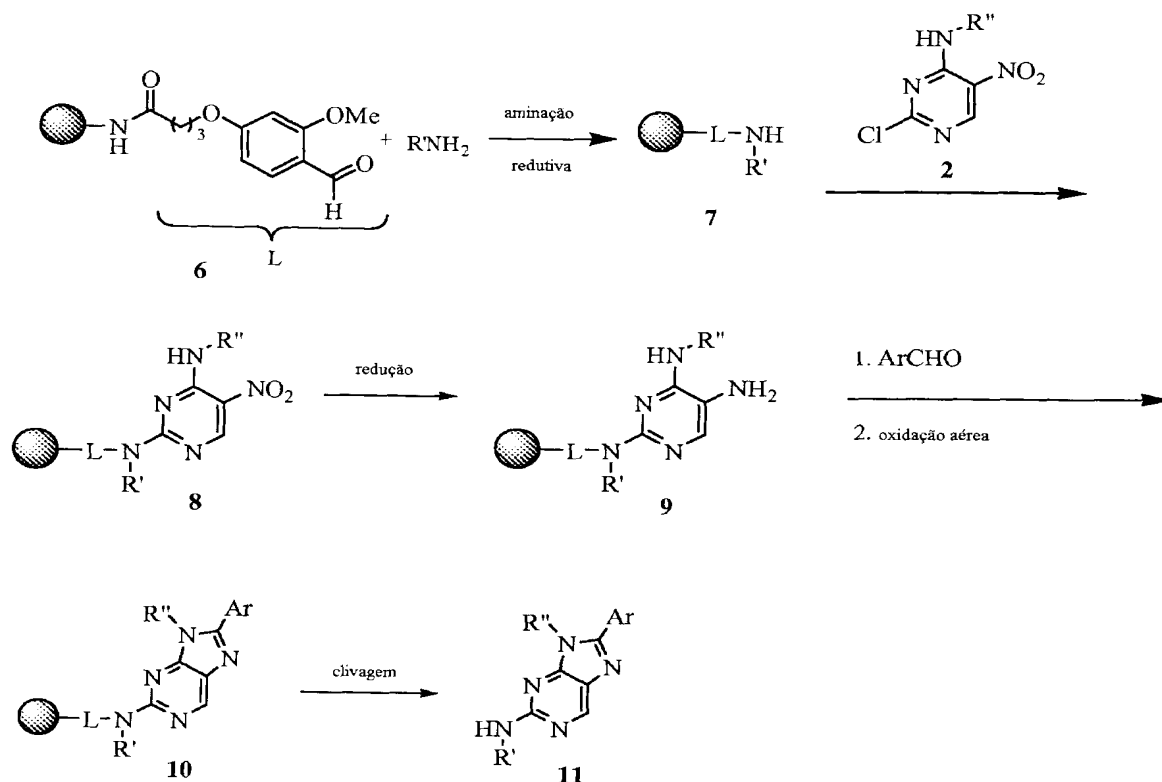
uma amina utilizando-se reagentes bem conhecidos na arte (por exemplo, Ni/H<sub>2</sub> de Raney, Fe/EtOH/AcOH aq, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O/Dioxano), seguido por ciclização com um aril aldeído, fornece purina **5**.

**Esquema 1.** Síntese de análogos de purina



Os análogos de purina da invenção podem ser preparados em suporte sólido (Esquema 2). Por exemplo, um ligador clivável ácido pode ser ligado à resina Argogel-NH<sub>2</sub>. A resina com o ligador é primeiro aminada redutivamente com um R'NH<sub>2</sub>. A pirimidina **2**, que é similarmente preparada na primeira etapa do Esquema 1, é então ligada à amina por uma reação de deslocamento nucleofílico. A redução do grupo nitro, seguido por fechamento de anel com um aldeído, produz a purina. O produto pode então ser liberado do suporte sólido pelo tratamento com ácido, tal como ácido trifluoroacético.

**Esquema 2.** Síntese da fase sólida de análogos de purina.

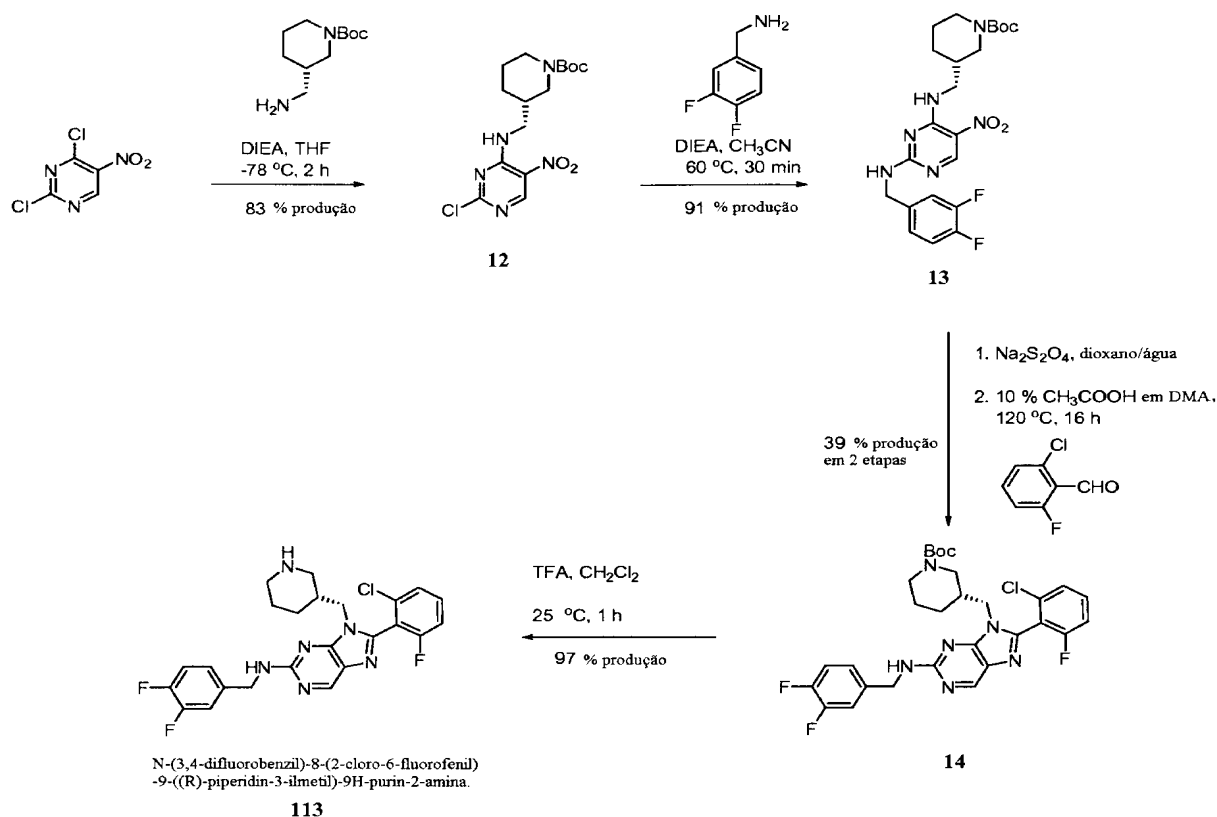


Os seguintes são procedimentos exemplares para a preparação de alguns dos compostos da invenção.

Síntese de N-(3,4-difluorobenzil)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-9-((R)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (Composto 113)

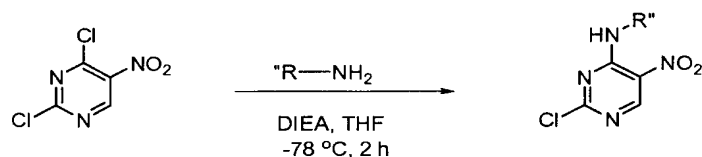
5 Um possível processo para a síntese de N-(3,4-difluorobenzil)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-9-((R)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (Composto 113) é apresentado no Esquema 3 abaixo e detalhado na seguinte descrição.

**Esquema 3.**



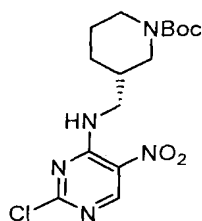
*3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)metil) piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (12)*

Em 1,267 g (6,53 mmol, 1,0 equiv.) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (Toronto Research Chemicals) em 8 mL de THF anidro a – 78 °C, foram adicionados em gotas uma solução de 6,53 mmol (1 equiv.) de uma amina e 1,25 mL de *N,N*-diisopropiletilamina em 6,5 mL de THF anidro.



A mistura de reação foi agitada por 30 min a – 78 °C e então permitida aquecer a 25 °C e agitada por mais 1 hora. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia flash em gel de sílica.

*3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)metil) piperidina- 1-carboxilato de (S)-terc-butila (12):*



foi sintetizada usando-se o procedimento descrito acima, usando-se (S)-l-Boc-3-(aminometil)piperidina (1,4 g, 6,53 mmol, CNH Technologies) como a amina. A purificação foi realizada em gel de sílica, usando-se uma mistura 6/1 de hexanos/acetato de etila como a fase móvel. O produto desejado foi obtido como um sólido amarelo (1,90 g) em 78 % de produção. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 9,05 (s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,03 (br t, 1H), 2,87 (dd, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (m, 2H, sobrepostos com 1,46 ppm).

(S)-terc-butil-3-((2-(3,4-difluorobenzilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)metil) piperidina-1-carboxilato (**13**)

Em uma solução de 3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila **12** (0,161 g, 0,43 mmol, 1 equiv,) em 2 mL de acetonitrila, foram adicionadas N,N-diisopropiletilamina (0,064 g, 0,087 mL, 0,5 mmol, 1,15 equiv.) e 3,4-difluorobenzil amina (0,068 g, 0,48 mmol, 1,1 equiv.) e a mistura de reação foi aquecida com agitação a 60 °C por 30 min. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi colocado em acetato de etila (30 mL), lavado com água (2 x 10 mL) e salmoura (1 x 10 mL). A camada orgânica foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo*. O resíduo amarelo pálido foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, hexano/acetato de etila 3/1) para fornecer 1,88 g do produto desejado **13** (91 % de produção). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 8,80 (s, 1H), 8,60 (br t, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (br t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,88 (br, 1H), 2,55 (br, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,44 (m, 1H, sobrepostos com 1,43 ppm), 1,22 (m, 1H); MS (EI) m/z 478,8 (MH)<sup>+</sup>.

(3*S*)-*terc*-butil-3-((2-(3,4-difluorobenzilamino)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-9*H*-purin-9-*il*)metil)piperidina-1-carboxilato (**14**)

Em uma solução de 0,522 g (3,0 mmol, 12,5 equiv.) de hidrossulfito de sódio em 4 ml de água e 0,2 mL de uma solução aquosa saturada de amônia foi adicionada uma solução de 3-((2-(3,4-difluorobenzilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila **13** (0,115 g, 0,24 mmol, 1 equiv.) em 2 mL de 1,4-dioxano. Esta solução foi agitada por 30 min a 25 °C, quando análise TLC mostrou que nenhum material de partida foi deixado. Acetato de etila (100 mL) foi adicionado e a camada orgânica lavada com água (3 x 30 mL) e salmoura (1 x 30 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo* para fornecer 3-((2-(3,4-difluorobenzilamino)-5-aminopirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila bruto.

Em uma solução de 3-((2-(3,4-difluorobenzilamino)-5-aminopirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila bruto em 2 mL de *N,N*-dimetilacetamida anidra e 0,2 mL de ácido acético em um frasco de cintilação de 20 mL, foi adicionado 2-cloro-6-fluorobenzaldeído (0,076 g, 0,48 mmol, 2 equiv.). A mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 21 h, então permitida esfriar a 25 °C. A solução foi diluída com acetato de etila (60 mL), a camada orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL) e salmoura (1 x 20 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, hexano/acetato de etila 3/2) para fornecer o produto desejado **14** (0,056 g, 39 % de produção sobre 2 etapas).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 8,75 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 4H), 5,74 (br t, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,84-3,74 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,45 (ddd, 1H), 1,86 (br, 1H), 1,51-1,23 (m, 3H, sobrepostos com 1,36 ppm), 1,36 (s, 9H), 0,91 (m, 1H); MS (EI) *m/z* 587,0 (MH)<sup>+</sup>.

*N*-(3,4-difluorobenzil)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-9-((*R*)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (**113**)

Em uma solução de 0,0214 g (0,036 mmol) de 3-((2-(3,4-difluorobenzilamino)-8-(2-cloro-6-fluorofenil)-9H-purin-9-il)metil)

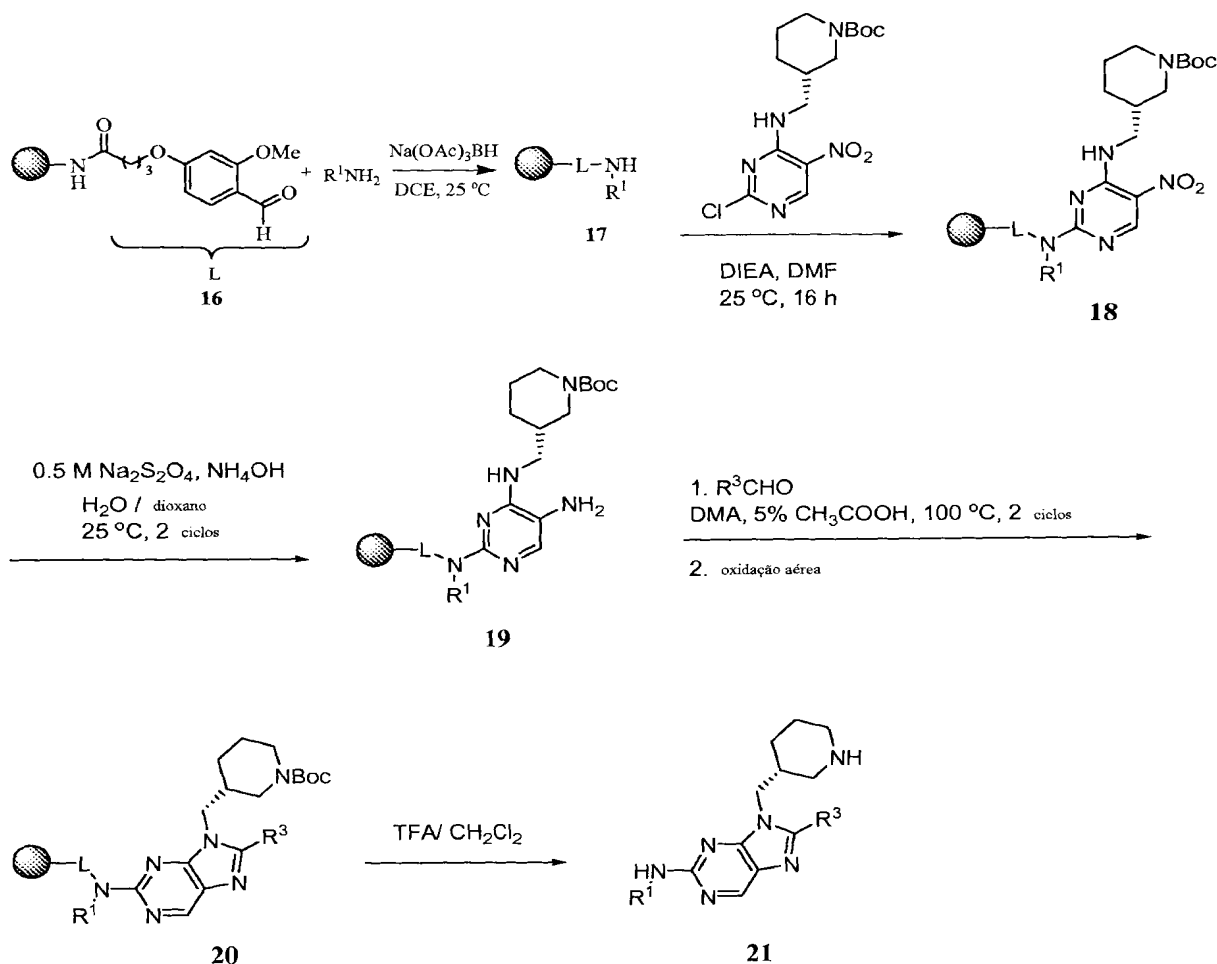
5 piperidina-1-carboxilato de (3*S*)-terc-butila **14** em 0,5 mL de cloreto de metileno, foi adicionado TFA (0,5 mL) com agitação à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado usando-se HPLC preparativa, para fornecer 0,0212 g (97 % de produção) de produto desejado **113** (sal de TFA) como um óleo incolor.

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ), ppm: 8,82 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,05-3,79 (m, 2H), 3,26-3,09 (m, 4H), 2,72-2,52 (m, 2H), 2,13 (br, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,01 (m, 1H); MS (EI)  $m/z$  487,2 (MH) $^+$ .

#### 15 Síntese de Fase Sólida de Purinas

Um possível processo para síntese de fase sólida de análogos de purina da invenção é demonstrado no Esquema 4 abaixo e detalhado na seguinte descrição.

#### Esquema 4.



### Etapa 1: Aaminação redutiva com uma amina primária

Em um vaso de agitação de 100 mL contendo uma suspensão de 1,2 g (0,786 mmol/g, 0,943 mmol, 1 equiv.) de resina de *o*-metoxibenzaldeído ligada por resina **16** em 10 mL de 1,2-dicloroetano (DCE), foram adicionados 7,54 mmol (0,4 M, 8,0 equiv.) de uma amina. A suspensão de resina foi agitada por 1 min e 1,6 g (7,54 mmol, 0,4 M, 8,0 equiv.) de triacetoxiboroidreto de sódio foram adicionados, seguidos por 10 mL de 1,2-dicloroetano. A suspensão foi agitada por 16 h a 25 °C. O vaso de agitação foi então drenado e a resina foi lavada com  $CH_3OH$  (1X),  $CH_2Cl_2$  (2X),  $CH_3OH$  (1X),  $CH_2Cl_2$  (2X),  $CH_3OH$  (1X30 min) e  $CH_2Cl_2$  (2X). A amina secundária ligada por resina resultante **17** forneceu um resultado positivo com o teste de tingimento azul de bromofenol. A resina foi secada *in vacuo*.

Etapa 2: N-arilação com uma 4-amino-2-cloro-5-nitropiridina

A 1,2 g (0,786 mmol/g, 0,943 mmol, 1 equiv.) de amina secundária ligada por resina **17** em 4 mL de DMF e 0,33 mL (0,244 g, 1,886 mmol, 2,0 equiv.) de *N,N*-diisopropiletilamina em um vaso de agitação, foi adicionada uma solução de 1,886 mmol (0,7 g, 0,25 M, 2,0 equiv.) de 3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila em 3,54 mL de DMF. A mistura foi agitada a 25 °C por 16 h. O vaso de agitação foi drenado e a resina foi lavada com DMF (2X), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1X), DMF (1X), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X), CH<sub>3</sub>OH (2X) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). A resina de nitropirimidina **18** ligada por resina resultante forneceu um resultado negativo com os testes de tingimento azul de bromofenol. A resina foi secada *in vacuo*.

Etapa 3: Redução do grupo nitro

Em uma solução de 5,22 g (30,0 mmol, 0,5 M, 45 equiv.) de hidrossulfito de sódio em 40 mL de água foram adicionados 20 mL de 1,4-dioxano seguido por 0,93 mL de uma solução aquosa saturada de amônia. Esta solução foi adicionada a um vaso de agitação de 10 mL contendo 1,2 g (0,786 mmol/g, 0,943 mmol, 1 equiv.) de 5-nitropirimidina **18** ligada por resina. A suspensão de resina foi agitada por 2 h a 25 °C. O vaso de agitação foi drenado e a resina foi lavada com água: 1,4-dioxano 2:1 (v/v) (1X). O vaso de agitação foi recarregado com 60 mL de uma solução 0,5 M recentemente preparada de hidrossulfito de sódio em 40 mL de água e 20 mL de dioxano e 0,93 mL de uma solução aquosa saturada de amônia que foi preparada como descrito acima. A suspensão foi agitada a 25 °C por 16 h. O vaso de agitação foi drenado e a resina foi lavada com água:1,4-dioxano 2:1 (v/v) (2X), CH<sub>3</sub>OH (2X) anidro, DMF anidro (2X), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X) e THF anidro (2X). A 5-aminopirimidina ligada por resina resultante **19** forneceu um resultado positivo com o teste de tingimento azul de bromofenol. A resina foi secada *in vacuo*.

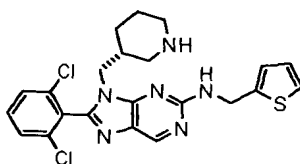
Etapa 4: Formação de purina

Em um frasco de cintilação de 20 mL contendo 200 mg (0,786 mmol/g de resina, 0,157 mmol, 1,0 equiv.) de 5-aminopirimidina ligada por resina **19**, foram adicionados 2 mL de uma solução de 10,8 mmol (0,9 M, 12,5 equiv.) de um aldeído em 10,8 mL de *N,N*-dimetilacetamida anidra e 0,2 mL de ácido acético. A suspensão de resina foi aquecida a 100 °C por 21 h, em seguida permitida esfriar a 25 °C. A solução foi removida via pipeta e a resina foi lavada com *N,N*-dimetilacetamida anidra (2X). O frasco foi recarregado com 2,0 mL de uma solução de 10,8 mmol (0,9 M, 12,5 equiv.) do mesmo aldeído em 10,8 mL de *N,N*-dimetilacetamida e 0,2 mL de ácido acético. A suspensão de resina foi aquecida a 100 °C por 16 h, em seguida permitida esfriar a 25 °C e transferida para um pequeno vaso de agitação. O vaso foi drenado e a resina foi lavada com DMF (4X), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X), CH<sub>3</sub>OH (2X) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). A purina ligada por resina resultante **20** foi secada *in vacuo*.

Condições de clivagem de ácido típicas foram empregadas agitando-se a resina em 10 mL de uma mistura 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / TFA (v/v) por 1 h a 25 °C. A suspensão de resina foi então transferida para um pequeno vaso de agitação. O vaso foi drenado e a resina lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X). A purificação por HPLC Preparativa do filtrado combinado forneceu a purina desejada **21** (sal de TFA).

(R)-8-(2,6-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-9H-purin-2-amina (119)

R)-8-(2,6-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-9H-purin-2-amina (**119**):



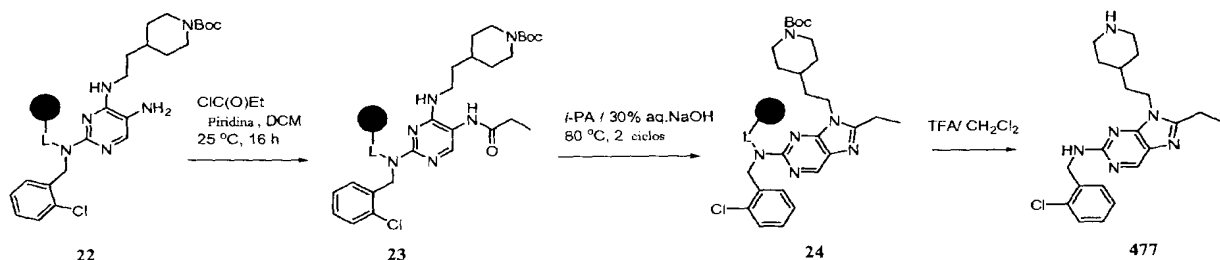
foi preparada de acordo com o procedimento fornecido acima. 7,54 mmol (0,853 g, 0,4 M, 8,0 equiv.) de tiofeno-2-metilamina foram usados

na etapa de aminação redutiva de resina com uma amina primária. Para a etapa de formação de purina, a resina (1,2 g, 0,786 mmol/g, 0,943 mmol) foi igualmente dividida em 6 frascos. Em cada frasco, 2 mL de uma solução de 10,8 mmol (0,9 M, 12,5 equiv.) de 2,6-dicloro benzaldeído em 10,8 mL de *N,N*-dimetilacetamida anidra e 0,2 mL de ácido acético foram adicionados a 200 mg de 5-aminopirimidina ligada por resina (0,786 mmol/g, 0,157 mmol). Purificação final por HPLC preparativa forneceu 160 mg de sal de TFA composto desejado como um óleo incolor. O sal de TFA foi convertido em sal de HCl, adicionando-se partes de 20 mL de uma solução 1M de HCl em etanol (Alfa Aesar), agitando-se por 15 min à temperatura ambiente e removendo-se o solvente *in vacuo*. O procedimento foi repetido 5 vezes. A amostra foi triturada com éter para fornecer um sólido amarelo claro que recristalizou de cloreto de metileno / hexanos como um sólido branco (105 mg, em seguida sendo secado por 16 h sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sob elevado vácuo a 40 °C). Sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), ppm: 8,89 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,25 (br, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,21 (m, 1H); MS (EI) m/z 473,1 (M)<sup>+</sup>.

#### Síntese de (N)-(2-Clorobenzil-8-etil-9-(2-(peperidin-4-il)etil-9H-purin-2-amina (477)

Um possível processo para síntese de fase sólida de composto 477 é demonstrado no Esquema 5 abaixo e detalhado na seguinte descrição.

#### Esquema 5.



O intermediário 22 é similarmente preparado usando-se o

mesmo método de fase sólida que o para preparar-se o composto 19. Cloreto de propionila (0,14 mL, 10 equiv.) foi adicionado ao intermediário de fase sólida **22** (0,2 g, 0,8 mmol/g, 0,16 mmol) suspenso em piridina (2 mL) e DCM (1 mL) em um vaso agitador pequeno que foi agitado por 16 h a 25 °C. O vaso  
5 foi drenado e as resinas foram lavadas com DCM (2X), MeOH (2X), DMF (1X), MeOH (2X) e DCM (2X). A amida ligada por resina resultante forneceu um resultado negativo com um teste de tingimento azul de bromofenol.

A amida acima foi suspensa em *i*-PA (1,5 mL) e transferida para um frasco de cintilação de 20 mL. Uma solução 30 % de NaOH aq. (2  
10 mL) foi adicionada e a mistura foi lentamente agitada a 80 °C por 16 h e permitida esfriar. A solução foi removida via pipeta e então recarregada com *i*-PA (1,5 mL) e 30 % NaOH aq (1 mL) e aquecida a 80 °C por 18 h. A mistura esfriada foi transferida de volta a um pequeno vaso de agitação, drenada e as resinas foram enxaguadas com *i*-PA/H<sub>2</sub>O (2:1, 2X), MeOH (2X),  
15 DCM (IX), MeOH (2X) e DCM (2X).

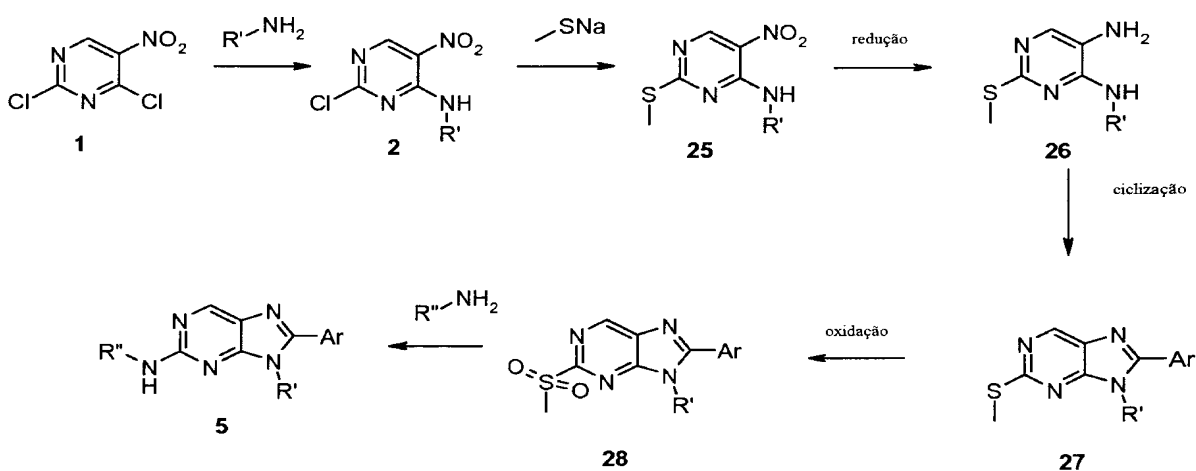
O derivado de purina de 8-etila ligada por resina resultante foi clivado da resina seguindo o procedimento típico de clivagem de ácido e purificado via HPLC-RP preparativa, para produzir o composto do título **477** (3,1 mg) como um sal de TFA: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), ppm: 8,64 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,20 (dd, 2H), 3,36(m, 2H),  
20 3,00 (q, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,99 (d, 2H), 1,74 (q, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (t, 3H ); MS (EI) m/z 399,1/40,2 (M)<sup>+</sup>.

### **Outra síntese alternativa de purinas**

1. Um processo alternativo para a preparação de análogos de  
25 purina da invenção é mostrado no Esquema 4. A variação da posição-R1 sobre o esqueleto de purina deve ser realizada pela substituição de um grupo-SO<sub>2</sub>Me na posição-R1. Utilizando-se esta via (Esquema 6), a variação é introduzida em um estágio posterior à síntese, em comparação com a via fornecida no Esquema 1. Como fornecido no Esquema 1, o deslocamento dos

dois cloretos na 2,4-dicloro-5-nitropirimidina **1** geralmente ocorre de uma maneira regioseletiva. Assim, o cloreto mais reativo da posição-2 é primeiro deslocado por uma amina  $R'NH_2$  para produzir o composto **2**. A adição de NaSMe desloca o cloreto da posição-4. A redução do grupo nitro em **25** a uma amina (**26**), usando-se reagentes bem conhecidos na arte (por exemplo,  $Na_2S_2O_4/NH_4OH/H_2O/dioxano$ ,  $Pd(C)/H_2/MeOH$ ), seguido por ciclização com um aril aldeído, fornece purina **27**. A oxidação do substituinte-MeS em sulfona correspondente e substituição deste grupo de partida por uma amina fornece a purina substituída **5**.

**Esquema 6.** Síntese de análogos de purina: variação de R1 por substituição de sulfona.

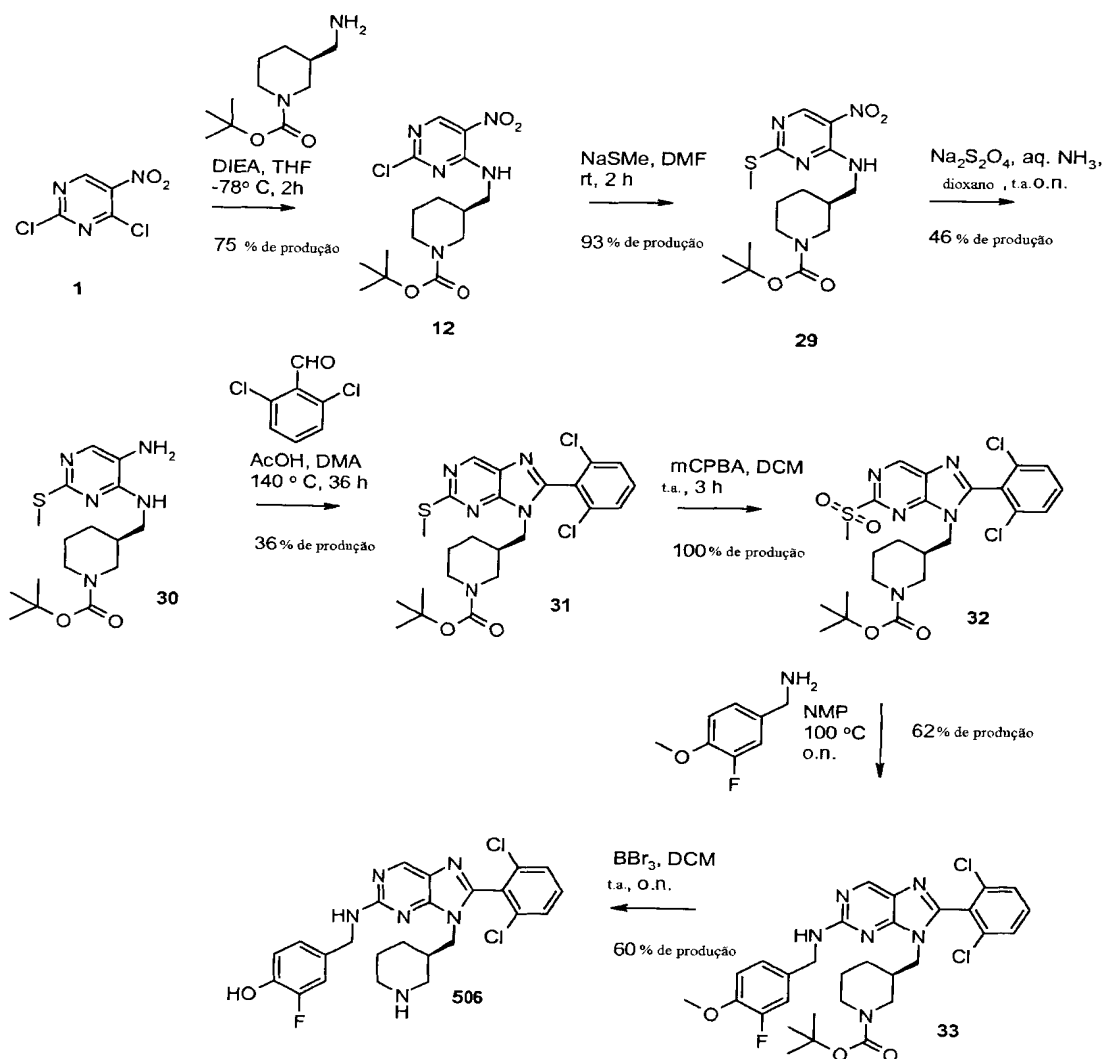


O seguinte é um procedimento exemplar para a preparação de alguns dos compostos da invenção.

Síntese de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)4-((8-(2,6-diclorofenil)9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-il-amino)metil)-2-fluorofenol (composto **506**)

Um possível processo para a síntese de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)4-((8-(2,6-diclorofenil)9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-il-amino)metil)-2-fluorofenol (composto **506**) é mostrado no Esquema 7 abaixo e detalhado na seguinte descrição.

**Esquema 7.**



A síntese do composto **12** foi descrita anteriormente (Esquema 3).

### Composto **29**

Em uma solução do composto **12** (24,85 g, 66,8 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (70 mL), foi adicionado NaSMe (5,15 g, 73,5 mmol, 1,1 equiv.) resultante de uma suspensão laranja. Esta foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após observar-se completa conversão por RMN da mistura, a mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água (3 x), seguido por lavagem com salmoura. A camada orgânica foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada *in vacuo*. 23,93 g do composto sólido **29** foram obtidos em 93 % de produção.

**Composto 30**

Em uma solução do composto **29** (23,93 g, 62,4 mmol, 1,0 equiv.) em dioxano (100 ml), uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (50 g, 287 mmol, 4,6 equiv.) em água foi adicionada, seguido por  $\text{NH}_3$  aq. (10 ml). A  
5 mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água (4x) e salmoura. A camada orgânica foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e concentrada *in vacuo*. 10,25 g de composto **30** foram obtidos como um sólido não totalmente branco em 46 % de produção.

**10 Composto 31**

Em uma solução do composto **30** (10,25 g, 29 mmol, 1,0 equiv.) em DMA (100 ml) foi adicionado 2,6-diclorobenzaldeído (7,6 g, 43 mmol, 1,5 equiv.) seguido por AcOH (10 ml). A mistura foi aquecida a 140 °C, enquanto ar era borbulhado através dela por 36 h. A mistura foi então diluída com  
15 EtOAc e lavada com água (3x), seguido por salmoura. A camada orgânica foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado sobre sílica, usando-se uma mistura de EtOAc/heptano 1/1 como uma fase móvel. 5,39 g de sólido amarelo **31** foram obtidos em 36 % de produção.

**Composto 32**

20 Em uma solução do composto **31** (4,3 g, 8,46 mmol, 1,0 equiv.) em DCM a 0 °C, m-CPBA (70 %, 4,4 g, 17 mmol, 2,0 equiv.) foi adicionado. A mistura foi permitida aquecer em rt lentamente e foi agitada por 3 h. A mistura foi então diluída com DCM e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  (2x), seguido por água (2x) e salmoura. A camada orgânica foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),  
25 filtrada e concentrada *in vacuo*. O composto **32** foi obtido em uma produção quase quantitativa (4,56 g) como um sólido incolor.

**Composto 33**

Em uma solução do composto **32** (0,185 mmol, 100 mg, 1,0 equiv.) em NMP (2 ml) foi adicionado 3-fluoro-4-metoxibenzilamina (1,850

mmol, 287 mg, 10 equiv.). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C e agitada durante a noite. A mistura foi então vertida em H<sub>2</sub>O e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas *in vacuo*. 70 mg de composto 33 foram obtidos em 62 % de produção.

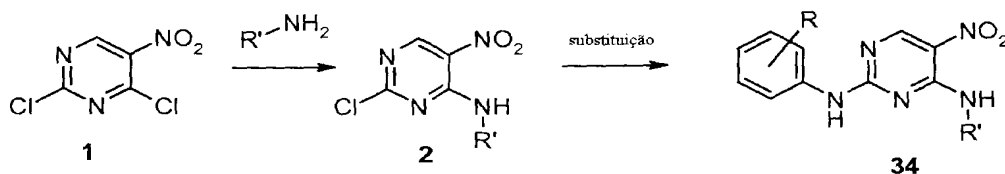
*2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-((8-(2,6-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-ilamino)metil)-2-fluorofenol (506)*

Em uma solução do composto 33 (0,065 mmol, 40 mg, 1,0 equiv.) em DCM (2 ml), foi adicionado BBr<sub>3</sub> (0,182 mmol, 0,018 ml, 45,6 mg, 2,8 equiv.). A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Para elaboração, a mistura de reação foi esfriada a 0 °C e extinta com MeOH. Esta solução foi concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC semi-preparativa (0% a 80% ACN com TFA). Após liofilização o composto 506 foi obtido como o sal-TFA em 60% de produção (40 mg).

Sal-TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 10,40 (br s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,56 (dd, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,40 (t, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,89 (m, 1H).

2. Outra possível via para a preparação de análogos de purina da invenção é mostrada no Esquema 8. A introdução das anilinas substituídas na posição-R1 do esqueleto de purina pode ser realizada substituindo-se um cloreto sob condições mais vigorosas. Outra síntese para obter-se os análogos de purina da invenção pode ser obtida pelas seguintes etapas de reação fornecidas em rotas anteriores (redução e ciclização, vide também os Esquemas 1 e 3).

### Esquema 8.

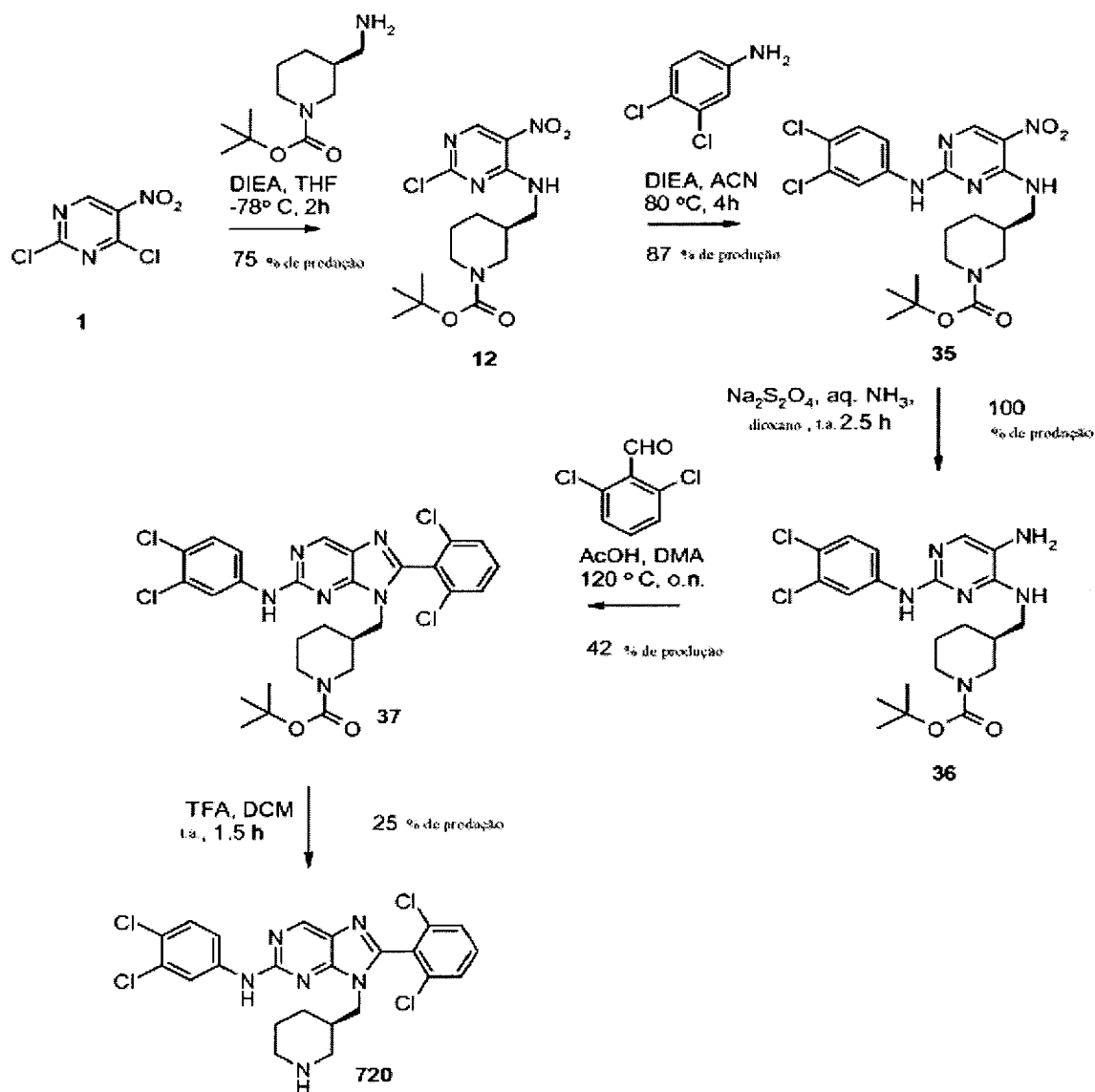


O seguinte é um procedimento exemplar para a preparação de um composto da invenção.

Síntese de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-8-(2,6-diclorofenil)-N-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (composto 720)

Um possível processo para síntese de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-8-(2,6-diclorofenil)-N-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (720) é mostrado no Esquema 9 abaixo e detalhado na seguinte descrição.

**Esquema 9.**



detalhada no procedimento abaixo do Esquema 3.

### Composto 35

Em uma solução do composto **12** (100 mg, 0,269 mmol, 1,0 equiv.) em ACN (3 ml), foi adicionado DIEA (54  $\mu$ l, 0,309 mmol, 1,15 equiv.) e 3,4-dicloroanilina (55,7 mg, 0,344 mmol, 1,28 equiv.). A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 4 h. TLC mostrou que a reação estava completa. Para elaboração, a mr foi concentrada *in vacuo*, dissolvida novamente em EtOAc, lavada com água (duas vezes) e salmoura. O produto bruto foi concentrado novamente, purificado sobre sílica (hept eluens: EtOAc a 6:4). Frações do produto foram coletadas e concentradas *in vacuo*, para obter-se o composto **35** em 87 % de produção.

### Composto 36

Em uma solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (512 mg, 2,94 mmol, 12,5 equiv.) em água (2 ml) e amônia (sol. aquosa, 189  $\mu$ l, 4,23 mmol, 18,0 equiv.) foi adicionada uma solução do composto **35** em dioxano (1 ml). A mr foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. Após o término, EtOAc foi adicionado à mr, seguido por lavagem com água (3x) e salmoura. Após secagem em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e concentração *in vacuo*, o composto **36** bruto foi obtido em 100 % de produção.

### Composto 37

Em uma solução do composto **36** (110 mg, 0,235 mmol, 1,0 equiv.) em DMA (2 ml) foi adicionado 2,6- diclorobenzaldeído (82 mg, 0,471 mmol, 2,0 equiv.) e ácido acético (0,2 ml). A mistura de reação foi agitada durante a noite em um tubo selado a 120 °C. Após o término, a mistura de reação foi esfriada abaixo da temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com H<sub>2</sub>O (3x) e salmoura. Após secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e concentração *in vacuo*, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (hept: EtOAc 9:1 a 1:1). As frações do produto foram coletadas e concentradas *in vacuo*, para obter-se o composto **37** em 42 % de produção (62

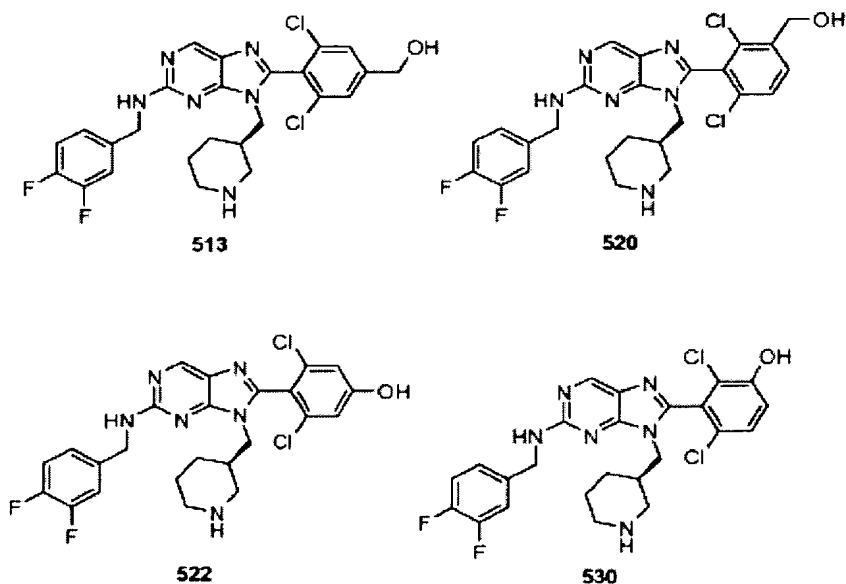
mg).

2,2,2-trifluoroacetato de (R)-8-(2,6-diclorofenil)-N-(3,4-diclorofenil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (720)

Em uma solução do composto **37** (62 mg, 0,10 mmol) em DCM (1,5 ml), foi adicionado TFA (0,5 ml). A mistura de reação foi agitada por 1,5 h em rt. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. Após purificação por HPLC-preparativa (0-70 % ACN/TFA, 2x) e liofilização, o composto **720** foi obtido como o sal-TFA em 25 % de produção (16 mg).

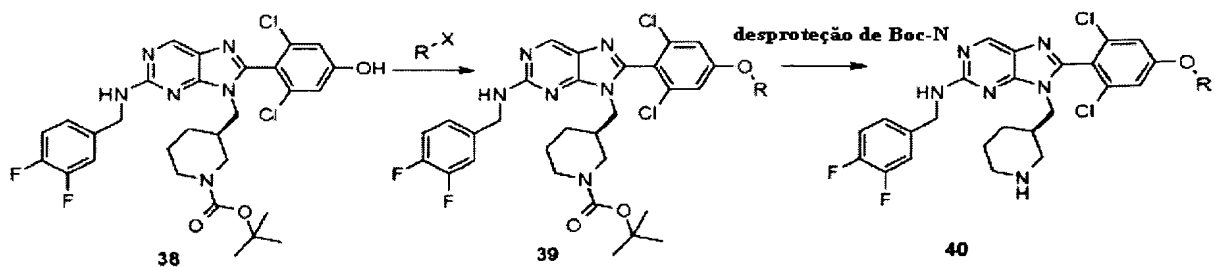
Os compostos **513**, **520**, **522** e **530** (Esquema 10) podem ser sintetizados usando-se a rota sintética descrita no Esquema 1. Os aldeídos requeridos podem ser preparados de acordo com os procedimentos da literatura (Síntese, 2004, no. 12, pp. 2062-2065).

**Esquema 10.**



O composto **38** pode ser convertido em derivados de éter (por exemplo, composto **519**) como mostrado no Esquema 11.

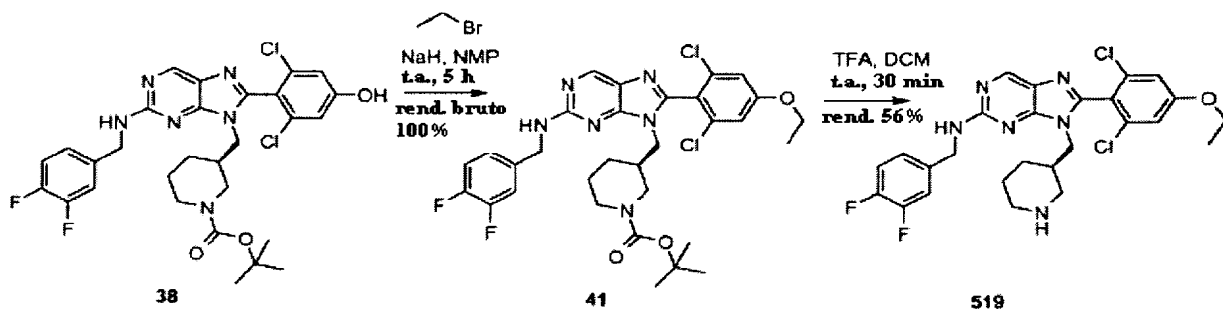
**Esquema 11**



O seguinte é um procedimento exemplar para a preparação de um composto da invenção.

Síntese de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-8-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (composto **519**)

Um possível processo para a síntese de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-8-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina (**519**) é mostrado no Esquema 12 abaixo e detalhado na seguinte descrição.



**Esquema 12.**

**Composto 41**

Em uma solução do composto **38** (50 mg, 0,081 mmol, 1,0 equiv.) em NMP (1 ml) foi adicionado hidreto de sódio (9,68 mg, 0,242 mmol, 3,0 equiv.), A mr foi agitada por 30 min em rt, em seguida 1-bromoetano (0,030 ml, 0,404 mmol, 5,0 equiv.) foi adicionado. A mr foi agitada em rt por 5 h até o término. Para elaboração, a mistura de reação foi vertida em água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com água (3x) e salmoura, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas *in vacuo*, para obter-se o composto bruto **41** em uma produção quantitativa.

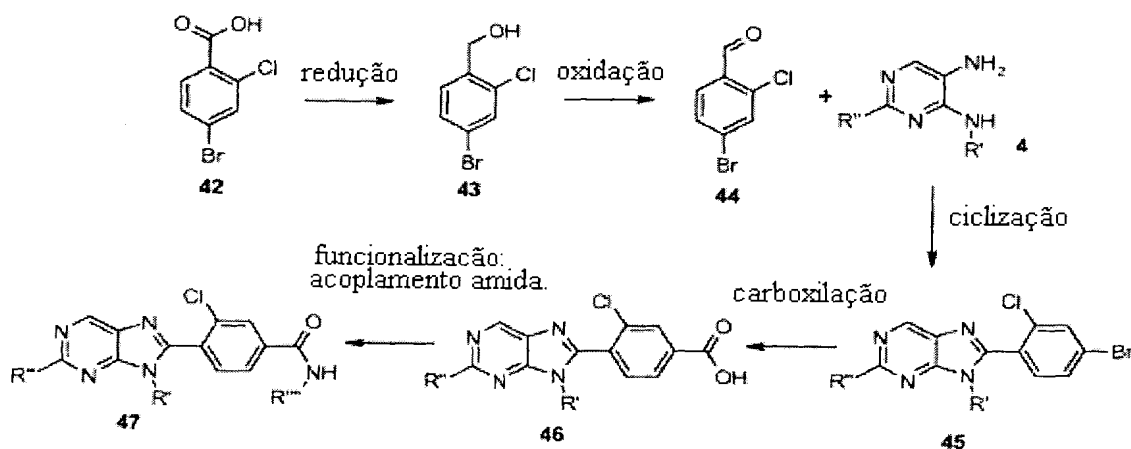
2,2,2-trifluoroacetato de (R)-8-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-N-(3,4-difluorobenzil)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-2-amina **519**

Em uma solução do composto **41** (52 mg, 0,080 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA (0,5 ml). Rm foi agitada em rt por 30 min. Após o término, a mr foi concentrada *in vacuo*, purificada por HPLC-preparativa (0-50% ACN com TFA), concentrada e liofilizada, para obter-se o sal-TFA do composto **519** em uma produção de 56 % através de duas etapas.

Sal-TFA:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), ppm: 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,14 (br s, 1H), 1,63 (d, 1H), 1,37 (m, 5H), 1,01 (m, 1H).

3. Uma possível rota sintética em relação aos compostos da invenção, em que R<sup>3</sup> é um monoclóroaril-*orto* com uma amida na posição-*para*, é descrita no esquema abaixo (Esquema 13). O ácido **42** comercialmente disponível pode ser primeiro reduzido e subsequentemente reoxidado a aldeído **44**. Após reação de fechamento de anel das purinas substituídas, o brometo pode ser transformado no ácido que pode ser funcionalizado em, por exemplo, uma amida por procedimentos bem conhecidos na arte (por exemplo, R-NH<sub>2</sub>/TBTU/DIEA/DCM).

Esquema 13.

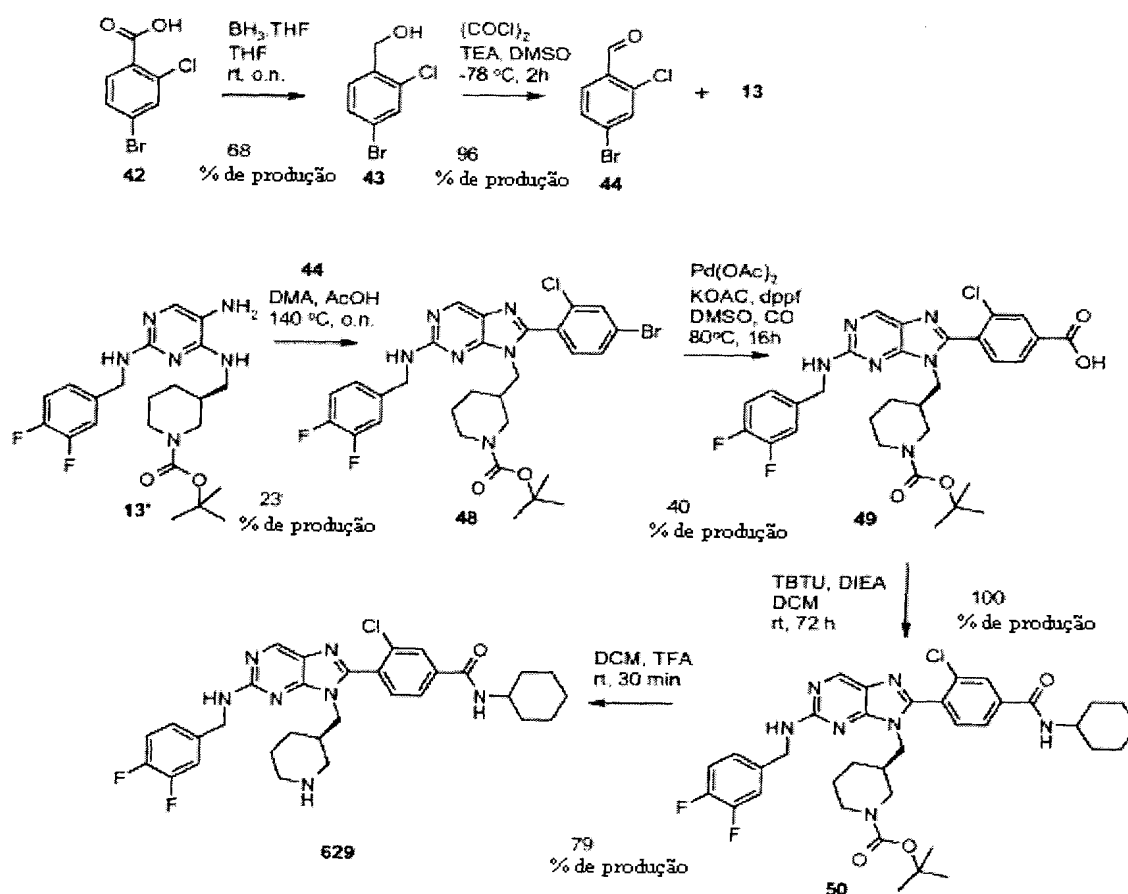


O seguinte é um procedimento exemplar para a preparação de um composto da invenção.

Síntese de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-cloro-N-cicloexil-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-((R)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il) benzamida (629)

Um possível processo para a síntese de 3-cloro-N-cicloexil-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-((R)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il)benzamida (**629**) é mostrado no Esquema 14 abaixo e detalhado na seguinte descrição. O composto **13** é preparado de acordo com a síntese descrita anteriormente (Esquema 3 e procedimentos correspondentes).

**Esquema 14.**



**Composto 43**

Em uma solução de ácido 4-bromo-2-clorobenzóico **42** esfriada a 10 °C (14,4 g, 61 mmol, 1,0 equiv.) em THF (280 ml), foi

adicionada em gotas uma solução 1M de  $\text{BH}_3$  THF (91,4 ml, 1,5 equiv.), a temperatura foi mantida a  $-10^\circ\text{C}$ . A mistura de reação foi agitada durante a noite para alcançar a temperatura ambiente. Para elaboração, a mistura foi adicionada cuidadosamente em uma solução de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 g) em água (500 ml). A solução foi agitada 15 min e concentrada *in vacuo*. A camada de água remanescente foi diluída com EtOAc, lavada com HCl 1 N e salmoura, secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*, para obter-se o composto **43** em 68 % de produção (9,2 g, 41,5 mmol).

#### Composto **44**

Cloreto de oxalila (6,9 g, 54 mmol, 1,3 equiv.) foi dissolvido em DCM (153 ml) e esfriado a  $-78^\circ\text{C}$ . À solução esfriada foi adicionada em gotas uma solução de DMSO (4,72 ml, 66,5 mmol, 1,6 equiv.) em DCM (57 ml) e agitada por 15 min a  $-78^\circ\text{C}$ . O composto **43** (9,2 g, 41,5 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvido em DCM (116 ml) e adicionado em gotas enquanto a temperatura era mantida a  $-78^\circ\text{C}$ . A mistura de reação foi agitada por 2 h a  $-78^\circ\text{C}$ . Em seguida, TEA (28,7 ml, 207 mmol, 5 equiv.) foi adicionado e a mistura foi permitida atingir a temperatura ambiente. Após agitação por 30 minutos na temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 300 ml de DCM e lavada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada, salmoura, secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. O composto **44** foi obtido em 96 % de produção (8,8 g).

#### Composto **48**

Em uma solução do composto **13** (9 g, 0,020 mmol, 1,0 equiv.) em DMA (175 ml), foi adicionado o composto **44** (8,8 g, 0,040 mmol, 2,0 equiv.) e ácido acético (17,5 ml). A mistura de reação foi aquecida a  $140^\circ\text{C}$  e agitada durante a noite enquanto ar era borbulhado através dela. Após 48 h a mistura de reação foi esfriada em rt, diluída com EtOAc e extraída com água (5x), salmoura (2x), secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. Após purificação por cromatografia de coluna (heptano 1:1: EtOAc), o

composto **48** foi obtido em uma produção de 23 % (3,0 g).

#### Composto **49**

Em uma mistura de KOAc (2,4 g, 24 mmol, 4,0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (148 mg, 0,66 mmol, 0,11 equiv.) e dppf (1,42 g, 2,56 mmol, 0,43 equiv.) sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionada uma solução do composto **48** (3,9 g, 6 mmol, 1,0 equiv.) em DMSO (110 mL). Pelo uso de um balão de gás carregado com CO(g) e uma bomba a vácuo, a mistura de reação foi mantida sob atmosfera de CO. A mistura foi aquecida a 80 °C por 16 h. Após esfriar em rt e neutralizar por HCl 0,5 M, o produto foi extraído com DCM e lavado com água (4x) e salmoura. Após secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentração *in vacuo*, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (MeOH:DCM 5:95 para lavar as impurezas, AcOH:MeOH:DCM 1:5:94 para diluir o produto). Após a concentração de frações do produto *in vacuo*, o produto foi coevaporado com tolueno. O composto **49** foi obtido em 40 % de produção.

#### Composto **50**

Em uma solução do composto **49** (40 mg, 0,065 mmol, 1,0 equiv.) em DCM (1 ml) foi adicionada uma solução preagitada (rt, 10 min.) de DIEA (0,057 ml, 0,33 mmol, 5,0 equiv), TBTU (31 mg, 0,098 mmol, 1,5 equiv.) e aminociclopentano (0,019 ml, 0,20 mmol, 3,0 equiv.) em DCM (2 ml). A mistura de reação foi agitada em rt por 72 horas.

A mistura de reação foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> e extraída com EtOAc (2x). Após lavagem com salmoura, secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e concentração *in vacuo*, o composto bruto **50** foi obtido em 88 % de produção.

*2,2,2-trifluoroacetato de 3-cloro-N-cicloexil-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-((R)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il) benzamida (629)*

Em uma solução do composto **50** (45 mg, 0,065 mmol) em DCM (1 ml), foi adicionado TFA (0,5 ml). A mistura de reação foi agitada em rt por 30 min. A mr foi concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC-

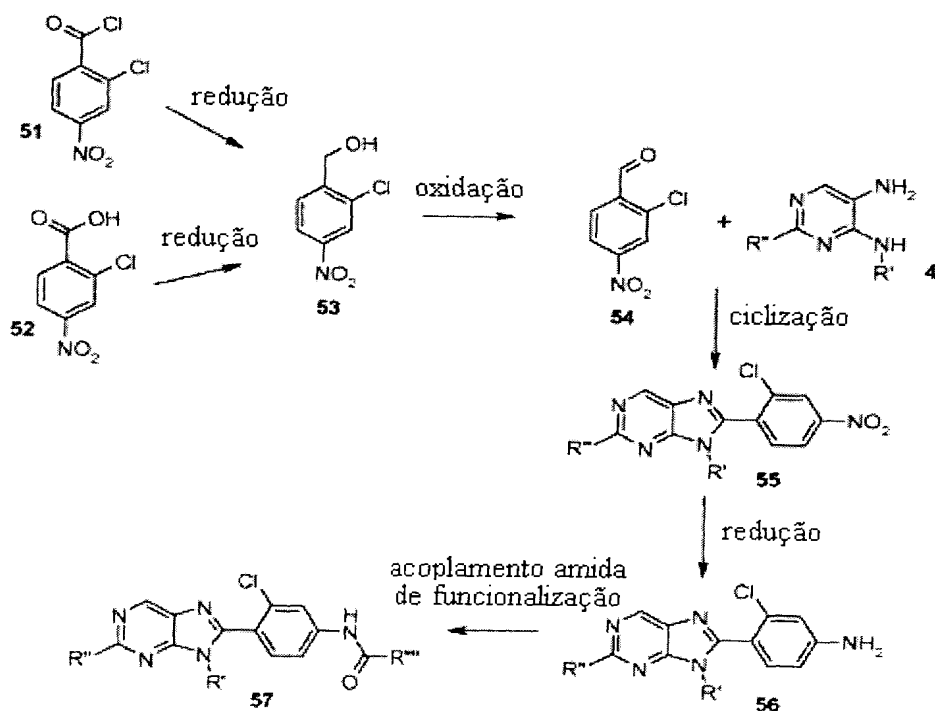
preparativa (0-50 % ACN, com TFA). As frações do produto foram concentradas e liofilizadas em ACN/H<sub>2</sub>O, para obter-se o sal-TFA do composto **629** em 79 % de produção (36 mg).

Sal-TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), ppm: 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,04 (br s, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 1,15 (m, 1H), 0,95 (m, 1H).

4. Outra possível rota sintética em relação aos compostos da invenção, em que R<sup>3</sup> é um monocloroaril-*orto* com uma amida na posição-*para*, é descrita no esquema abaixo (Esquema 15).

O nitrogrupo de **55** pode ser reduzido por procedimentos bem conhecidos na arte (por exemplo, Ni de Raney). A amina primária pode ser funcionalizada em, por exemplo, uma amida inversa, por procedimentos bem conhecidos na arte (por exemplo, R-NH<sub>2</sub>/TBTU/DIEA/DCM).

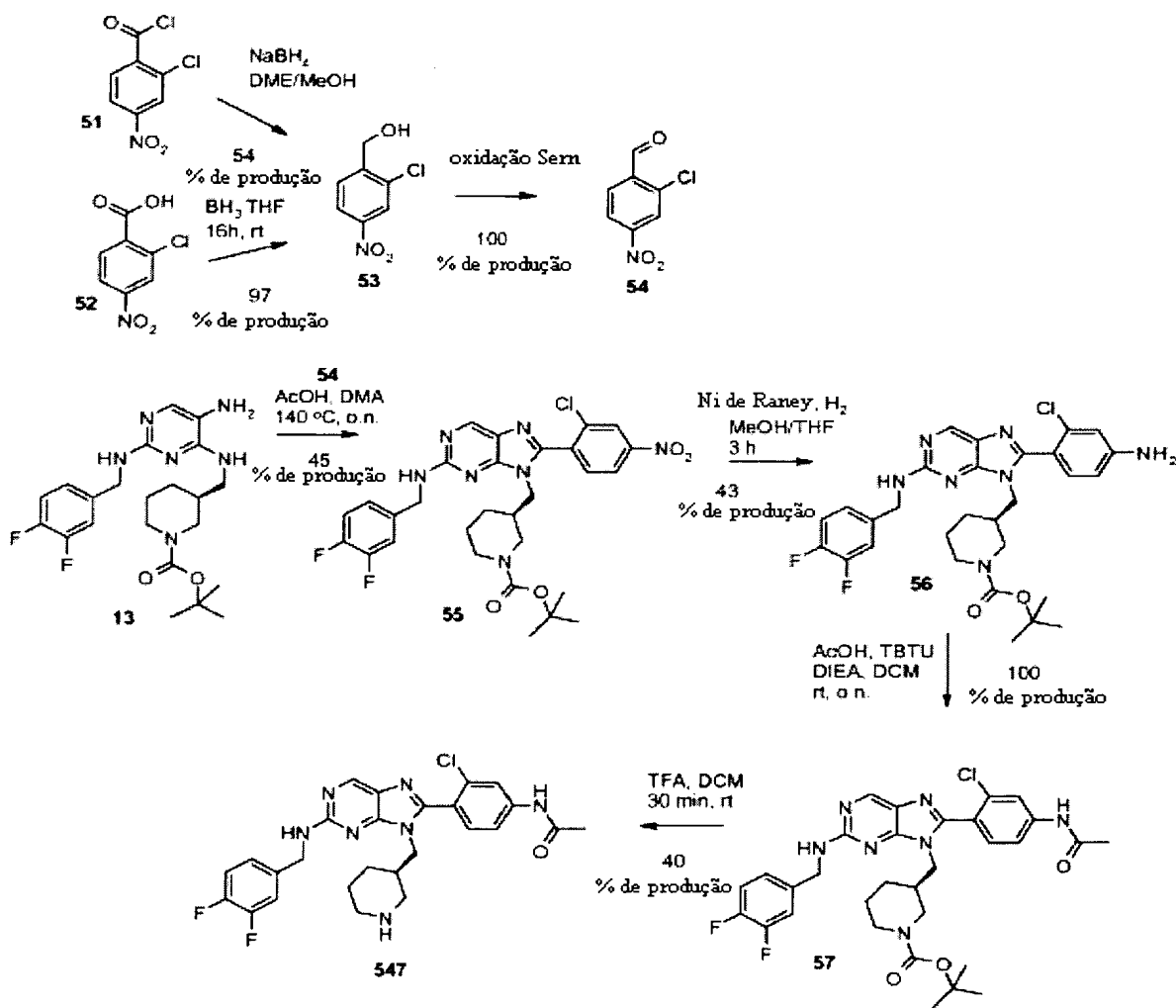
Esquema 15.



Síntese de 2,2,2- trifluoroacetato de 2-cloro-4-nitrobenzocarbaldéido (**54**) e N-(3-cloro-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-((R)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida (**547**)

Um possível processo para a síntese do composto **547** (Esquema 6) é detalhado na seguinte descrição. O composto **13'** é preparado de acordo com as sínteses descritas anteriormente (Esquema 3 e procedimentos correspondentes).

**Esquema 16.**



**Composto 53**

10

Iniciando-se com cloreto do ácido **51**: 2-cloro-4-nitrobenzoilcloro **51** (6,22 g, 28,3 mmol, 1,0 equiv.) pode ser reduzido

usando-se  $\text{NaBH}_4$  (1,1 g, 28,3 mmol, 1,0 equiv.) em uma mistura de DME (30 mL) / MeOH (15 mL). Após elaboração, o produto **53** foi obtido em 54 % de produção (2,89 g).

Iniciando-se com ácido **52**: uma solução de ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico (15,95 g, 79 mmol, 1,0 equiv.) em THF (200 mL) foi esfriada a 0 °C.  $\text{BH}_3$  (118,7 mL, 118,7 mmol, solução 1 M em THF, 1,5 equiv.) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada por 16 h. Uma solução saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em água foi adicionada em gotas até a evolução de gás parar. Após precipitação de um sólido branco, a mr foi filtrada e lavada com EtOAc. Filtrado e lavagens foram combinados e concentrados *in vacuo*. O produto foi redissolvido em EtOAc, lavado com HCl 1 N (2x),  $\text{NaHCO}_3$  sat'd e salmoura, e secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após filtração e concentração *in vacuo*, o composto **53** foi obtido como um sólido amarelado em produção de 97 % (14,45 g).

#### Composto **54**

Uma solução de cloreto de oxalila (8,6 ml, 100 mmol, 1,3 equiv.) em DCM (250 ml) foi esfriada a -70 °C. Uma solução de DMSO (8,9 ml, 125 mmol, 1,6 equiv.) em DCM (50 ml) foi adicionada lentamente, mantendo-se a temperatura abaixo de -70 °C. A mistura foi agitada por 15 minutos. O composto **52** (14,45 g, 77 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvido em DCM (150 ml) e a solução foi adicionada em gotas à mistura. Após adição, a mistura foi agitada a -70 °C por 45 minutos.  $\text{Et}_3\text{N}$  (54 mL, 385 mmol, 5,0 equiv.) foi adicionado à mistura, em seguida a mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi diluída com DCM (500 mL) e lavada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x), água e salmoura. Após secagem sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtração e concentração *in vacuo*, o composto **54** foi obtido como um sólido em uma produção quantitativa (14,29 g).

#### Composto **55**

Em uma solução do composto **13'** (13 g, 28,9 mmol, 1,0

equiv.) em DMA (200 ml) foi adicionado AcOH (30 ml) e aldeído **54** (8,7 g, 46,8 mmol, 1,6 equiv.). A mistura de reação foi aquecida a 140 °C durante a noite com ar borbulhando através da mistura de reação. Após o término, a mr foi esfriada em rt, diluída com EtOAc e lavada com água (3x) e salmoura. 5 Após secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e concentração *in vacuo*, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (5% MeOH/95% DCM). O composto **55** foi obtido em uma produção de 45 % (8,13 g).

#### Composto **56**

Em uma solução do composto **55** (8,13 g, 13,24 mmol) em 10 MeOH (100 ml) e THF (100 ml) foi adicionado Ni de Raney sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mr foi agitada sob atmosfera de H<sub>2</sub> por 3 h. A mistura foi filtrada sobre celite e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi redissolvido em DCM, algumas impurezas permaneceram insolúveis. Após filtração, o filtrado foi 15 purificado usando-se cromatografia de coluna (5% MeOH/95% DCM). O produto foi purificado novamente por dissolução em DCM e reprecipitação por heptano. O sobrenadante foi separado e o produto foi secado sob vácuo. O composto **56** foi obtido em uma produção de 43 % (3,3 g).

#### Composto **57**

Em uma solução de AcOH (4,94 µl, 0,086 mmol, 1,0 equiv.) 20 em DCM (2 ml) foi adicionado TBTU (41,2 mg, 0,128 mmol, 1,5 equiv.) e DIEA (45 µl, 0,257 mmol, 3,0 equiv.). A mr foi agitada em rt por 10 minutos. A esta mistura foi adicionada uma solução do composto **56** (50 mg, 0,086 mmol, 1,0 equiv.) em DCM (1 ml). A mr foi agitada em rt durante a noite.

TBTU extra e ácido acético (2 equiv.) foram necessários para 25 completar a reação durante 72 horas. A mistura de reação foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> saturado e extraída com EtOAc (2x). Após lavagem com salmoura, secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e concentração *in vacuo*, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (DCM: MeOH 9:1). O composto **57** foi obtido em uma produção de 100 % (53 mg).

*2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-((R)-piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida (547)*

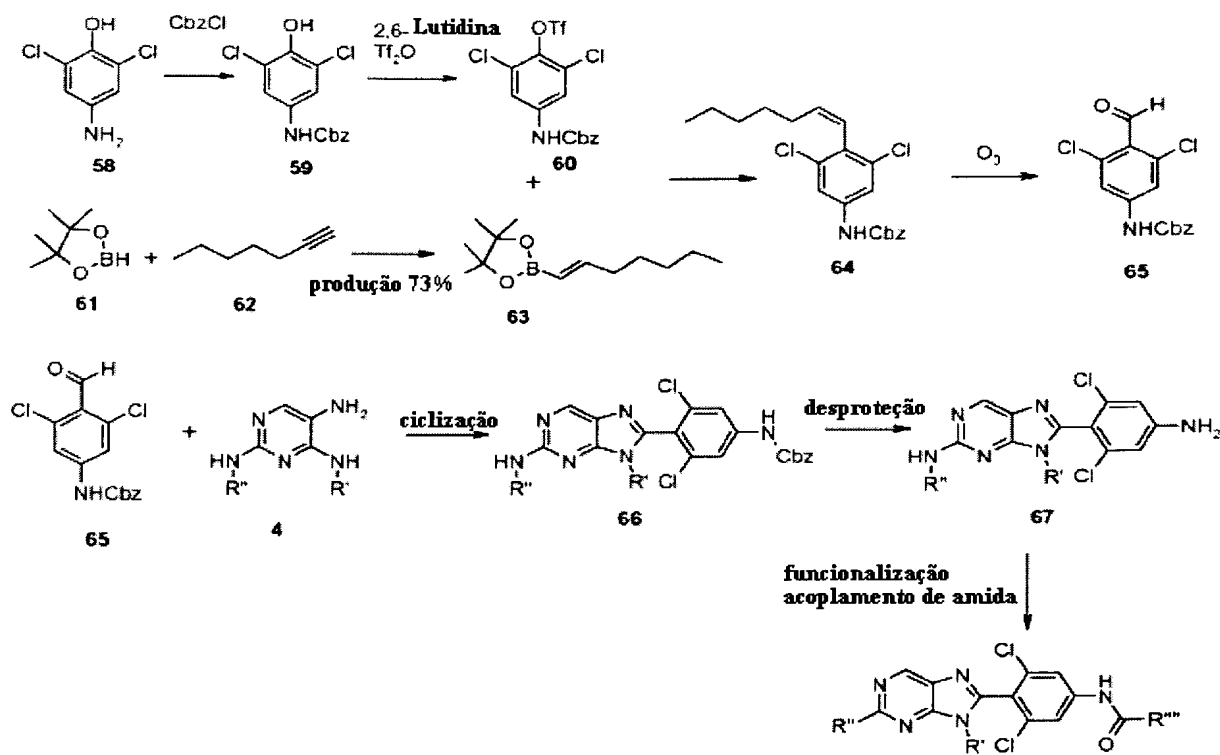
Em uma solução do Composto 57 (53 mg, 0,086 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado TFA (0,5 ml). Mr foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A reação misturada foi concentrada *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa (0 - 50% ACN com TFA). As frações do produto foram concentradas e liofilizadas, para obter-se o sal-TFA do composto **547** em uma produção de 40 % (22 mg).

sal-TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6), ppm: 10,42 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (br d, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,11 (br d, 1H), 2,94 (br d, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (br s, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,96 (m, 1H).

5. Outra possível rota sintética em relação aos compostos da invenção, em que R<sup>3</sup> é uma *orto,orto*-dicloroarila com uma amida na posição-*para*, é descrita no esquema abaixo (Esquema 17).

Após reação de fechamento de anel das purinas, o grupo-Cbz-N pode ser desprotegido pelos procedimentos bem conhecidos na arte (por exemplo, Pd/C/H<sub>2</sub>). A amina primária pode ser funcionalizada em, por exemplo, um carbamato ou amida inversa pelos procedimentos bem conhecidos na arte (por exemplo, R-NH<sub>2</sub>/TBTU/DIEA/DCM).

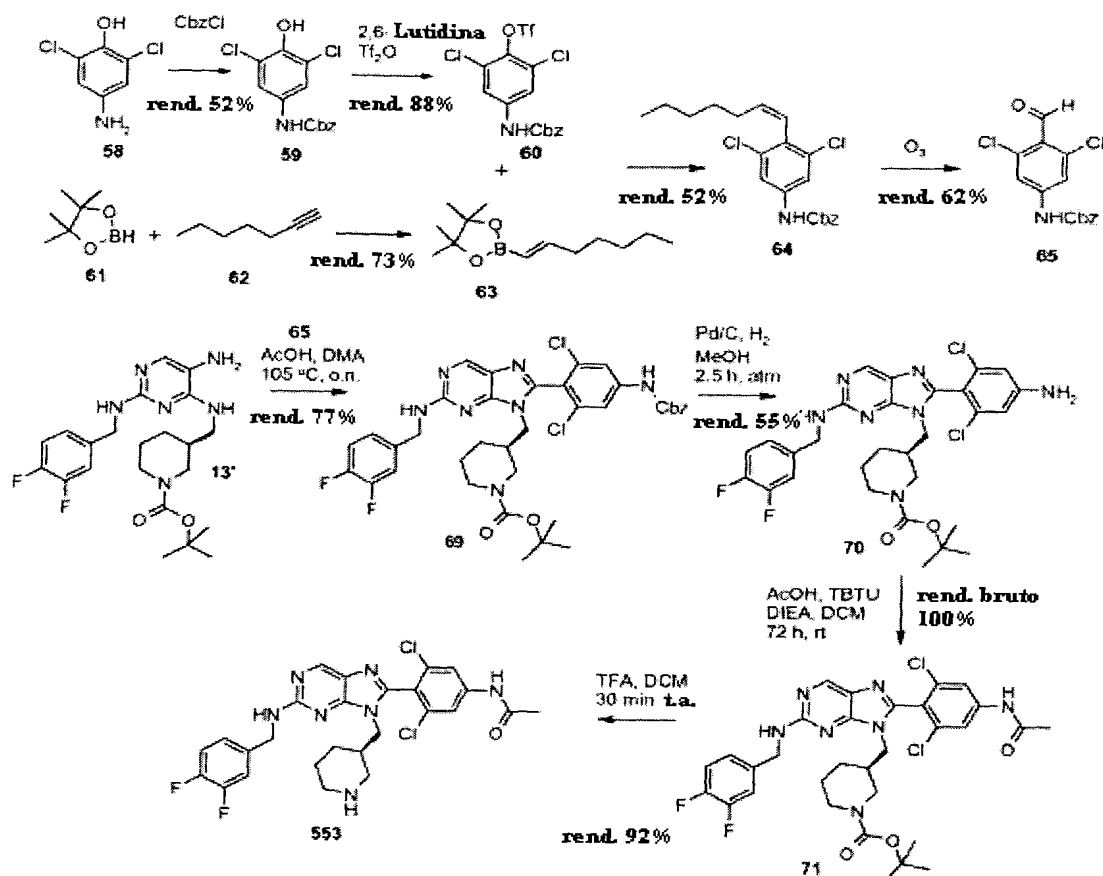
### Esquema 17.



O seguinte é um procedimento exemplar para a preparação de um composto da invenção.

Síntese de 2,2,2- trifluoroacetato de benzil-3,5-dicloro-4-formilfenilcarbamato (65) e (R)-N-3,5-dicloro-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenil)acetamida (553)

Um possível processo para a síntese do composto **553** (Esquema 18) é detalhado na seguinte descrição. O composto **13'** é preparado de acordo com as sínteses descritas acima (Esquema 3 e procedimentos correspondentes).



### Composto **59**

Em uma solução do composto **58** (86,7 g, 0,49 mol, 1,0 equiv.) em THF (2 L) a 0 °C, foi adicionado CbzCl (70 ml, 0,49 mol, 1,0 equiv.) em gotas e agitado mecanicamente. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, agitada com EtOAc/heptano e filtrada novamente. O líquido mãe foi agitado com 200 mL de trietilamina por 3 h. O sólido filtrado foi também adicionado à mistura e ela foi agitada durante a noite. A mistura foi concentrada,  $\text{NaHCO}_3$  saturado foi adicionado, extração com EtOAc e concentração *in vacuo*. Para perder o subproduto (bis-CBz) dissubstituído a mistura foi redissolvida em THF e NaOH 4 N (200 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a 50 °C durante a noite e esfriada em rt. A mistura foi acidificada em pH = 3 e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com  $\text{NaHCO}_3$  saturado e salmoura, e secadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após filtração e concentração *in vacuo*, o sólido foi dissolvido em DCM e precipitado com heptano para propiciar o aminofenol

protegido por CBz **59** em 52 % de produção (80 g).

#### Composto **60**

Em uma solução do Composto **59** (80 g, 256 mmol, 1,0 equiv.) em DCM (1 L), foi adicionado 2,6-lutidina (60,5 g, 564 mmol, 2,2 equiv.). A  
5 mistura foi esfriada a -78°C. Anidrido trifílico (86,8 g, 307 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado em gotas, enquanto mantinha-se a temperatura abaixo de -75 °C. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após o término, a mistura de reação foi diluída com TBME e lavada com água (3x), salmoura, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada *in vacuo*.

10 O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (heptano:EtOAc 9:1), para produzir 88 % (91,5 g) do composto **60**.

#### Composto **63**

Uma mistura de 1-heptina **62** (75 g, 777 mmol, 2,0 equiv.) e pinacolborano **61** (49,7 g, 388 mmol, 1,0 equiv.) foi agitada durante a noite a  
15 70 °C. Mr foi concentrada *in vacuo* (evaporação de 1-heptina e pinacolborano não reagidos) para produzir o composto **63** em produção de 43 %. Os compostos **61** e **62** foram agitados novamente por dois dias a 80 °C. Após concentração *in vacuo* o composto **63** foi obtido. Combinando-se ambas bateladas forneceu uma produção total de 73 % (63,6 g).

#### 20 Composto **64**

O composto **60** (54 g, 122 mmol, 1,0 equiv.) e o composto **63** (30 g, 134 mmol, 1,1 equiv.) foram dissolvidos em DME. Uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 g, 366 mmol, 3,0 equiv.) em água (70 ml) foi adicionada e a  
mistura foi desgasificada (3x) e colocada sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,6  
25 g, 2,5 mmol, 0,02 equiv.) foi adicionado. A reação foi agitada por 72 h a 70 °C. Após o término, a mistura foi filtrada sobre Celite e lavada com água e EtOAc. O filtrado foi extraído com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas *in vacuo*. Após purificação por cromatografia de coluna

(heptano:EtOAc 9:1) o composto **64** foi obtido em produção de 52 % (25 g).

*Benzil- 3, 5-dicloro-4-formilfenilcarbamato (65)*

Uma solução do composto **64** (9,4 g, 24 mmol) em DCM (200 ml) a -78 °C foi borbulhada através com ozônio até uma cor azul aparecer. Esta cor manteve-se por 5 minutos. A mistura de reação foi inundada com nitrogênio por aproximadamente 20 minutos. DMS (7,4 g, 120 mmol, 5,0 equiv.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite em rt.

Água foi adicionada e a camada orgânica foi extraída com água (3x). As camadas de água foram coletadas e extraídas com EtOAc/THF (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas *in vacuo*.

O produto foi cristalizado por EtOAc/heptano. Após filtração e secagem, o composto **65** foi obtido em produção de 62 % (4,8 g).

*Composto 69*

Em uma solução do composto **13'** (1,70 g, 3,8 mmol) em DMA (20 ml) foi adicionado o composto **65** (2,46 g, 7,60 mmol, 2,0 equiv.) e AcOH (3,26 ml, 57,0 mmol, 15 equiv.). A mistura de reação foi agitada durante a noite a 105 °C em um frasco aberto. Após o término, a mistura de reação foi esfriada à temperatura ambiente e extraída com EtOAc (2x). Após lavagem com água (2x) e salmoura, o produto bruto foi secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (100 % heptano a 100 % EtOAc). As frações do produto foram concentradas *in vacuo*, para obter-se o composto **69** em produção de 77 % (2,20 g).

*Composto 70*

O composto **69** (2,09 g, 2,78 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvido em metanol (100 ml). Pd/C (0,164 g, 0,139 mmol, 0,05 equiv.) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada sob fluxo de H<sub>2</sub> por 4,5 h. Pd/C foi filtrado sobre Celite, Celite foi lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado *in*

*vacuo*. Após purificação por cromatografia de coluna (heptano:EtOAc 4:1 a EtOAc puro) o composto **70** foi obtido em produção de 55 % (958 mg).

### Composto **71**

Em uma solução de ácido acético (5,09 µl, 0,089 mmol, 1,1 equiv.) em DCM (2 ml), foi adicionado DIEA (56,3 µl, 0,323 mmol, 4,0 equiv.) e TBTU (36,3 mg, 0,113 mmol, 1,4 equiv.). A mr foi agitada em rt por 10 min. Uma solução do composto xxx em DCM (1 ml) foi adicionada a esta mistura. A mistura de reação foi agitada em rt por 4h. Ácido acético extra, TBTU, DIEA e algumas gotas de DMF foram adicionados. A mr foi agitada à temperatura ambiente por 72 horas. Após o término, água foi adicionada à mistura de reação. A mr foi extraída com DCM, lavada com salmoura e concentrada *in vacuo*, para obter-se o composto **71**.

*2,2,2-trifluoroacetato de (R)-N-(3,5-dicloro-4-(2-(3,4-difluorobenzilamino)-9-(piperidin-3-ilmetil)-9H-purin-8-il)fenil) acetamida (553)*

Em uma solução do composto xxx em DCM (1 ml), foi adicionado TFA (0,2 ml). A mistura de reação foi agitada em rt por 30 minutos. Após concentração *in vacuo*, o produto bruto foi purificado por HPLC-preparativa (0-70 % ACN, com TFA). As frações do produto foram concentradas *in vacuo*, liofilização em ACN/H<sub>2</sub>O obteve o composto **553** como o sal-TFA em produção de 92 % (50 mg).

Sal-TFA: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>), ppm: 10,60 (s, 1H), 8,62 (br d, 1H), 8,27 (br d, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,15 (br d, 1H), 3,08 (br d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,63 (br d, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,01 (m, 1H).

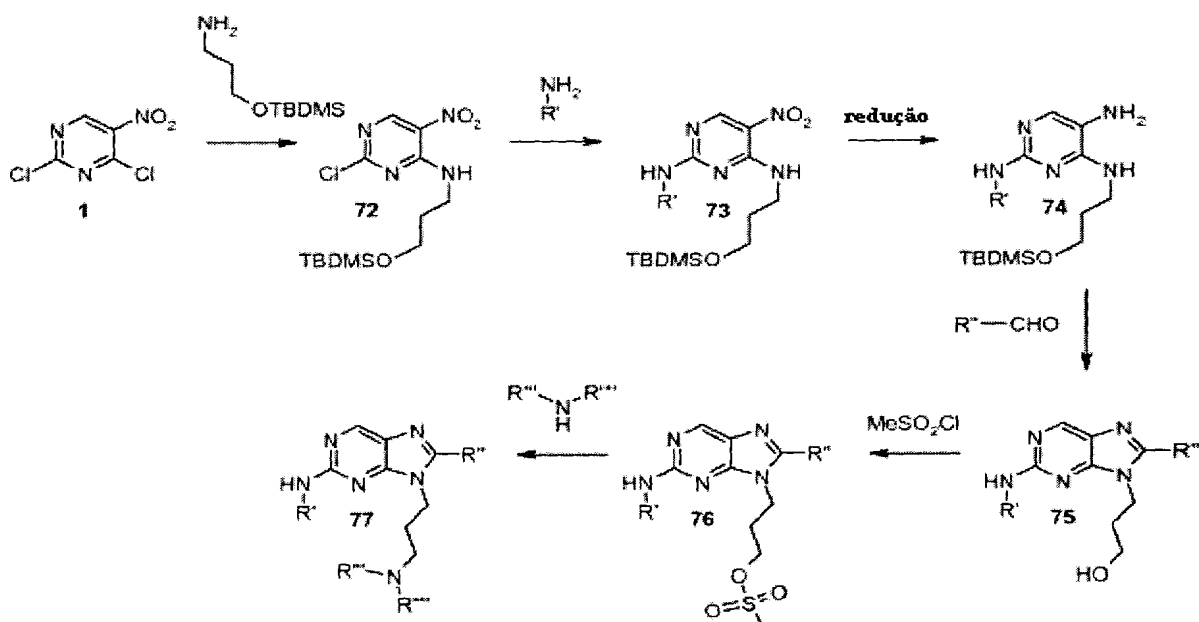
6. Outra possível via para a preparação de análogos de purina da invenção, em que R<sub>2</sub> é uma amina linear substituída (3C-5C) é mostrado no Esquema 19.

O cloreto mais reativo da posição-2 da pirimidina **1** é primeiro

deslocado por TBDMSO(C3- C5)NH<sub>2</sub> para produzir o composto **72**. O cloreto da posição-4 é então substituído por NH<sub>2</sub>-R'. A redução do grupo nitro em **73** a uma amina (**74**) utilizando-se reagentes bem conhecidos na arte (por exemplo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O/dioxano, Pd(C)/H<sub>2</sub>/MeOH), seguido por

5 ciclização com um aril aldeído, fornece purina **75** desprotegida por TBDMS. A conversão a mesilato **76** e subsequente reação com aminas secundárias pode resultar em purinas **77**.

Esquema 19.



### Ensaio I PKC-teta IMAP

A atividade dos compostos descritos na presente invenção pode ser determinada pelo seguinte procedimento. Este procedimento descreve um ensaio de cinase que mede a fosforilação de um peptídeo fluorescentemente rotulado por PKC $\theta$  ativo recombinante humano de comprimento total, via polarização fluorescente, empregando-se reagentes

15 IMAP comercialmente disponíveis.

O PKC $\theta$  usado é feito de DNAC humano, de comprimento total (número de acesso LO1087) com uma sequência His-6 codificada no término-C. PKC $\theta$  é expresso empregando-se o sistema de expressão

baculovírus. A proteína é purificada com cromatografia de afinidade de Ni-NTA, produzindo uma proteína com 91 % de pureza.

O substrato para este ensaio é um peptídeo fluorescentemente rotulado, tendo a sequência LHQRRGSIKQAKVHHVK (FITC)-NH<sub>2</sub>. A  
5 solução estoque do peptídeo é 2mM em água.

Os reagentes IMAP vem do Kit de Massa do Ensaio IMAP, produto#R8063 ou #R8125 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Os materiais do kit incluem um Tampão de Ligação IMAP 5X e o Reagente de Ligação IMAP. A solução de ligação é preparada como uma diluição 1:400  
10 do Reagente de Ligação IMAP no tampão de Ligação IMAP 1X.

O substrato/tampão ATP para este ensaio consiste de 20 mM HEPES, pH 7,4 com 5 mM de MgCl<sub>2</sub> e 0,01 % de Tween-20. adicionalmente, o tampão contém 100 nM de substrato, 20 µM ATP e 2 mM DTT, que são adicionados frescos logo antes do uso. O tampão de cinase contendo o PKCθ  
15 consiste de 20mM HEPES, pH 7,4 com 0,01 % Tween-20. Este tampão também contém 2 ng/µL de PKCθ e 2 mM DTT, que são adicionados frescos logo antes do uso.

As placas usadas são Corning 3710 (Corning Incorporated, Corning NY). Estas são não-tratadas com poliestireno negro, com 384 poços  
20 de fundos chatos. As diluições em série são realizadas em placas de 96 poços de fundo-V Nunc.

O procedimento do ensaio inicia a preparação de soluções estoque de compostos a 10 mM em 100 % de DMSO. As soluções estoque e o composto de controle são serialmente diluídos 1:3,16, em um total de 11  
25 vezes em DMSO (37 µL de composto em 80 µL de DMSO). Após a diluição em série ter sido completada, uma outra diluição é realizada tomando-se 4 µL de composto e adicionando-se a substrato de 196 µL/Tampão ATP. Em seguida, 10 µL de alíquotas dos compostos são transferidas para a placa Costar 3710. A reação de cinase é iniciada pela adição de 10 µL de PKCθ.

Esta reação é permitida incubar por 1 hora à temperatura ambiente. A reação é então extinta pela adição de 60  $\mu$ L de Solução de Ligação. A placa é incubada por uns 30 minutos adicionais à temperatura ambiente. O ensaio é medido usando-se um Acquest™ Ultra-HTS Assay Detection System (Molecular  
5 Devices) no modo de polarização de fluorescência, usando-se 485 nm de excitação e 530 nm de emissão.

#### Ensaio II PKC-teta IMAP

A atividade dos compostos da presente invenção é determinada pelo seguinte procedimento. Este procedimento descreve um  
10 ensaio de cinase que mede a fosforilação de um peptídeo fluorescentemente rotulado por PKC $\theta$  ativo recombinante humano, de comprimento total, via polarização fluorescente, empregando-se reagentes IMAP comercialmente disponíveis.

O PKC $\theta$  usado é feito de DNAc humano de comprimento total  
15 (número de acesso LO1087) com uma sequência His-6 codificada no término-C. PKC $\theta$  é expresso empregando-se o sistema de expressão baculovírus. A proteína é purificada com cromatografia de afinidade de Ni-NTA, produzindo uma proteína com ~70 % de pureza.

O substrato para este ensaio é um peptídeo fluorescentemente  
20 rotulado, tendo a sequência LHQRRGSIKQAKVHHVK (FITC)-NH<sub>2</sub>. A solução estoque do peptídeo é 0,06M em água MilliQ.

Os reagentes IMAP originam-se do kit de tampão IMAP com Sistema de Ligação Progressivo, produto#R8127 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). A Solução de Ligação é preparada como uma diluição 1:400  
25 do Reagente de Ligação Progressivo IMAP no Tampão de Ligação 1X tampão A IMAP.

O tampão de reação cinase para este ensaio consiste de 10 mM de Tris-HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01 % Tween-20, 0,05 % NaN<sub>3</sub>, pH 7,2, e 1mM DTT (recentemente adicionado antes do uso).

As placas usadas são Black 384-F Optiplates (produto #6007279, Packard).

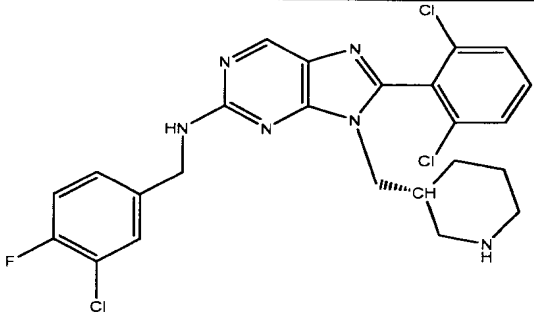
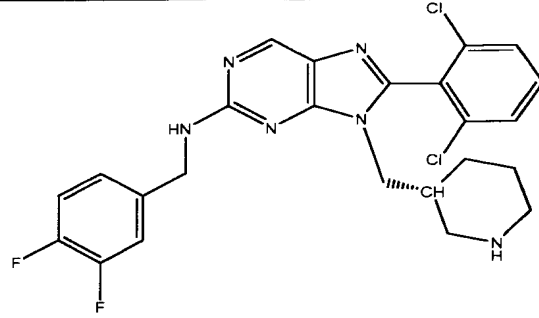
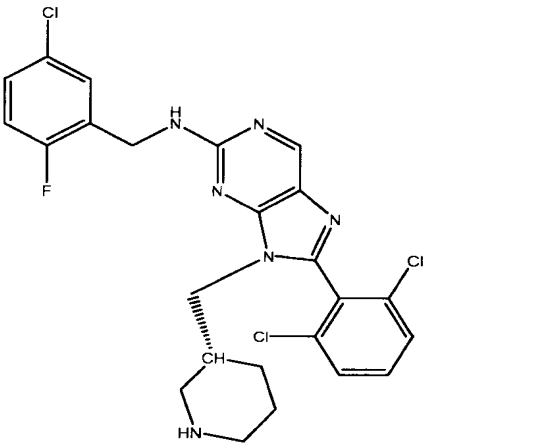
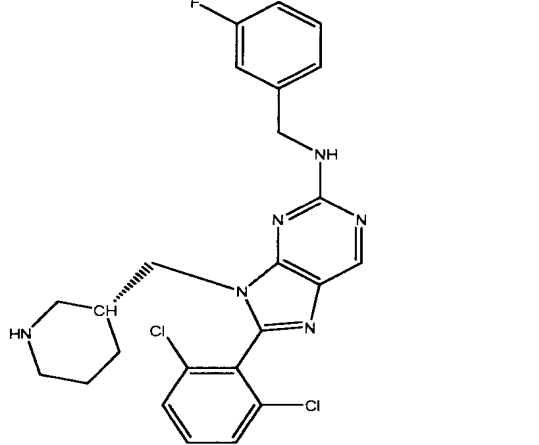
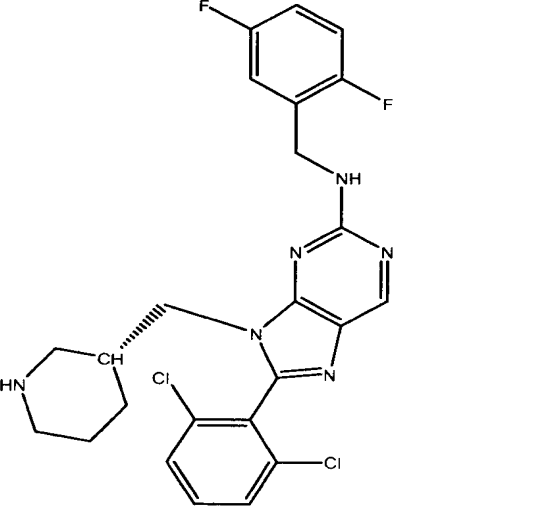
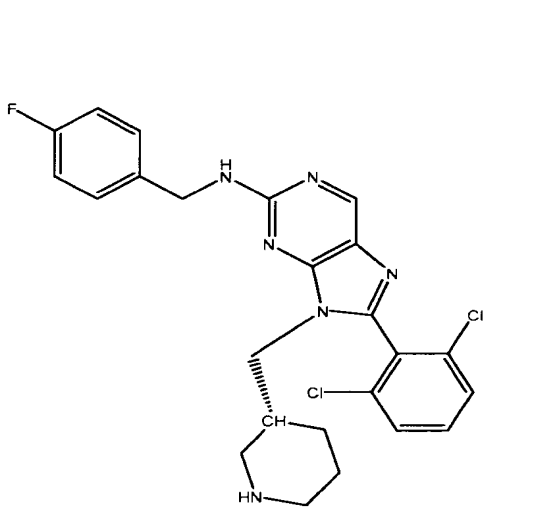
O procedimento do ensaio começa com a preparação de diluições em série dos compostos estocados em 100 % de DMSO. Os compostos são 10 vezes serialmente diluídos 1:3,16, resultando em uma faixa de concentração de composto final de 10  $\mu$ M a 0,316 nM. Todas as soluções de reagentes são preparadas em tampão de reação cinase.

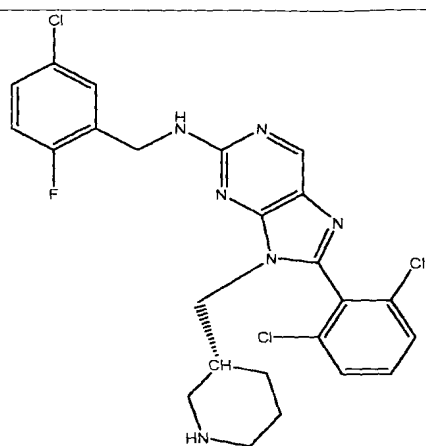
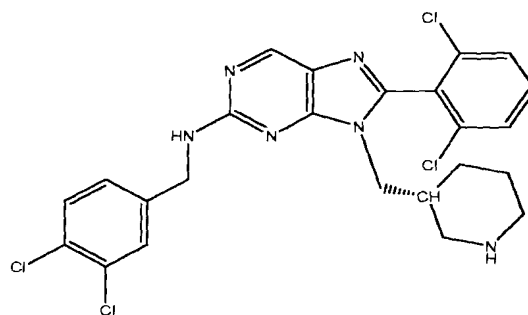
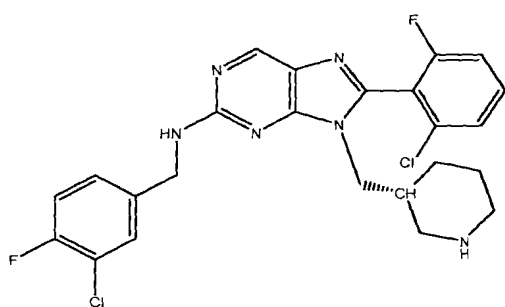
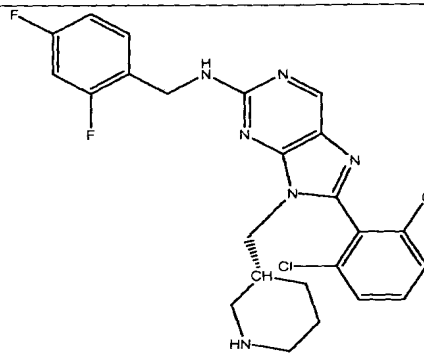
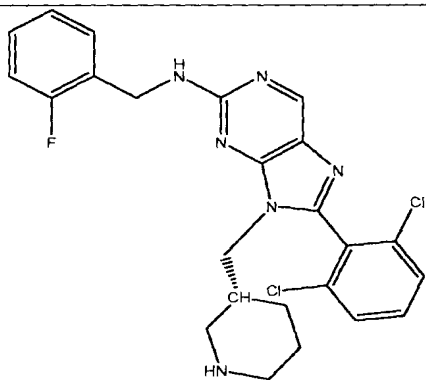
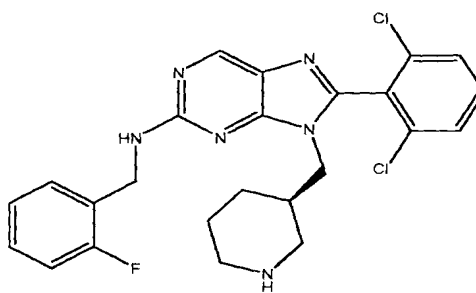
A 5  $\mu$ l de solução de composto (4 % DMSO), 5  $\mu$ l de uma solução de ATP de 40  $\mu$ M é adicionado ao poço. Subsequentemente, 5  $\mu$ l de uma solução de 200 nm de substrato é adicionada. A reação de cinase é iniciada pela adição de 5  $\mu$ l de solução de PKC $\theta$  de 40 ng/ml. Esta reação é permitida incubar por 1 h à temperatura ambiente. A reação foi parada pela adição de 40  $\mu$ l de Solução de Ligação Progressiva IMAP. A placa é incubada por uns 60 minutos adicionais à temperatura ambiente no escuro. A Polarização de fluorescência é medida empregando-se uma leitora Envision Multilabel (Perkin Elmer) no modo de polarização de fluorescência, empregando-se 485 nm de excitação e 530 nm de emissão.

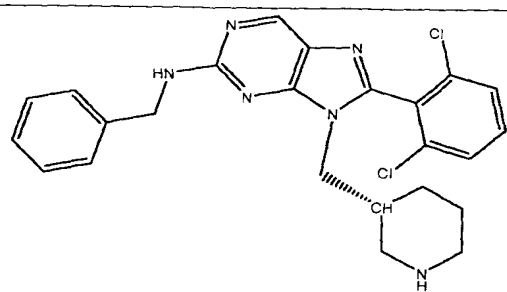
A Tabela 1 ilustra diferentes exemplos dos compostos da invenção. Estes compostos são sintetizados usando-se um dos procedimentos adequados descritos acima. O peso molecular dos compostos é confirmado por espectroscopia de massa (m/z). Os compostos da Tabela 1 são testados empregando-se um dos ensaios PKC $\theta$  IMAP acima descritos. Entradas nas séries 100, 200, 300 e 400 são testadas usando-se o ensaio I PKC-teta IMAP e as entradas 500, 600 e 700 são testadas usando-se o ensaio II PKC-teta IMAP.

Todos os compostos da Tabela I abaixo exibem valores de IC<sub>50</sub> do ensaio PKC $\theta$  IMAP menores do que 10  $\mu$ M. Entradas nas séries 100 e 500 exibem valores de IC<sub>50</sub> menores do que 100 nM; entradas nas séries 200, 300 e 600 exibem valores de IC<sub>50</sub> menores do que 1  $\mu$ M; e as entradas nas séries 400 e 700 exibem valores de IC<sub>50</sub> menores do que 10  $\mu$ M.

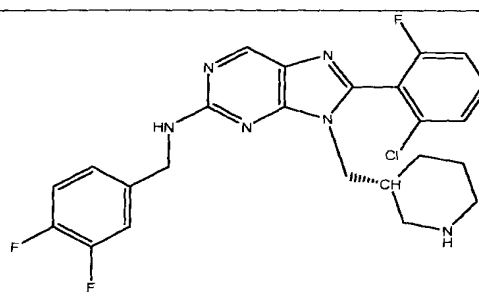
Tabela 1

|                                                                                                       |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>100</b></p>   |  <p><b>101</b></p>   |
|  <p><b>102</b></p>  |  <p><b>103</b></p>  |
|  <p><b>104</b></p> |  <p><b>105</b></p> |

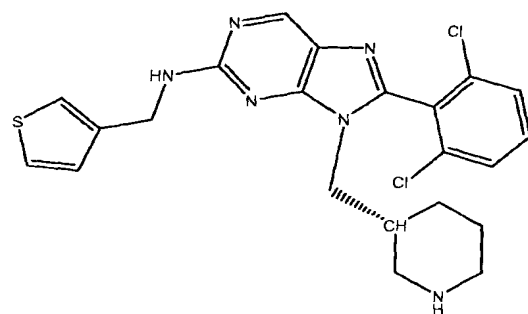
**106****107****108****109****110****111**



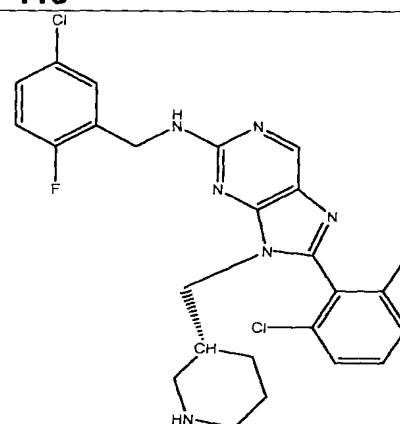
112



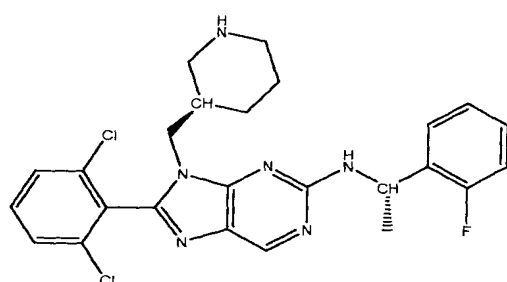
113



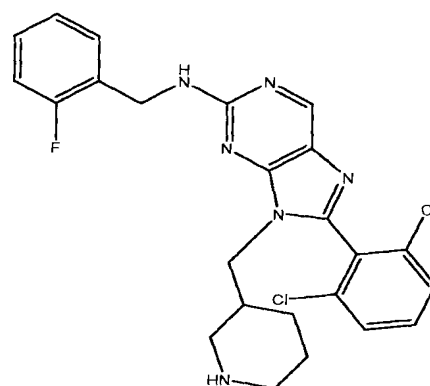
114



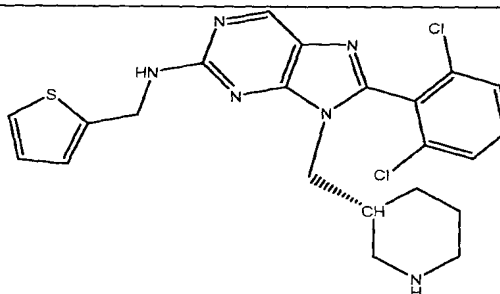
115

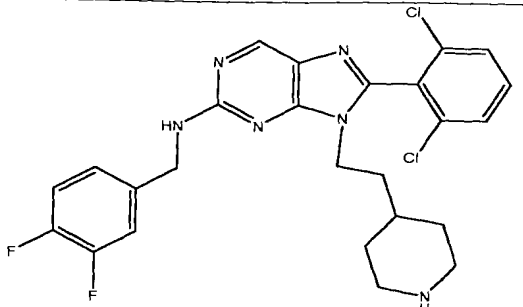
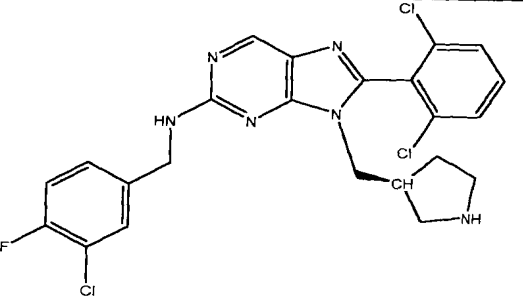
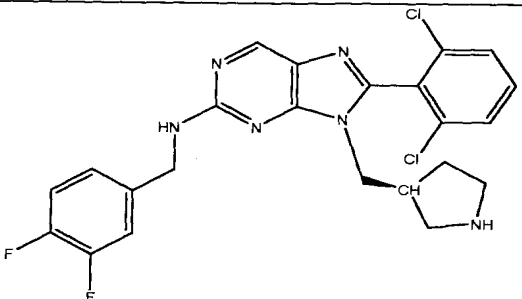
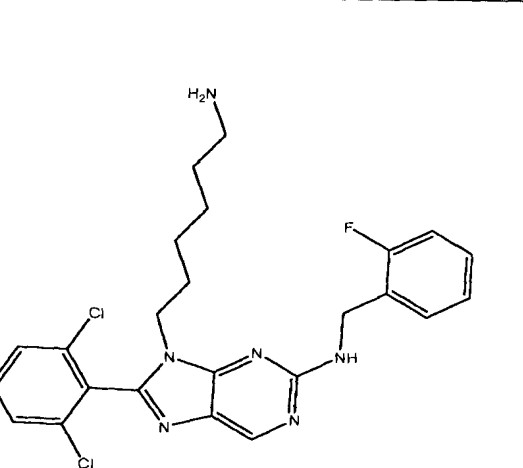
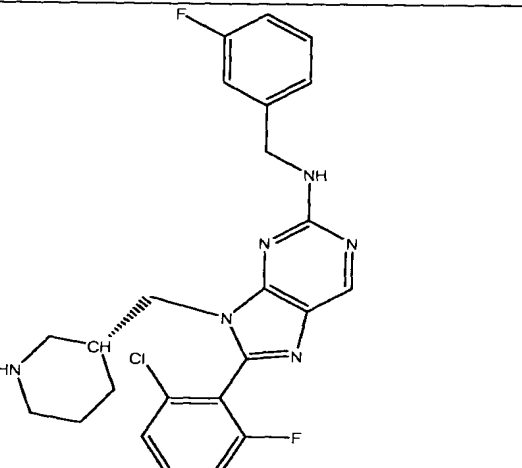


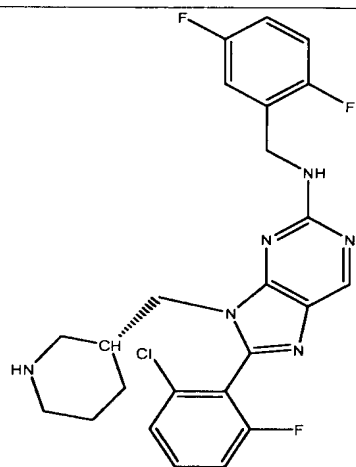
116



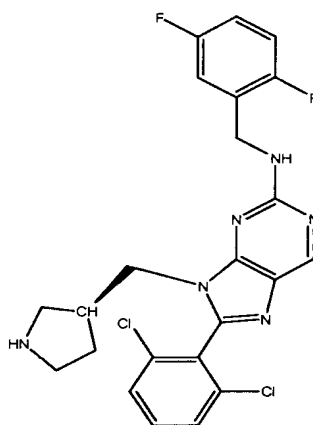
117



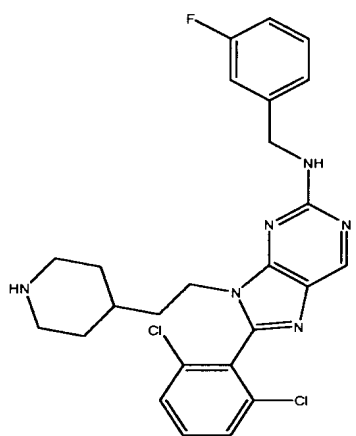
|                                                                                                      |                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>118</b></p>  | <p><b>119</b></p>                                                                                     |
|  <p><b>120</b></p>  |  <p><b>121</b></p>  |
|  <p><b>122</b></p> |  <p><b>123</b></p> |



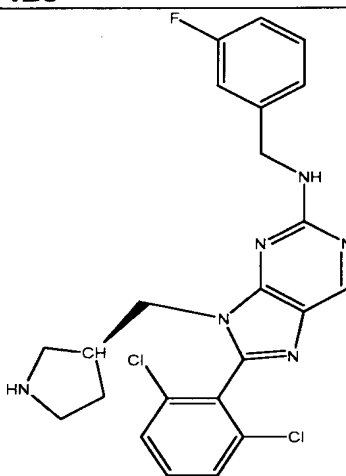
124



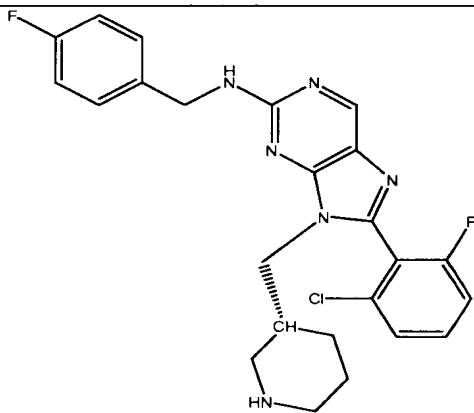
125



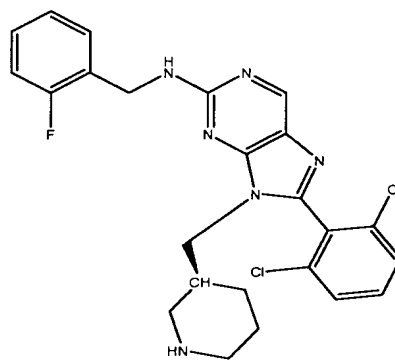
126



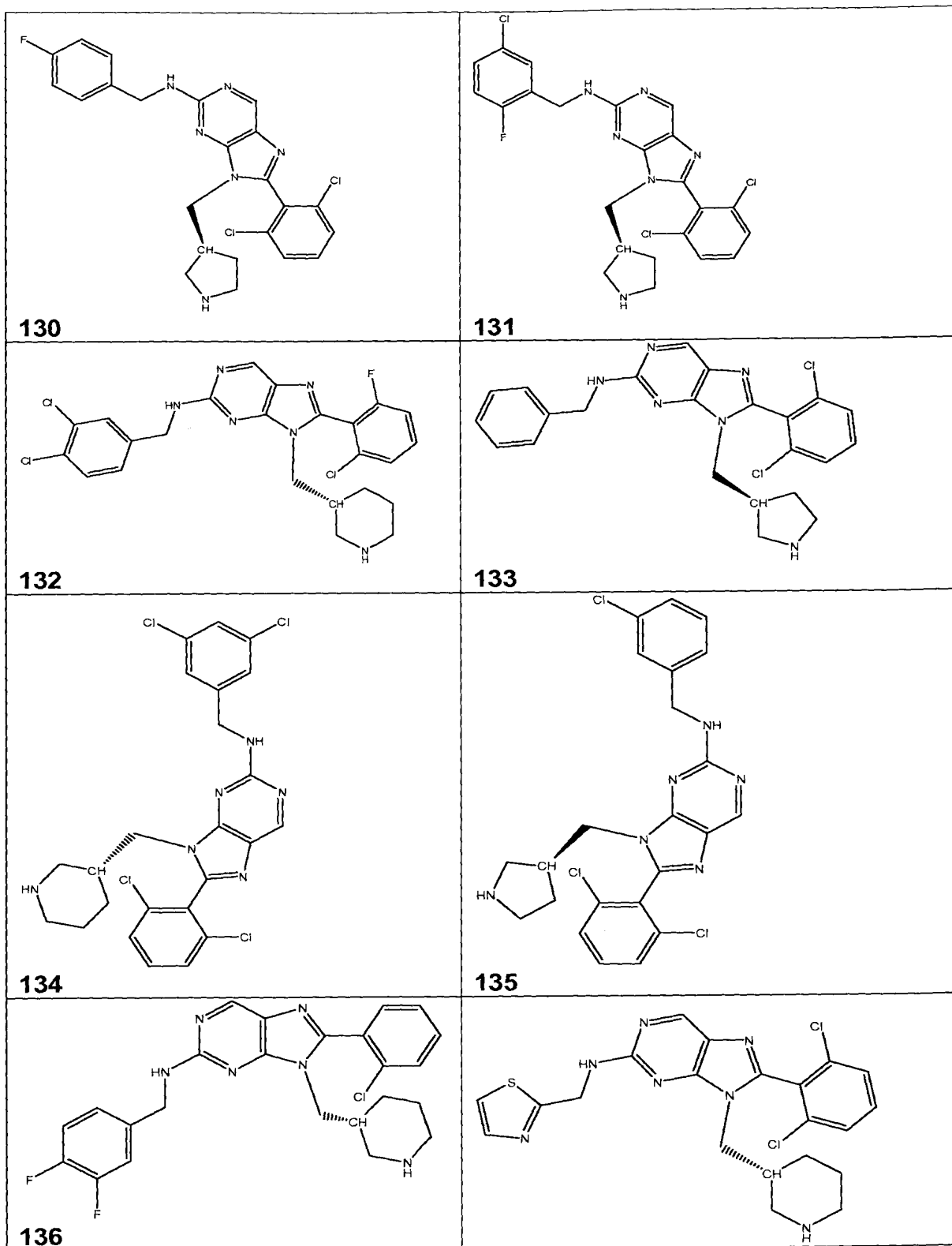
127

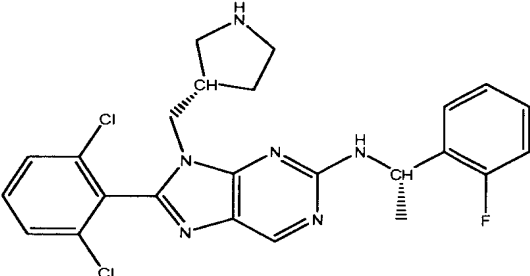
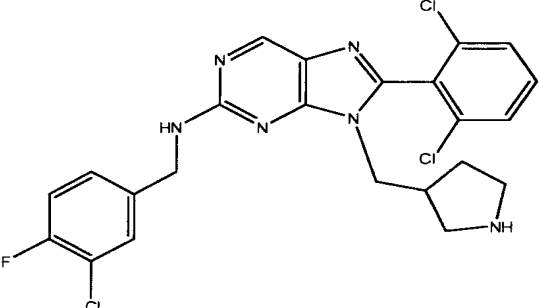
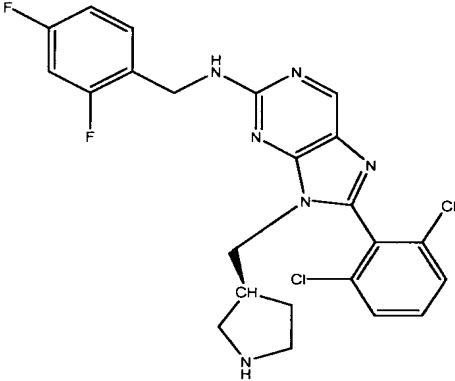
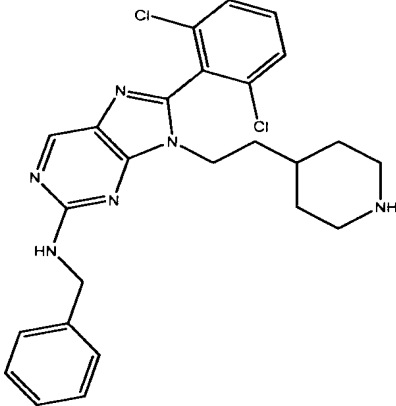
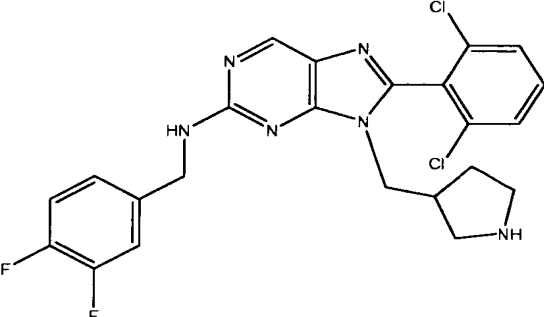
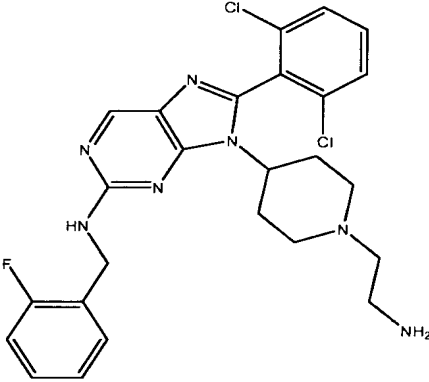


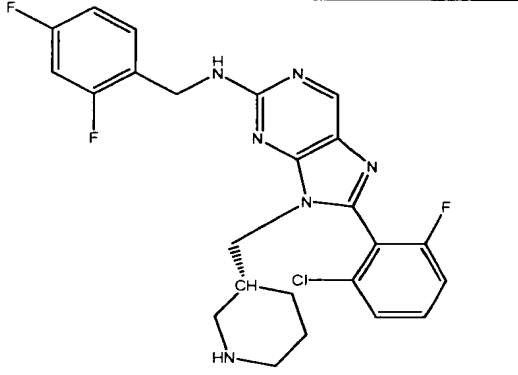
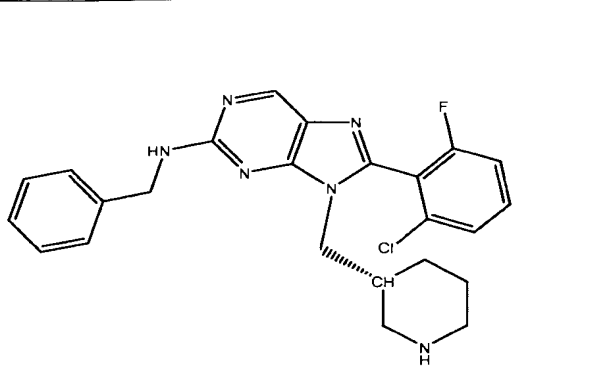
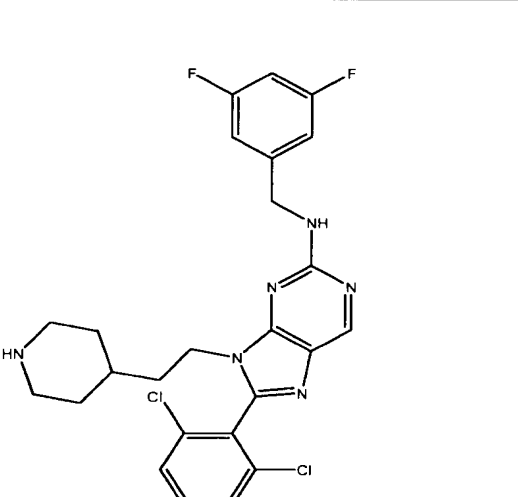
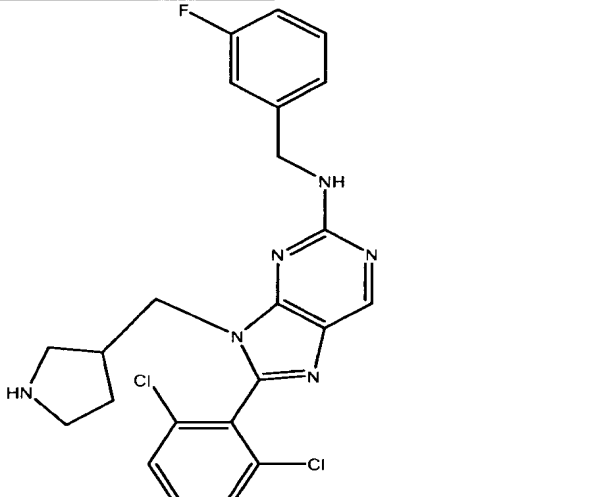
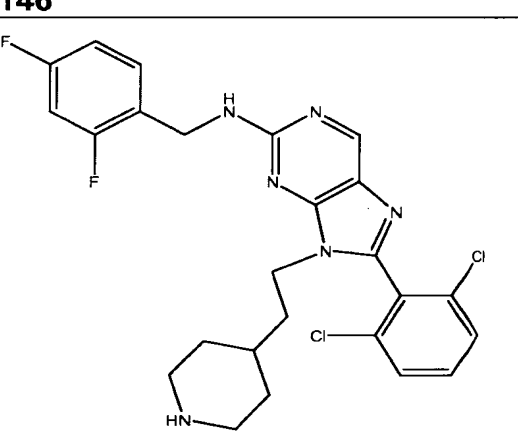
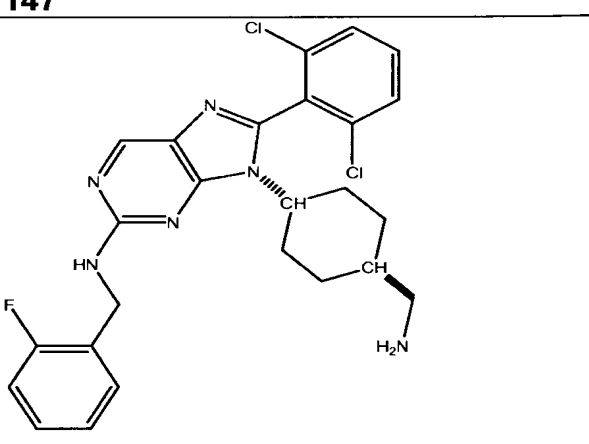
128

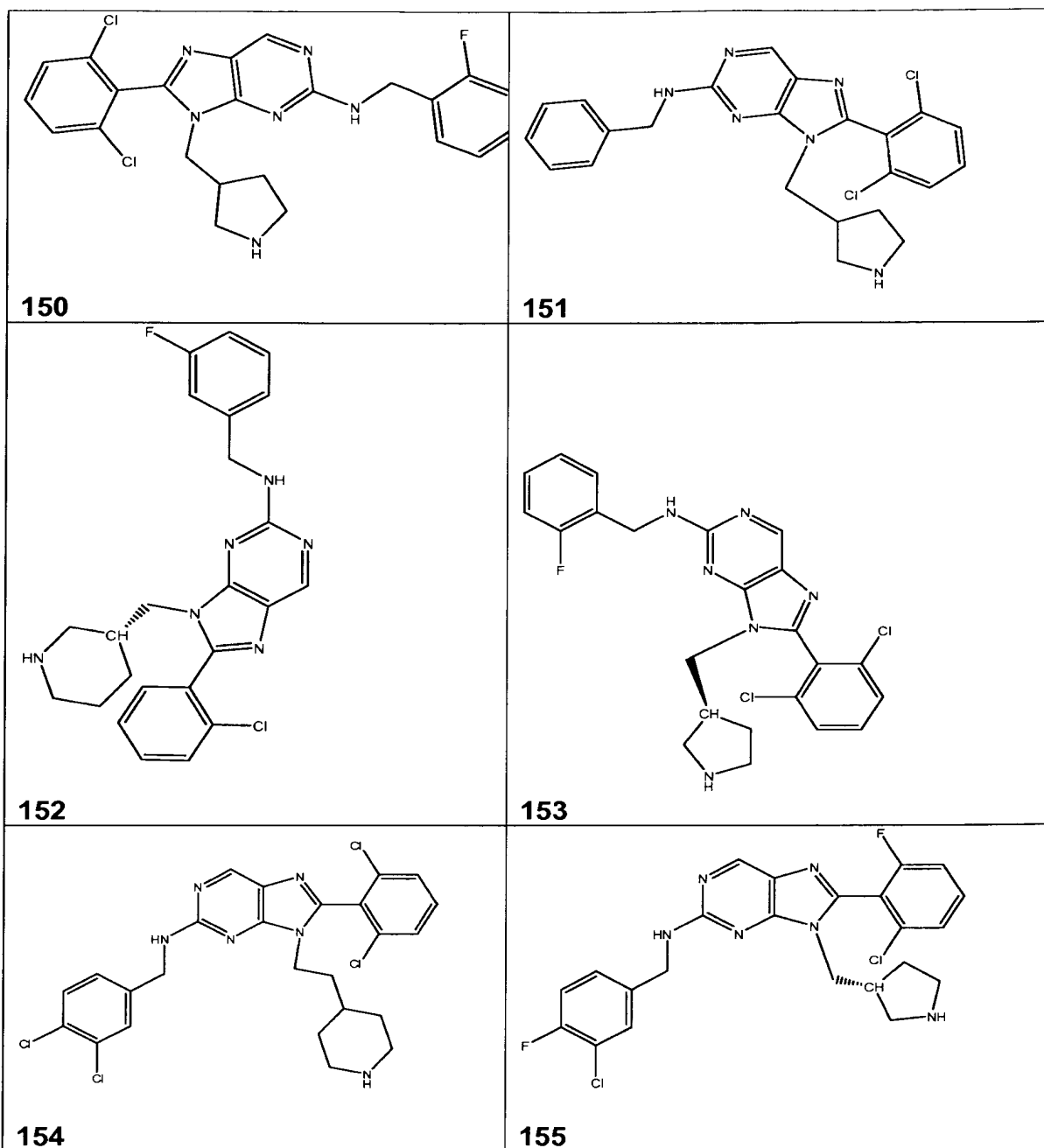


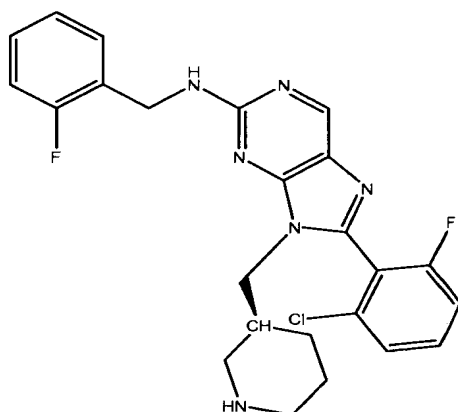
129



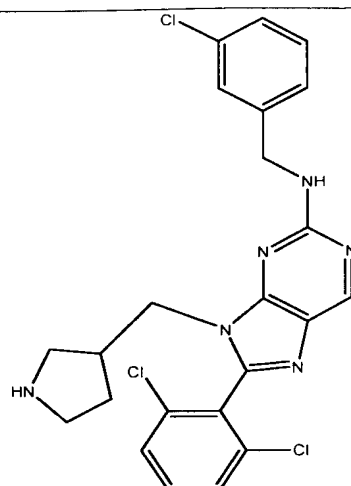
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | 137                                                                                             |
|  <p>138</p>   |  <p>139</p>   |
|  <p>140</p>  |  <p>141</p>  |
|  <p>142</p> |  <p>143</p> |

|                                                                                                       |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>144</b></p>   |  <p><b>145</b></p>   |
|  <p><b>146</b></p>  |  <p><b>147</b></p>  |
|  <p><b>148</b></p> |  <p><b>149</b></p> |

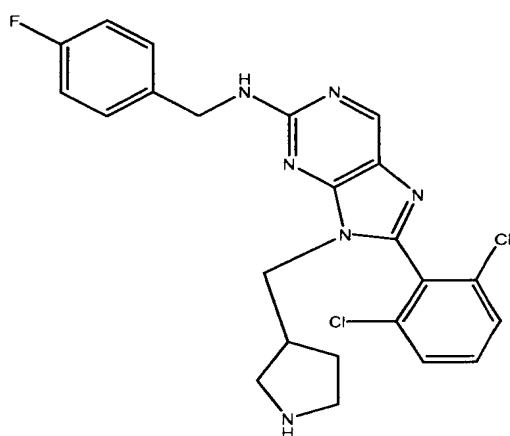




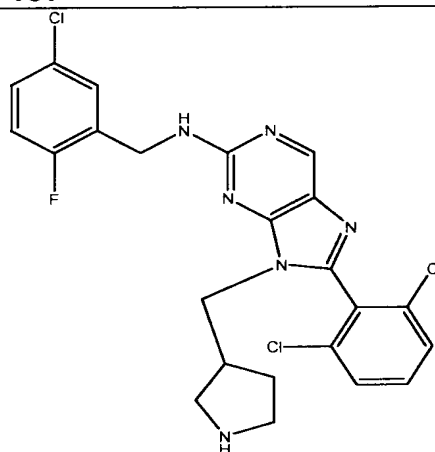
156



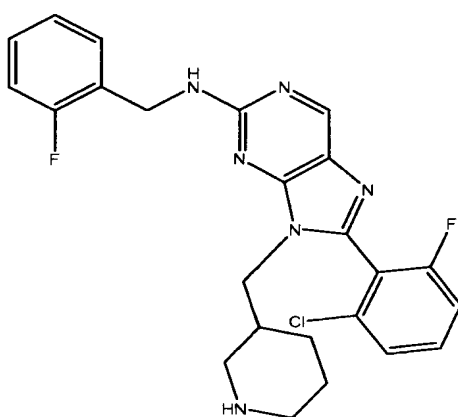
157



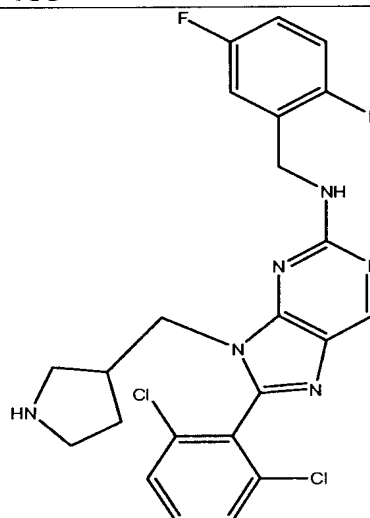
158

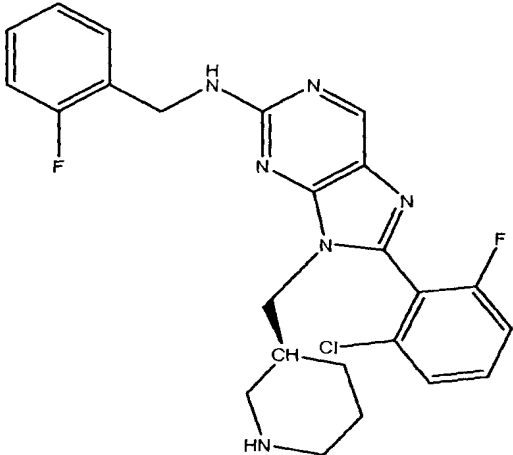
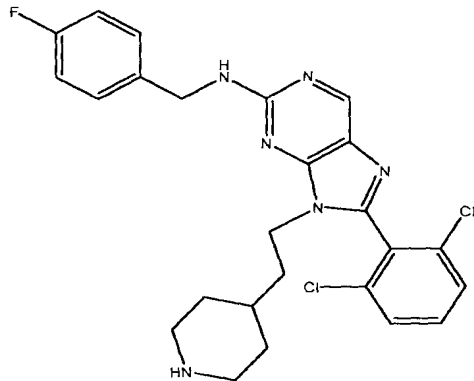
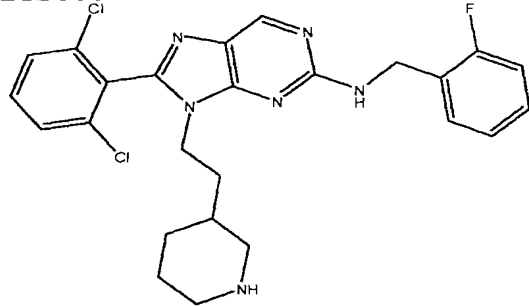
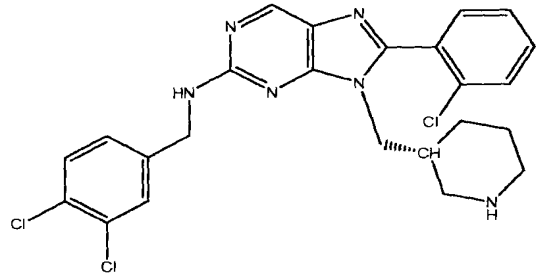


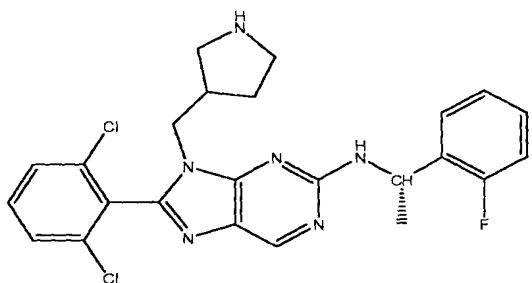
159



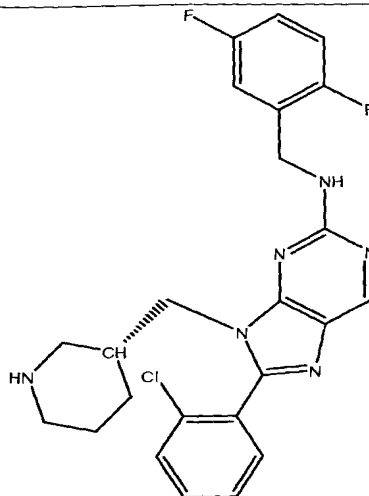
160



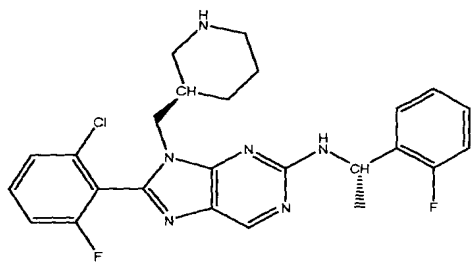
|                                                                                    |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    | <b>161</b>                                                                          |
|   |   |
| <b>162</b>                                                                         | <b>163</b>                                                                          |
|  |  |
| <b>164</b>                                                                         | <b>165</b>                                                                          |



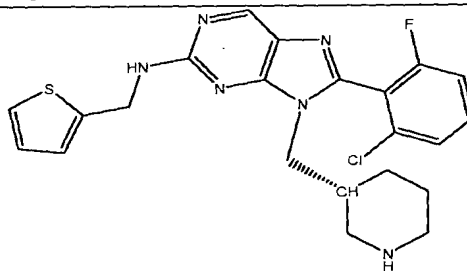
166



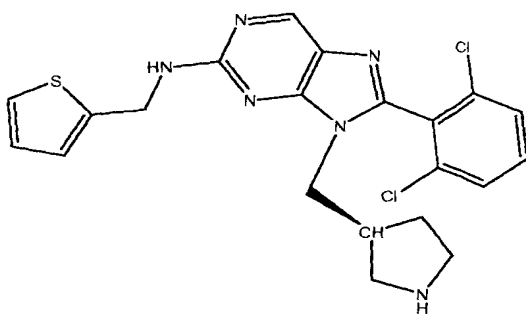
167



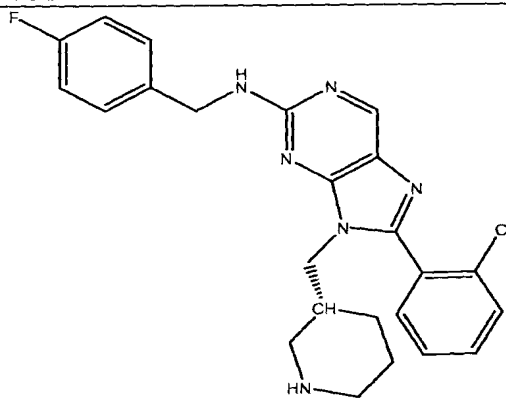
168



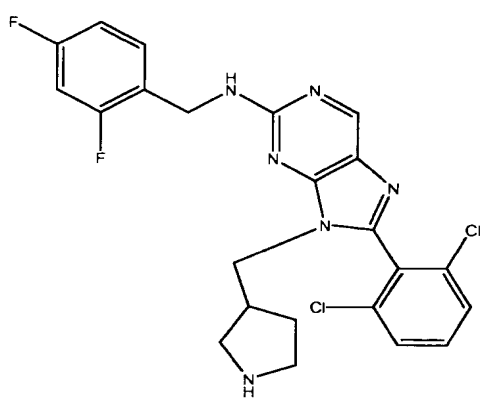
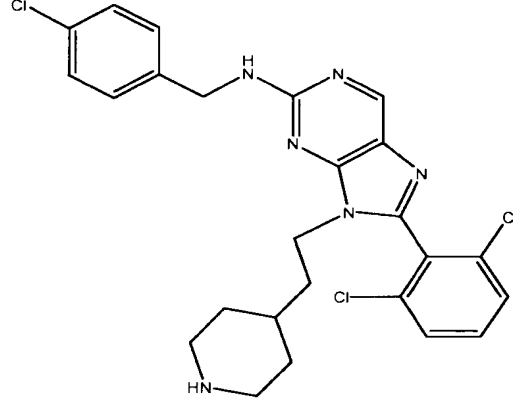
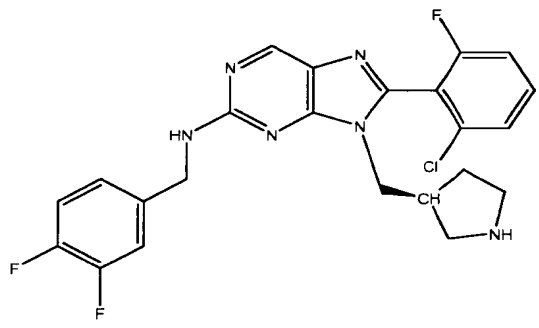
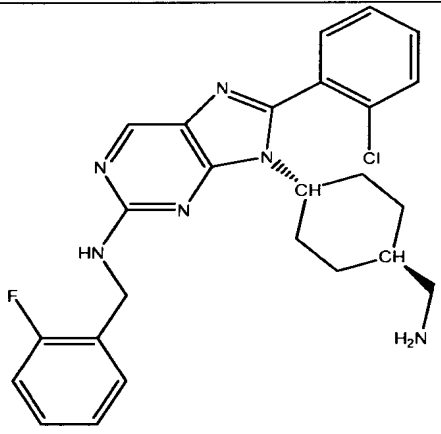
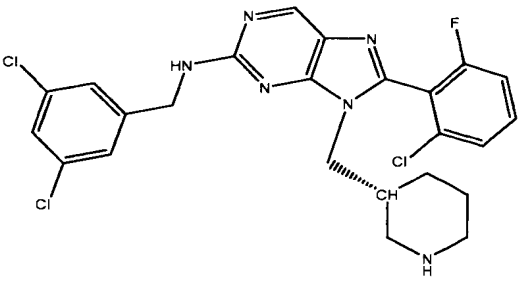
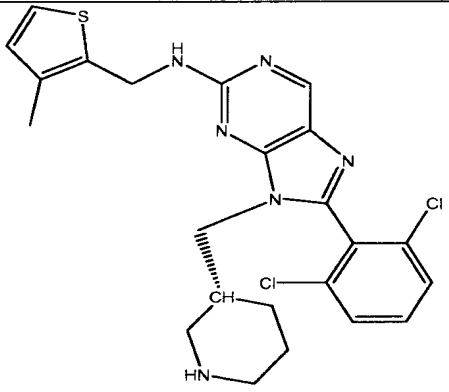
169

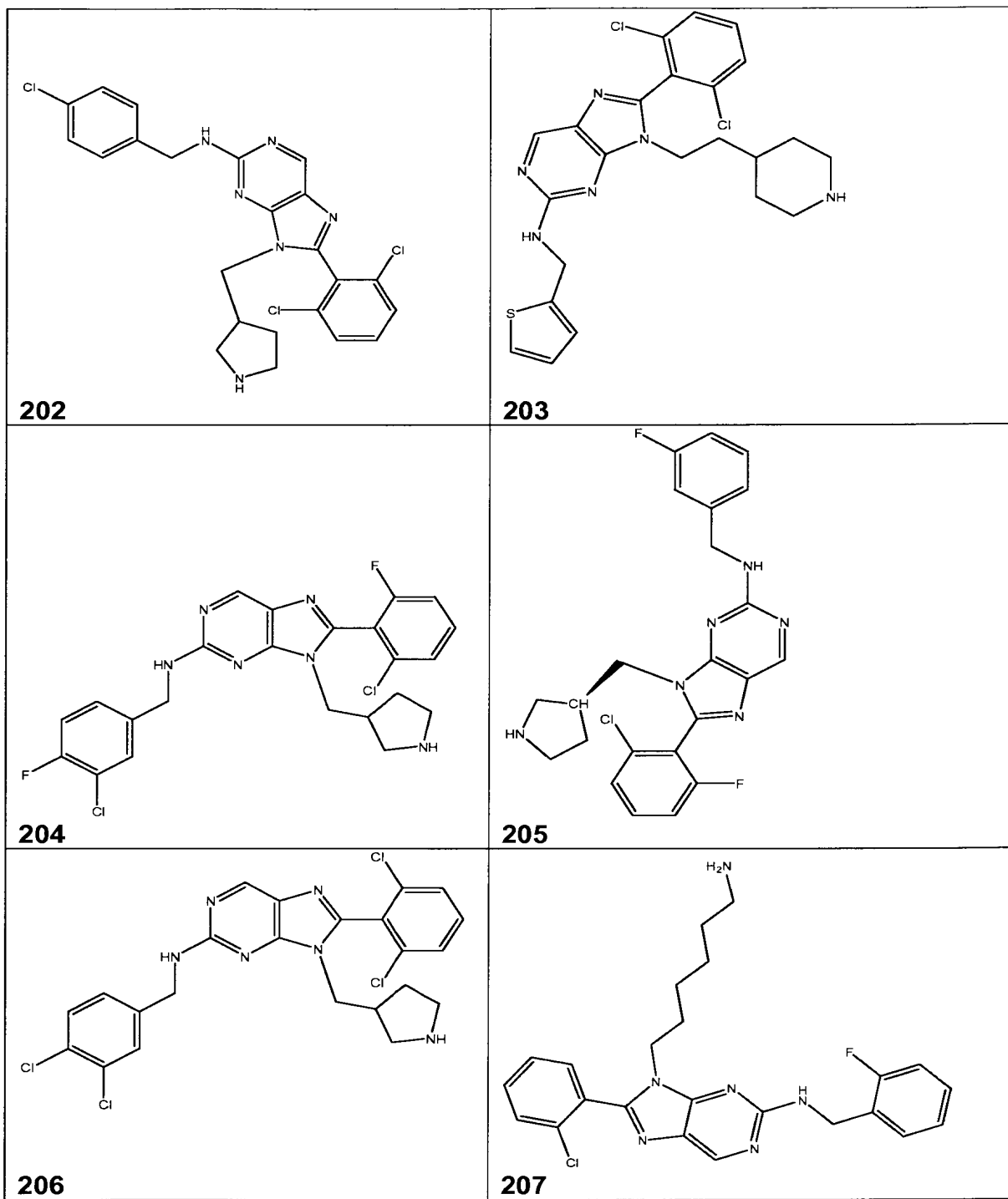


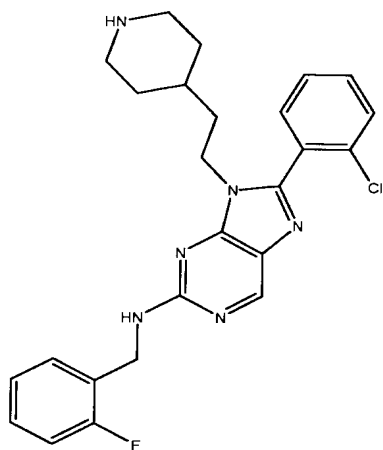
170



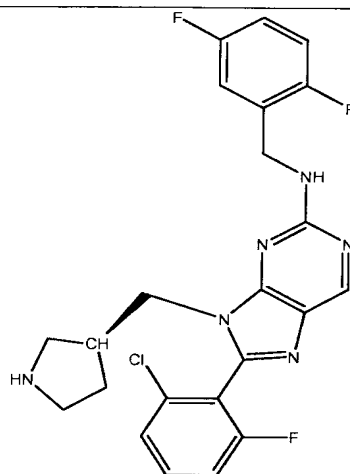
171

|                                                                                                       |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>172</b></p>   |  <p><b>173</b></p>   |
|  <p><b>174</b></p>  |  <p><b>175</b></p>  |
|  <p><b>200</b></p> |  <p><b>201</b></p> |

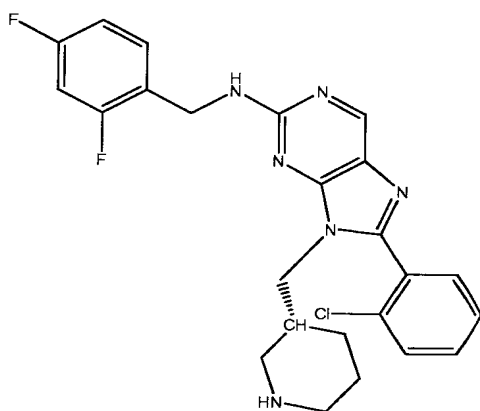




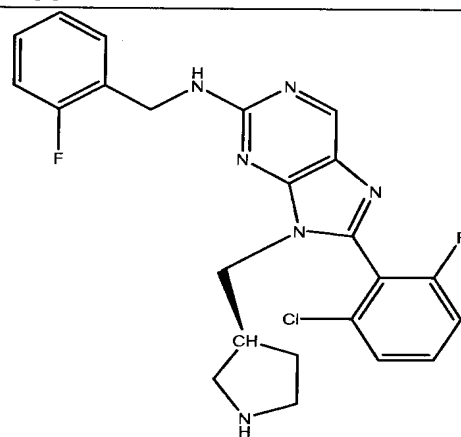
208



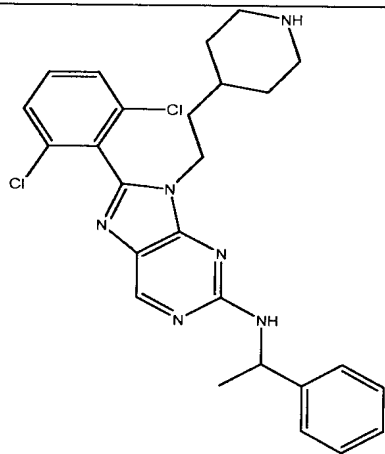
209



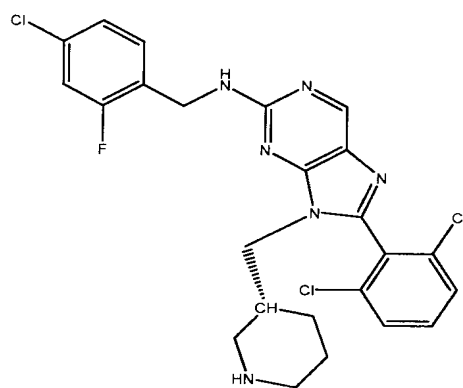
210



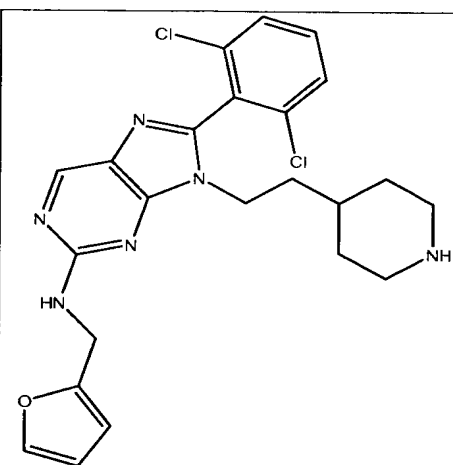
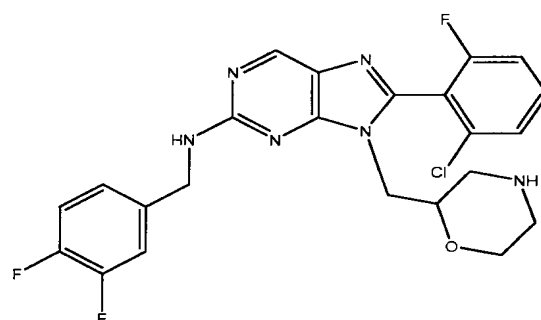
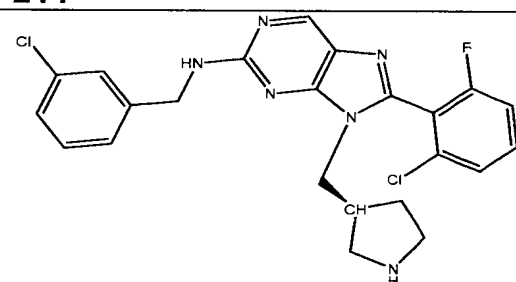
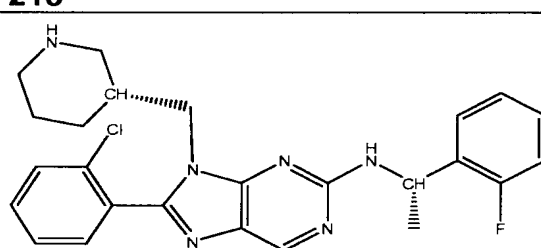
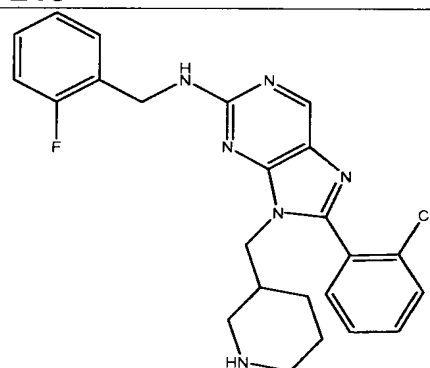
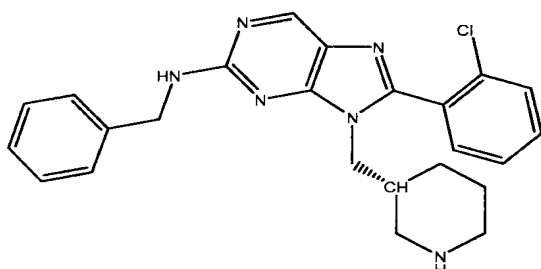
211

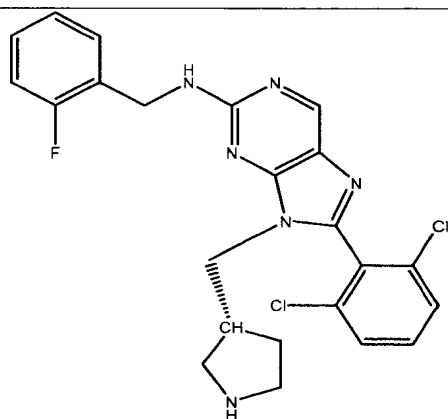


212

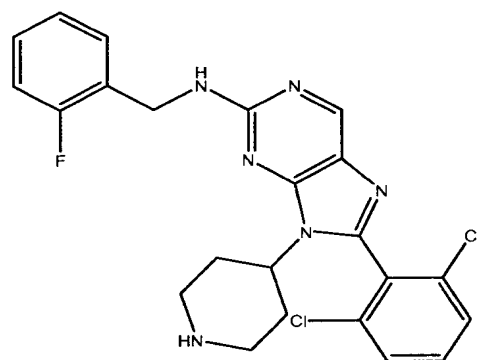


213

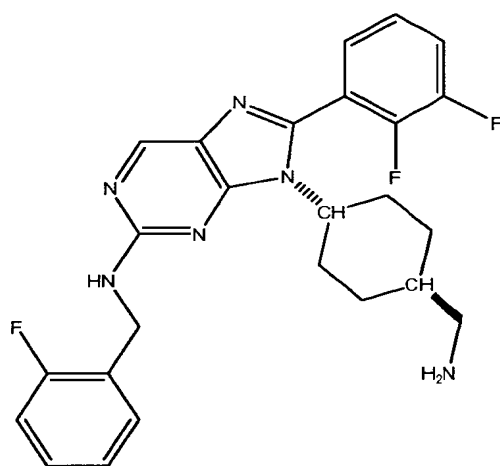
**214****215****216****217****218****219**



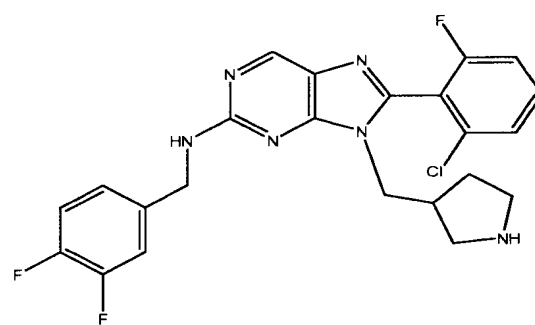
220



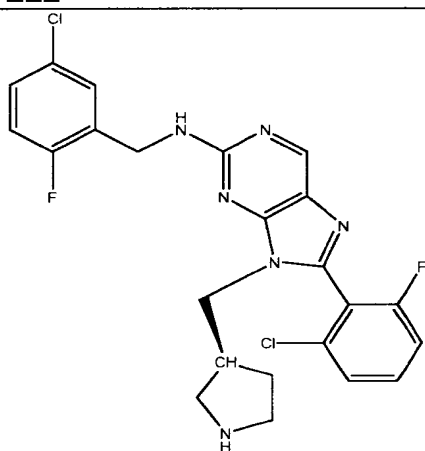
221



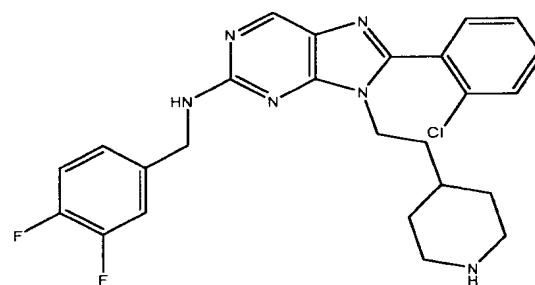
222



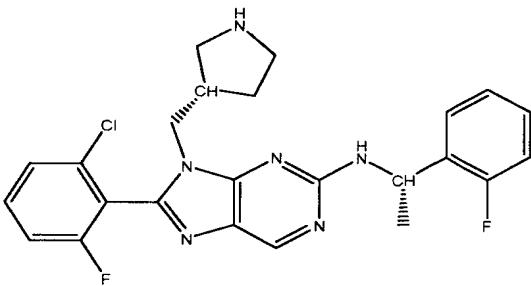
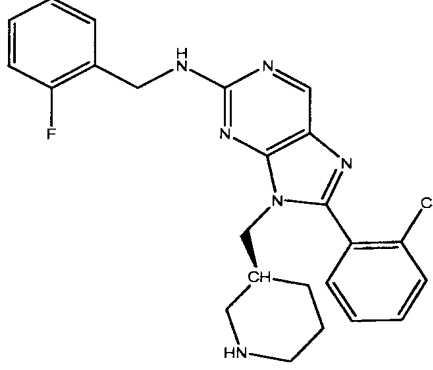
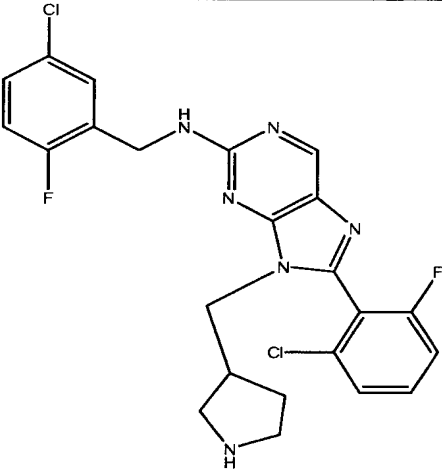
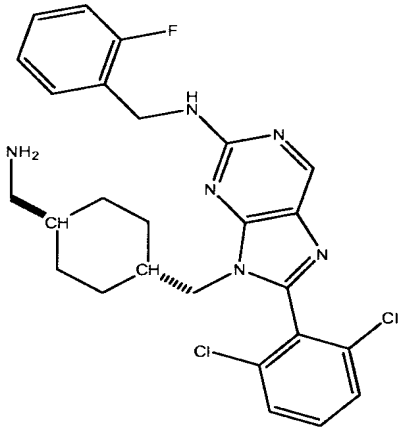
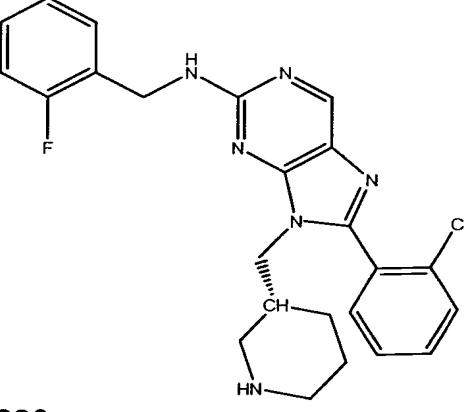
223

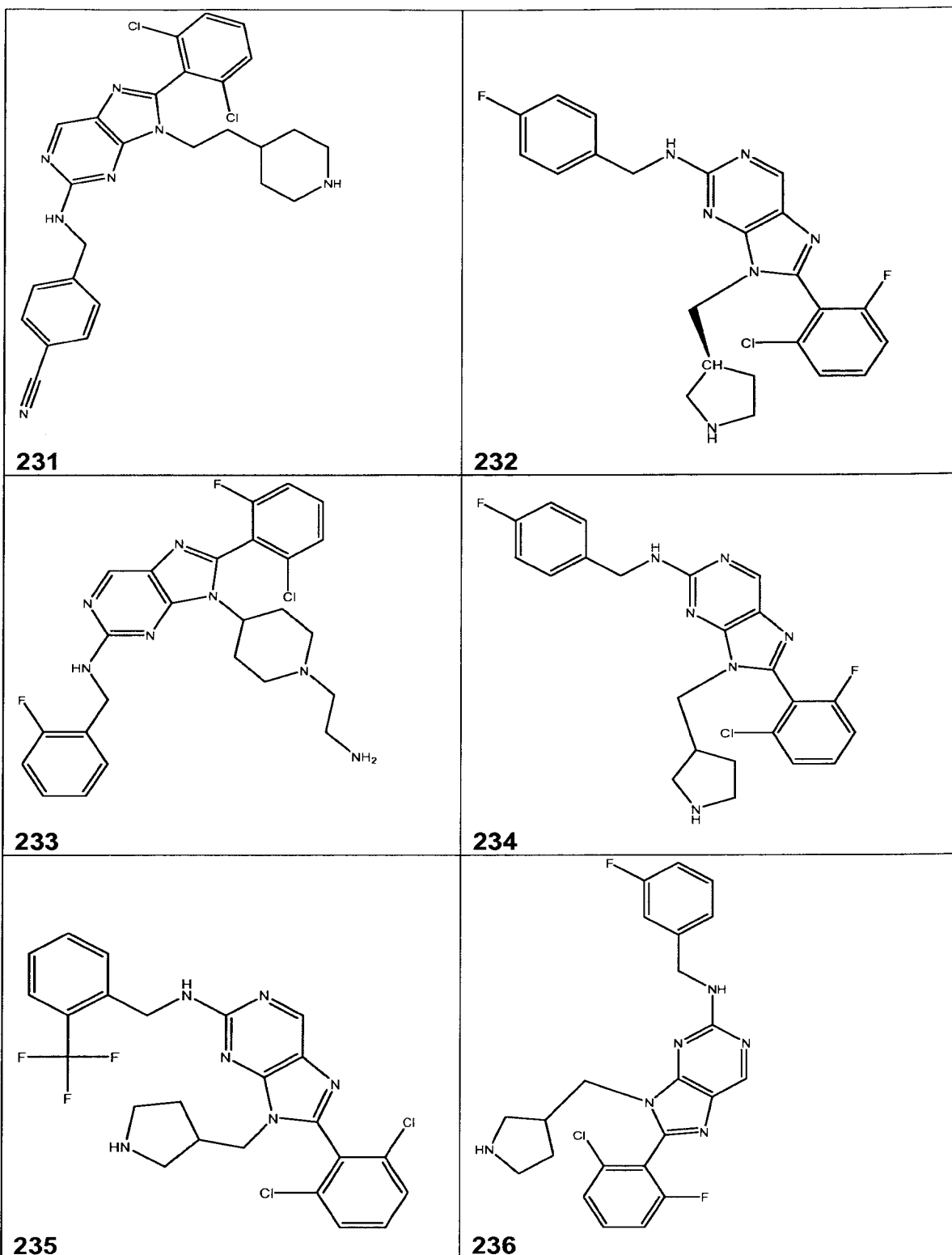


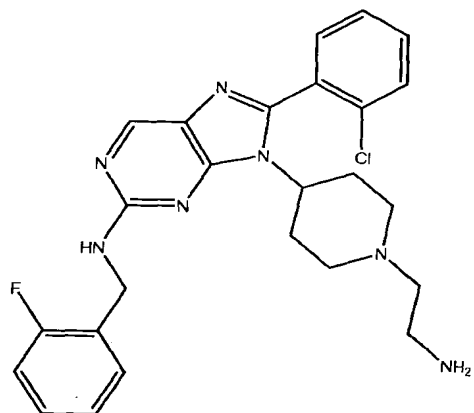
224



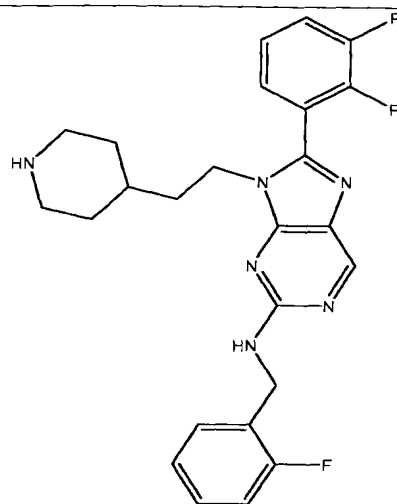
225

|                                                                                                       |                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>226</b></p>   |  <p><b>227</b></p>  |
|  <p><b>228</b></p>  |  <p><b>229</b></p> |
|  <p><b>230</b></p> |                                                                                                       |

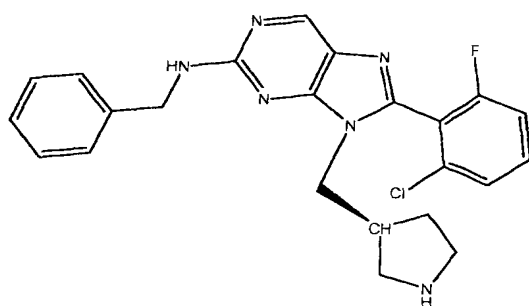




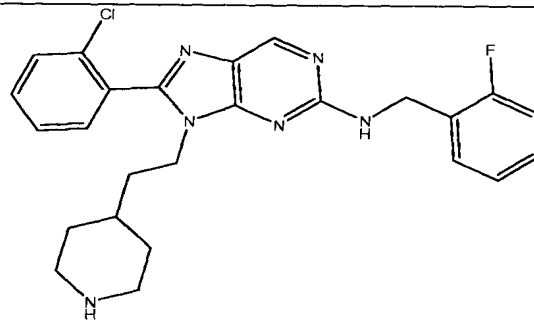
237



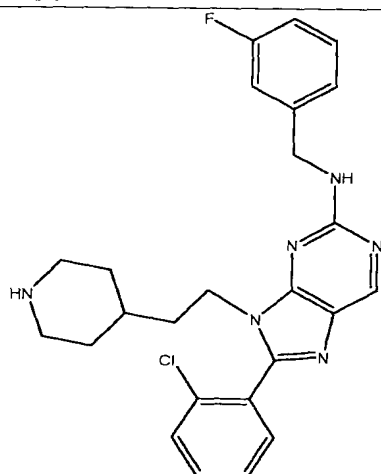
238



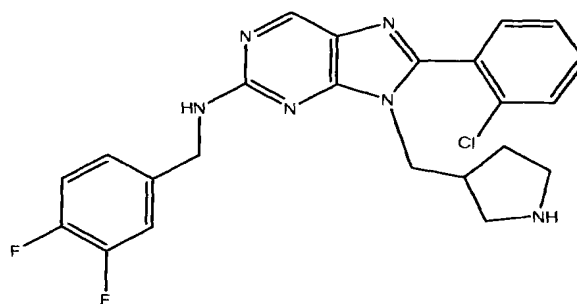
239



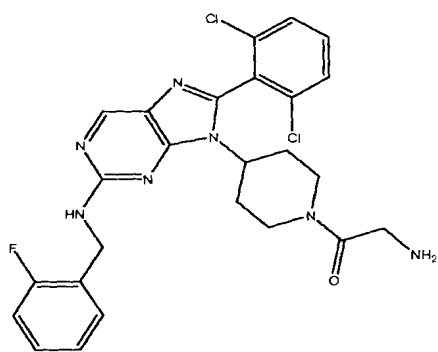
240



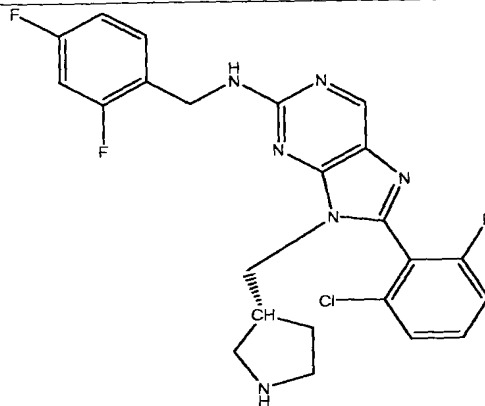
241



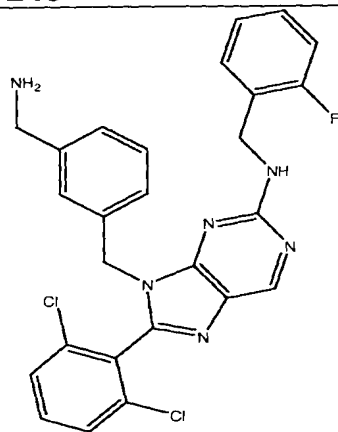
242



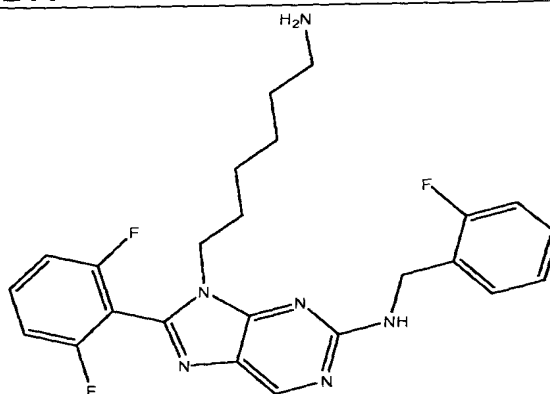
243



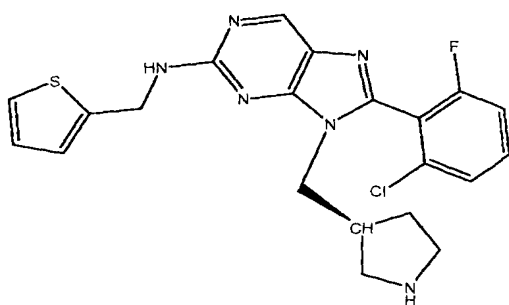
244



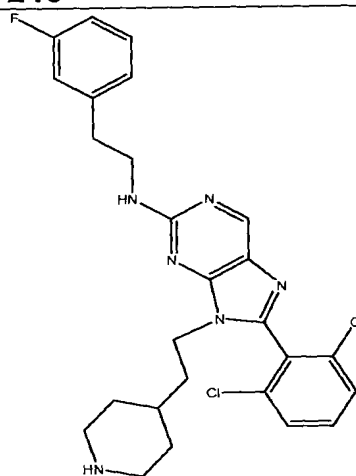
245



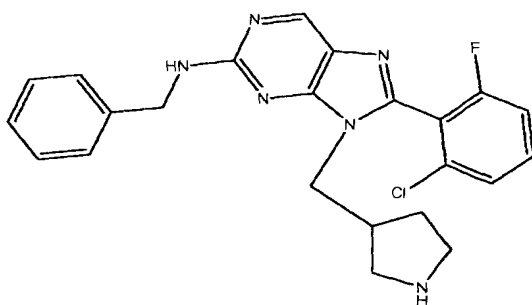
246



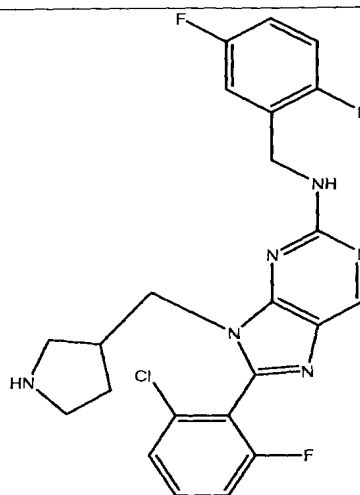
247



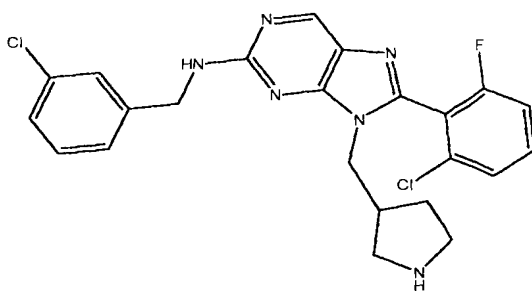
248



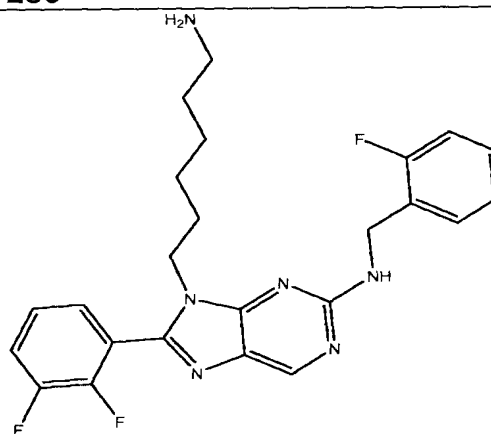
249



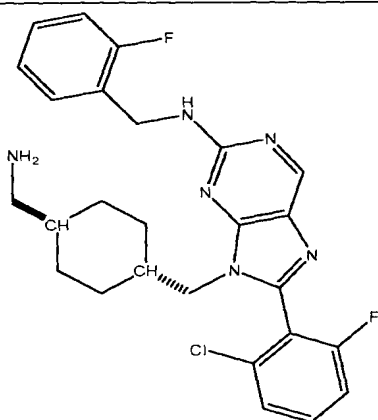
250



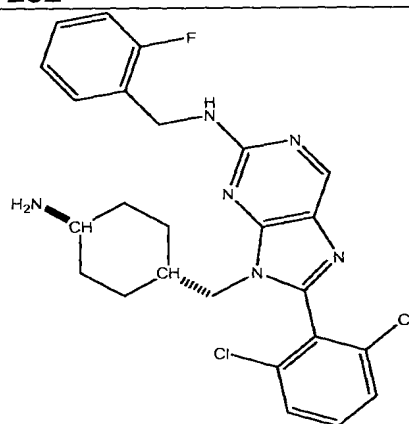
251



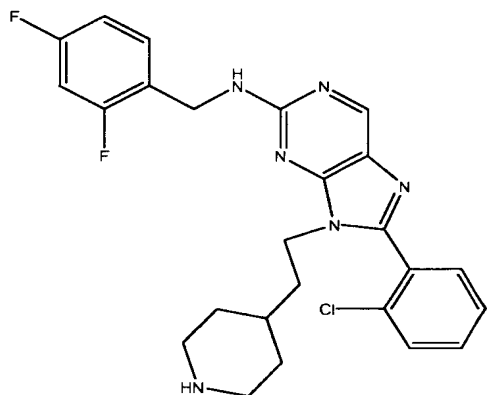
252



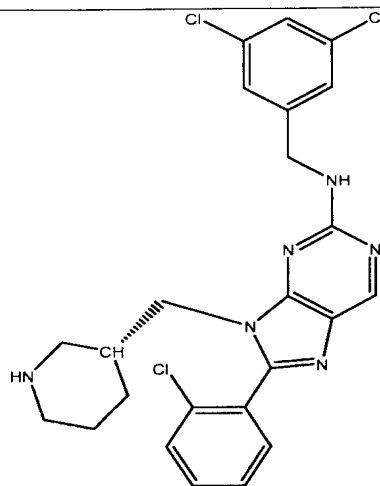
253



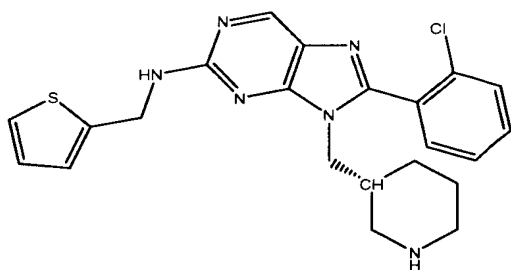
254



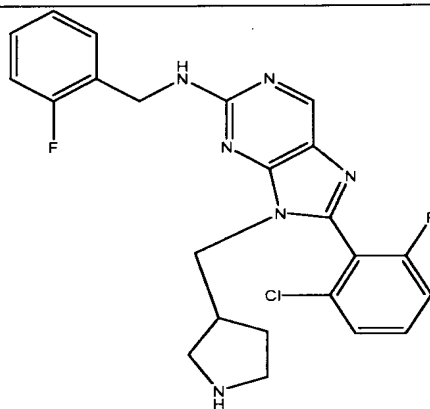
255



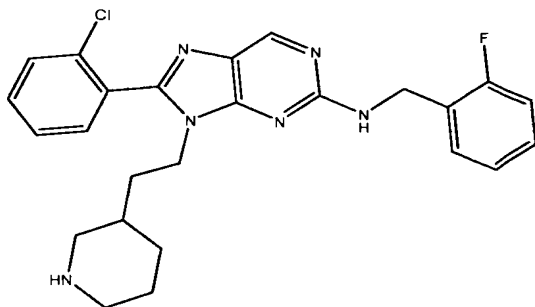
256



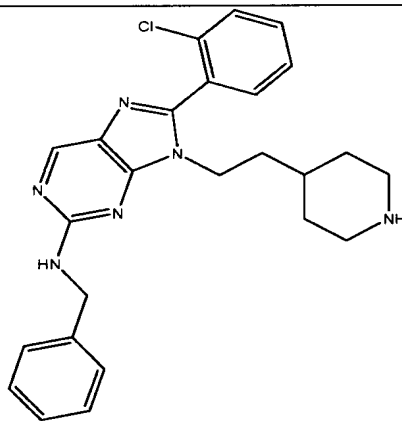
257



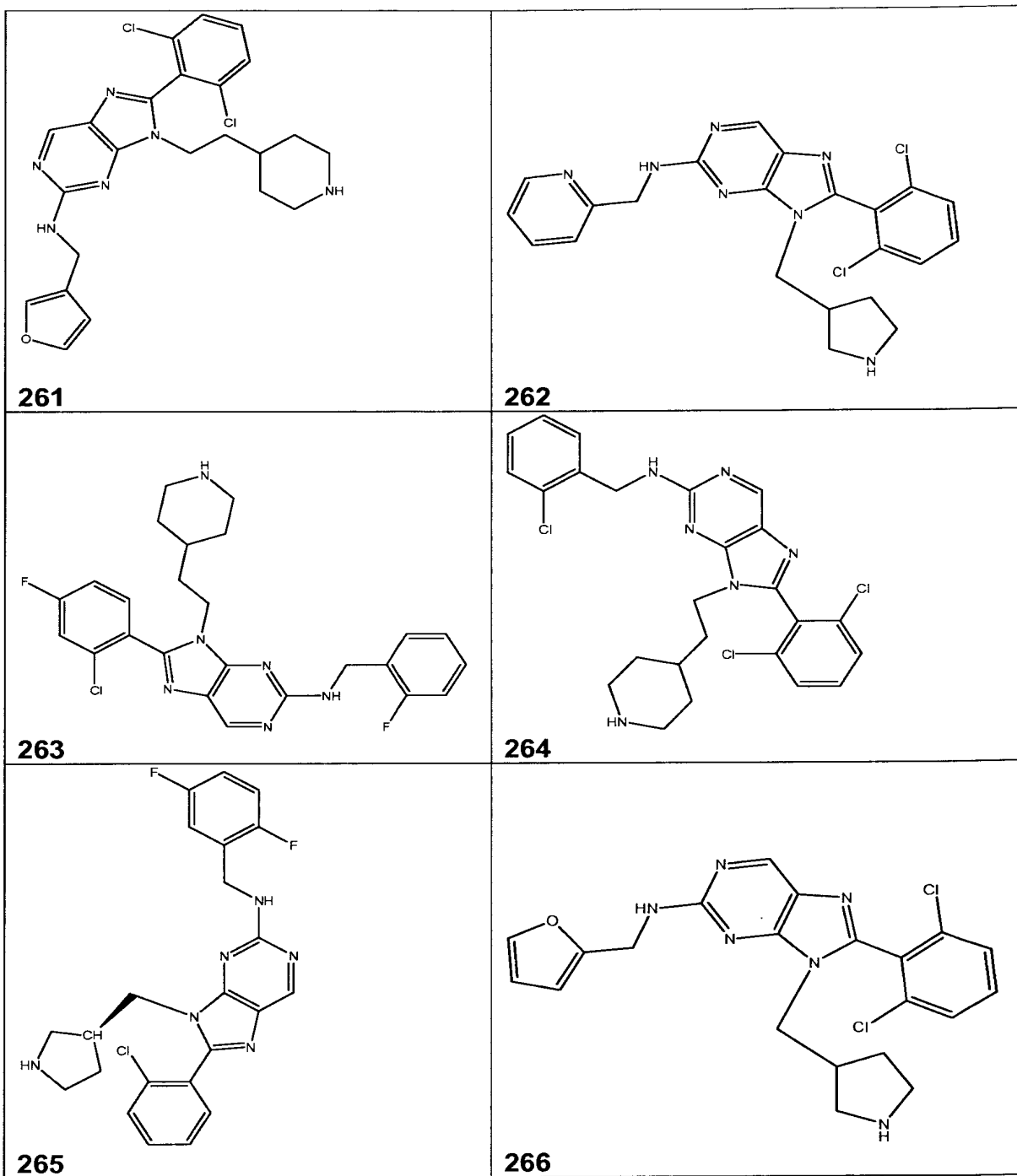
258

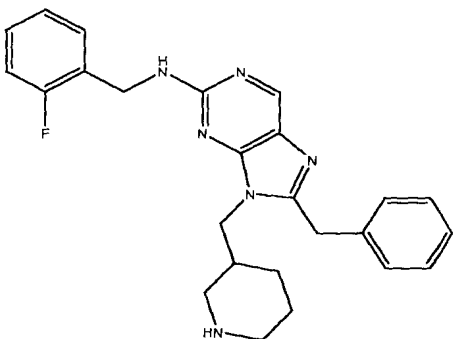
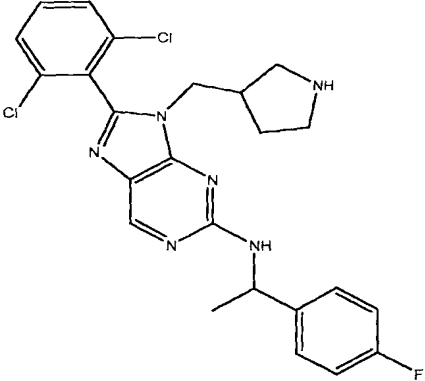
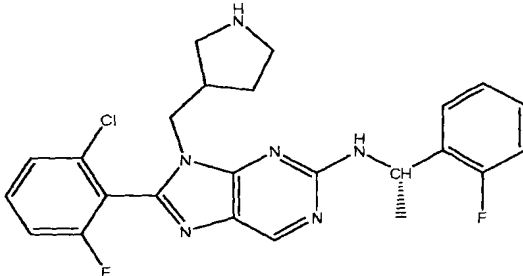
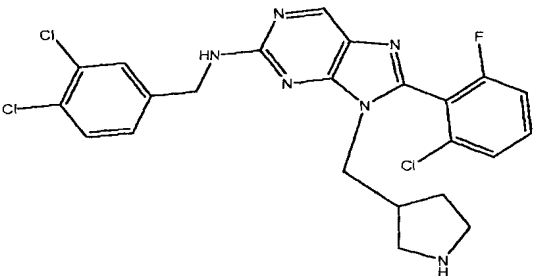
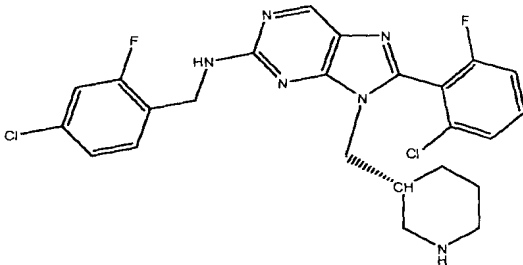
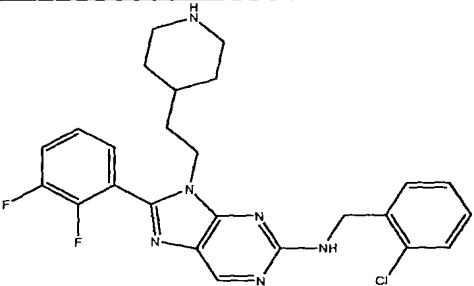


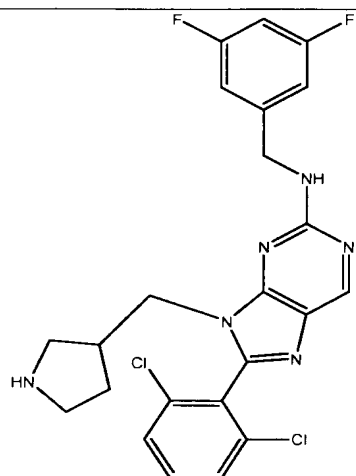
259



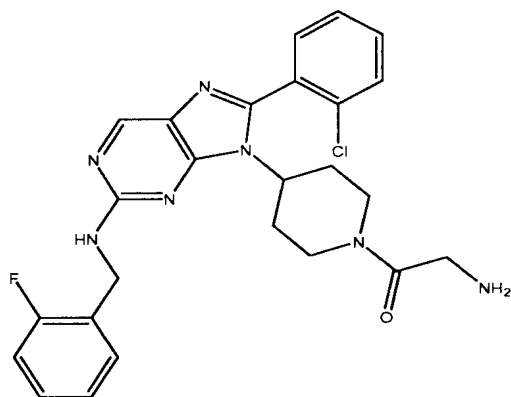
260



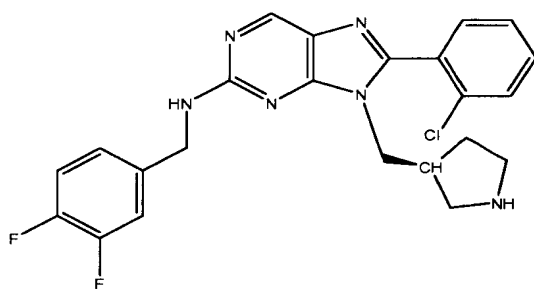
|                                                                                                      |                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>267</b></p>  |  <p><b>268</b></p>  |
|  <p><b>269</b></p>  |  <p><b>270</b></p>  |
|  <p><b>271</b></p> |  <p><b>272</b></p> |



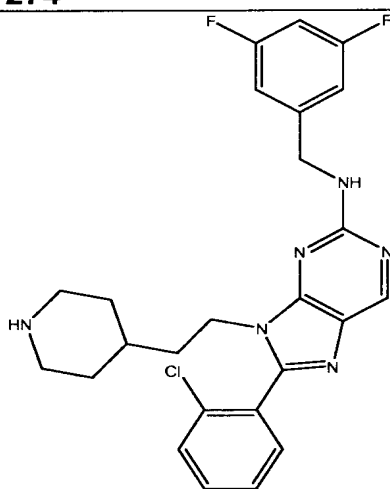
273



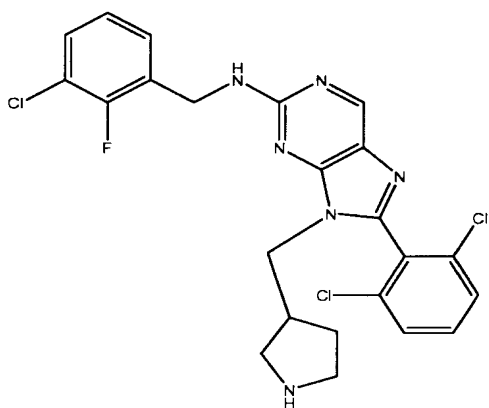
274



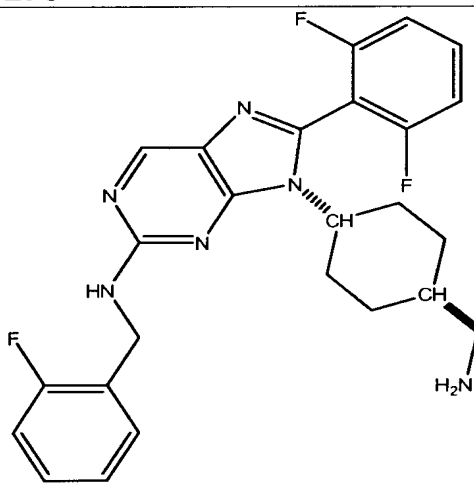
275



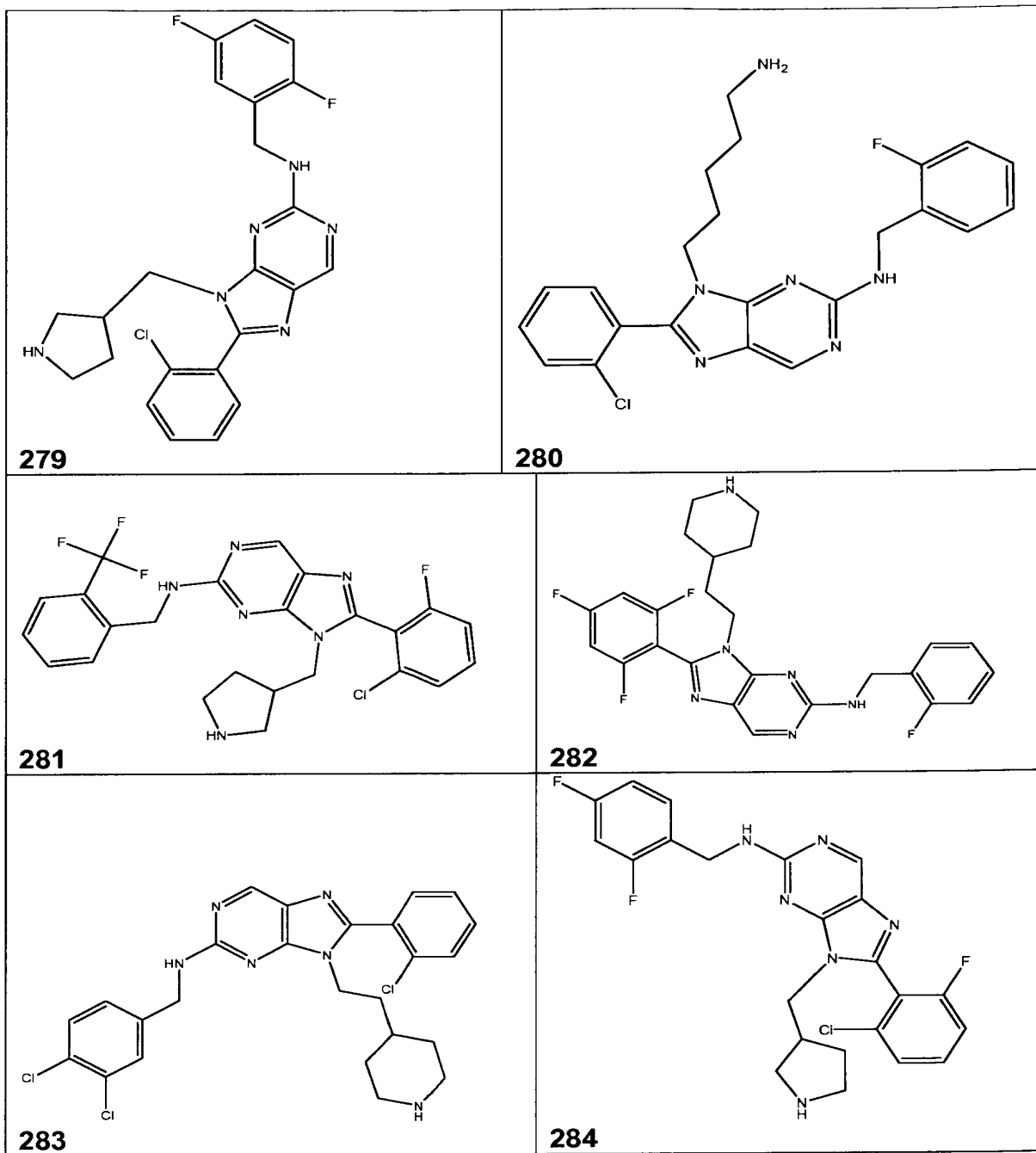
276

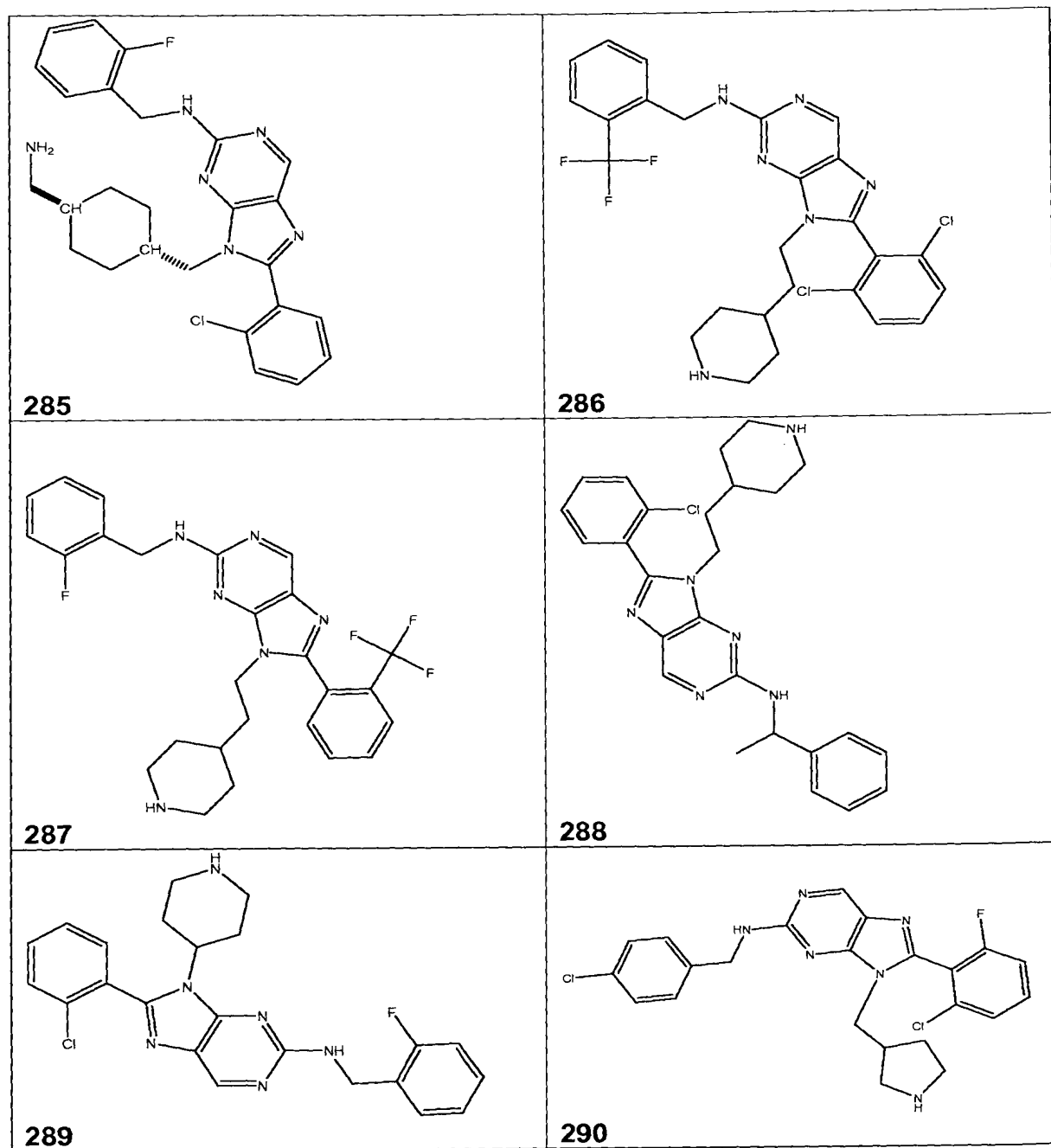


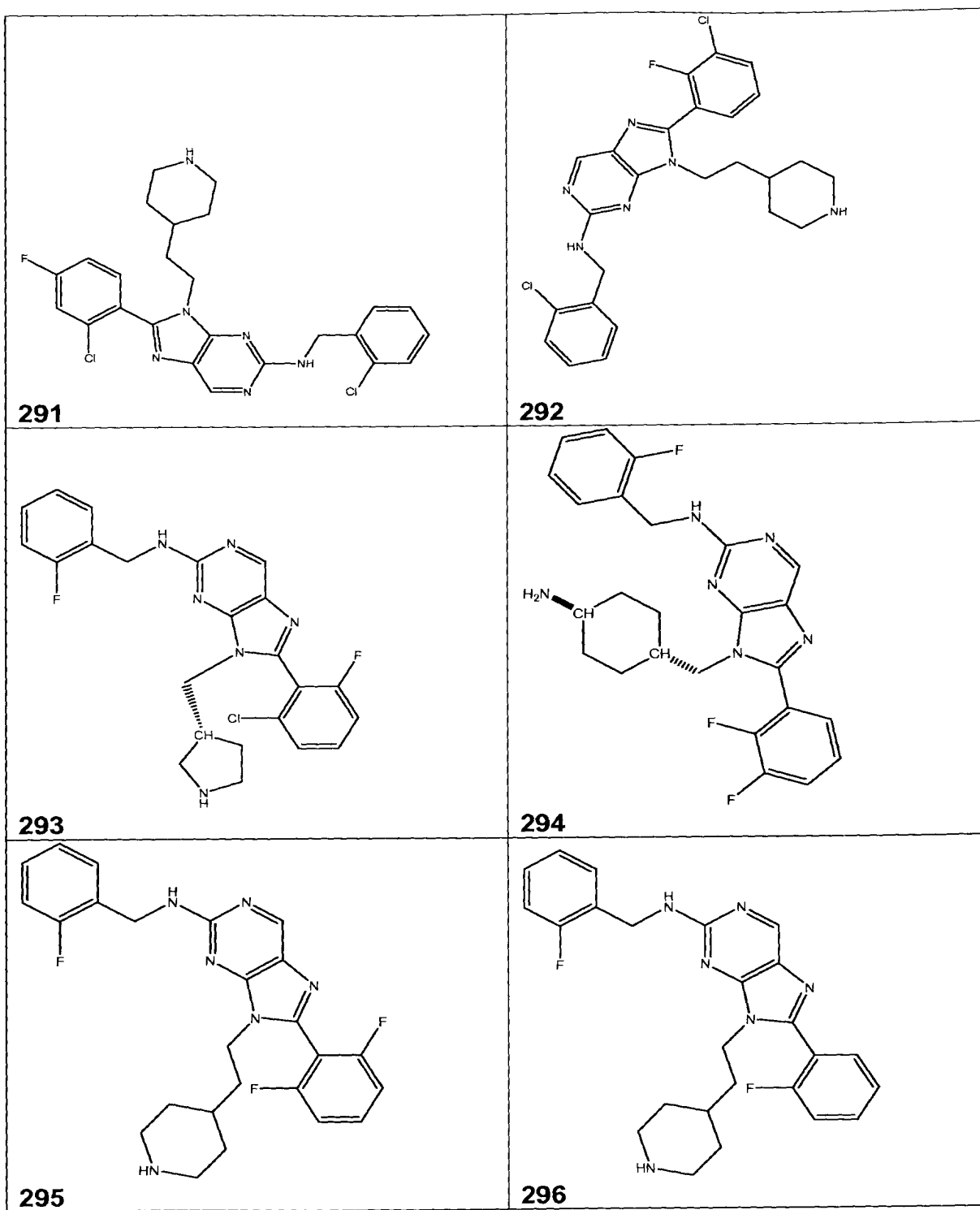
277

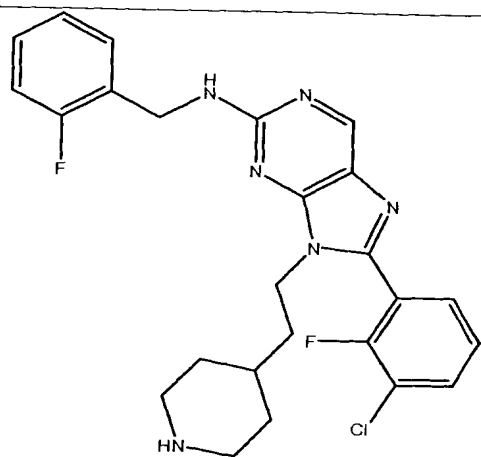


278

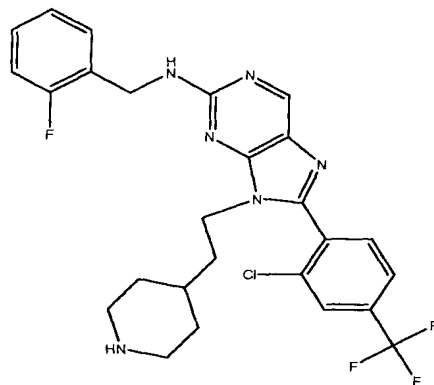




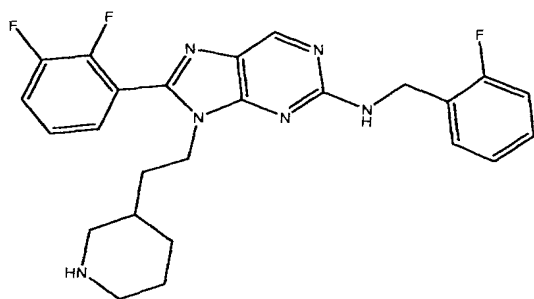




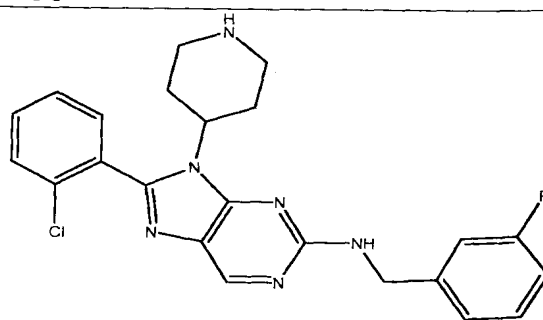
297



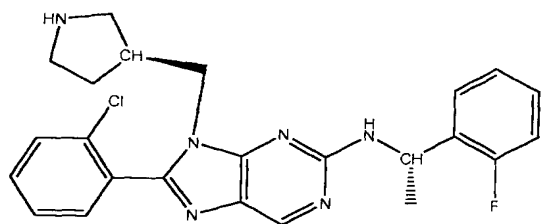
298



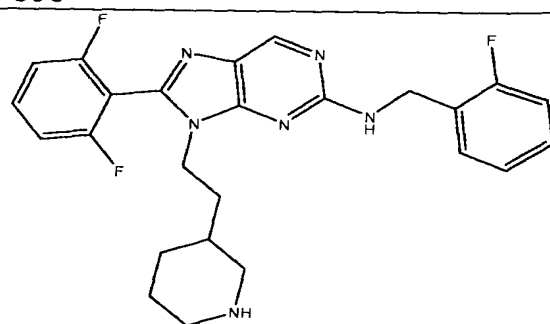
299



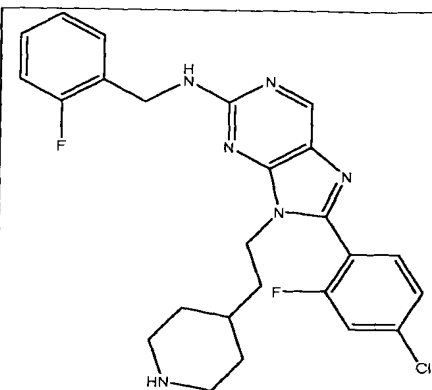
300



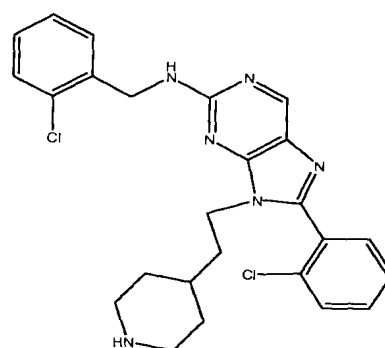
301



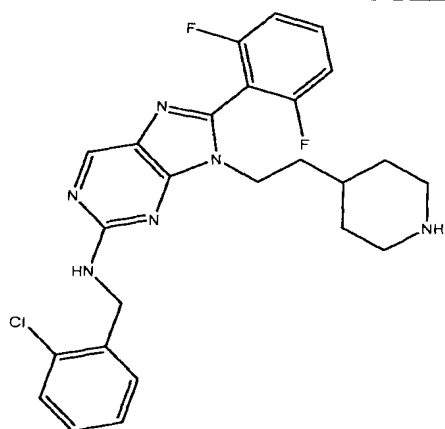
302



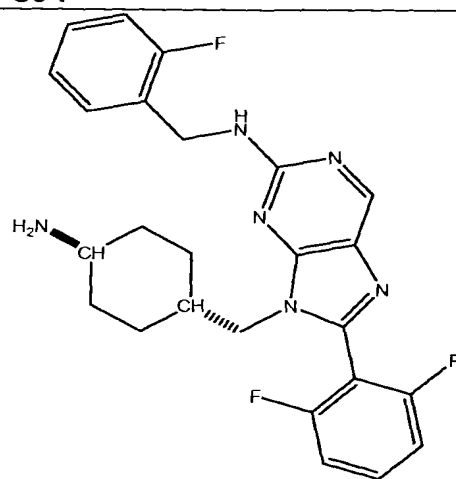
303



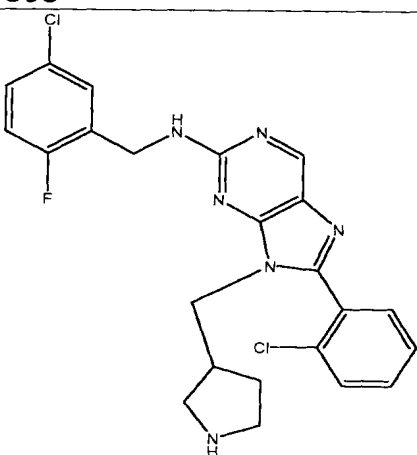
304



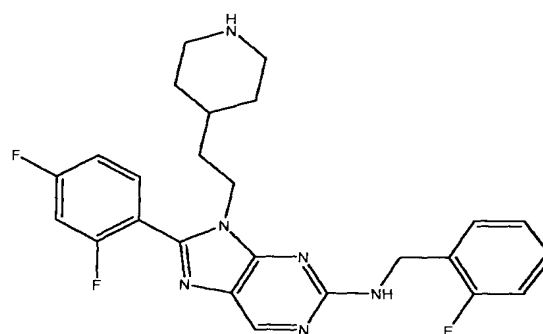
305



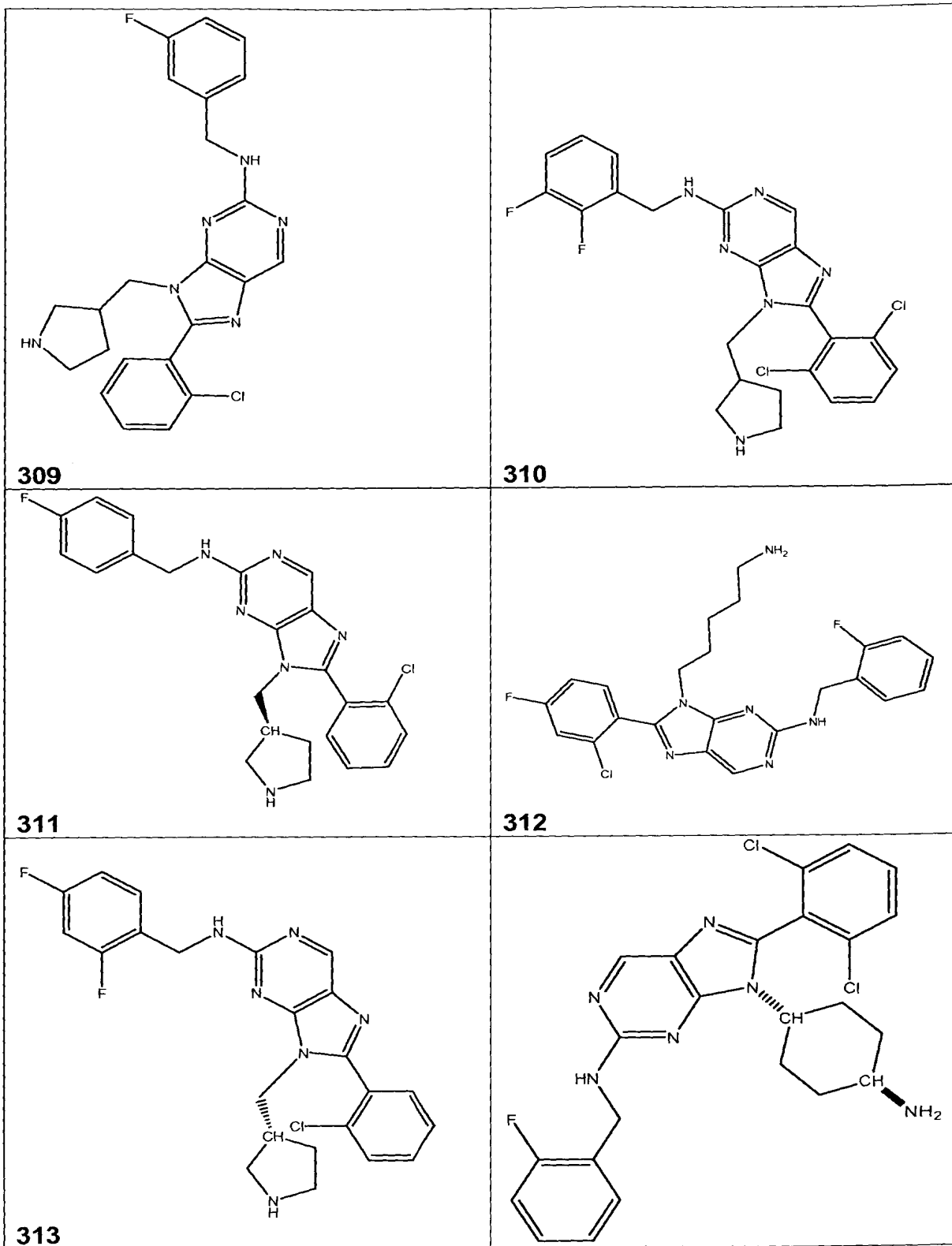
306



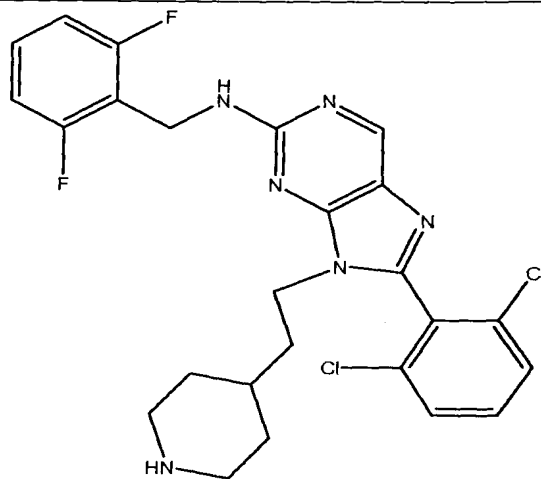
307



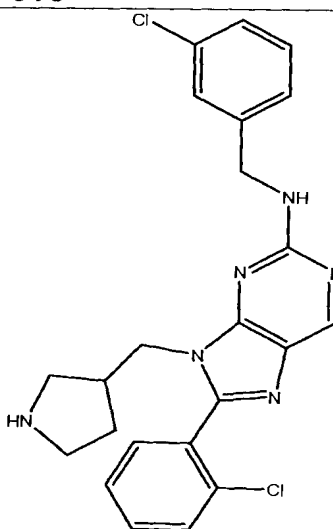
308



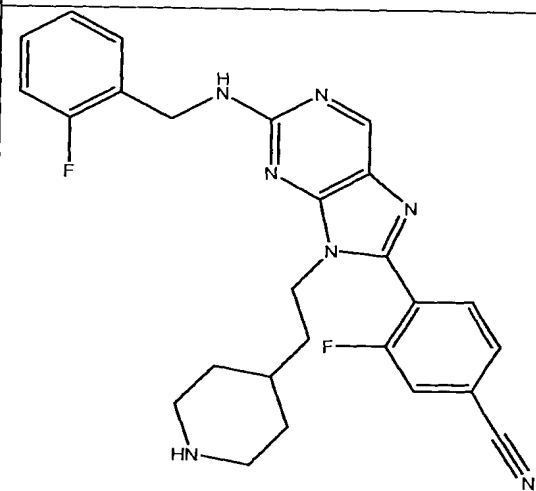
314



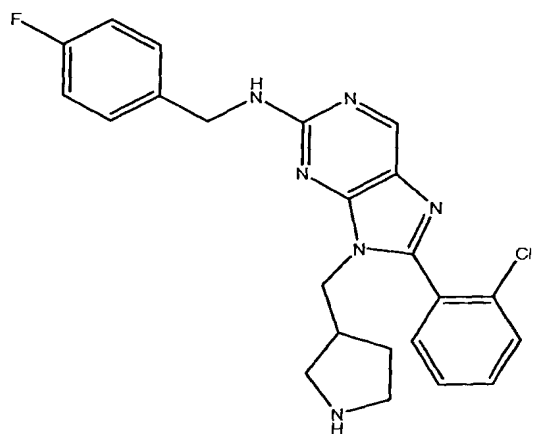
316



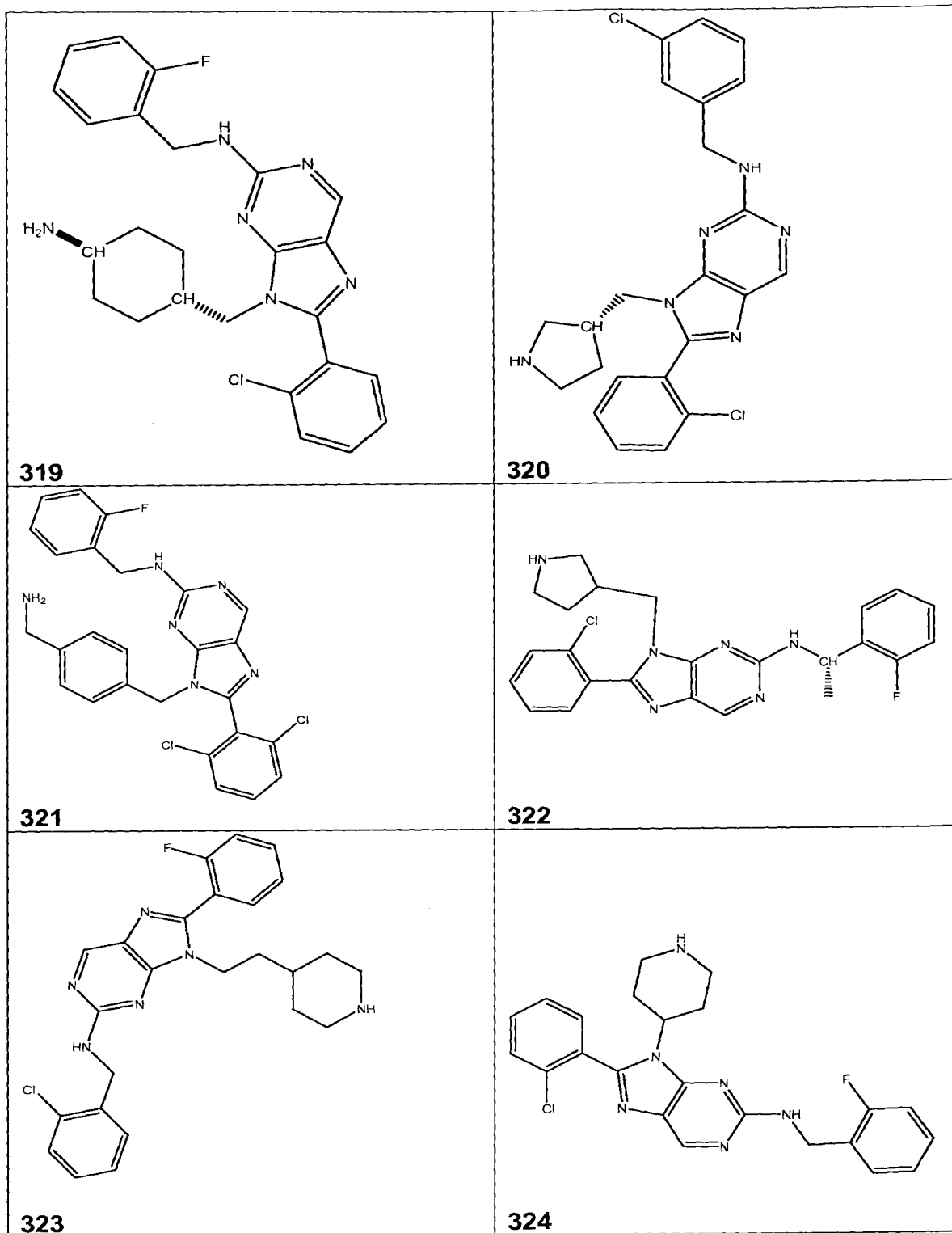
318

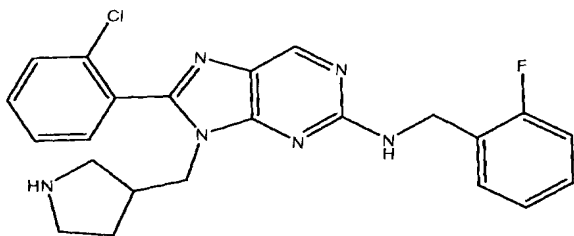


315

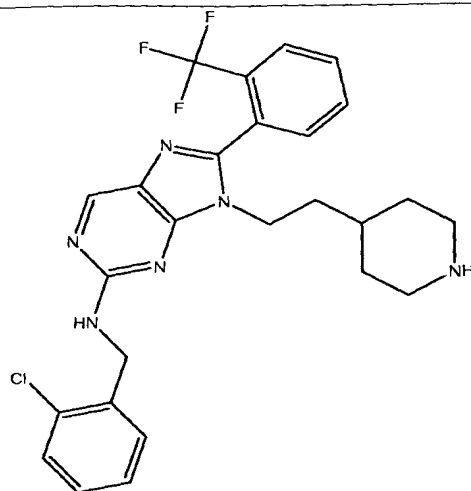


317

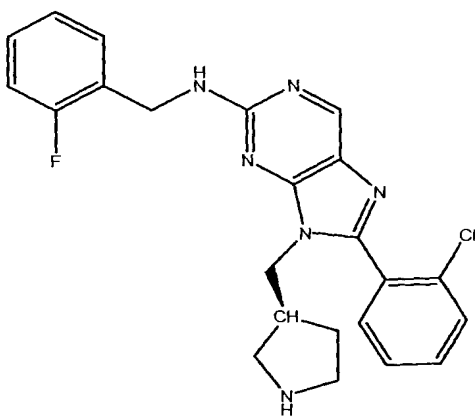




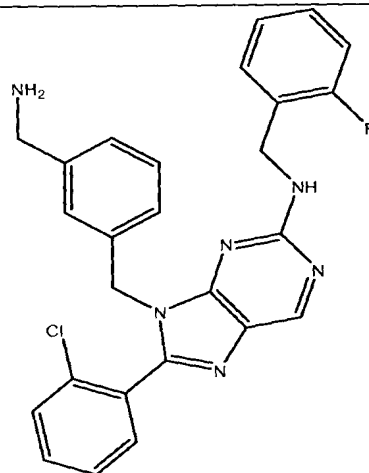
325



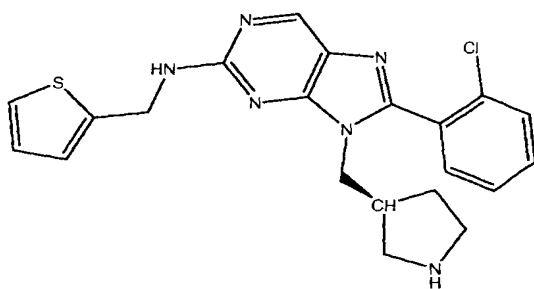
326



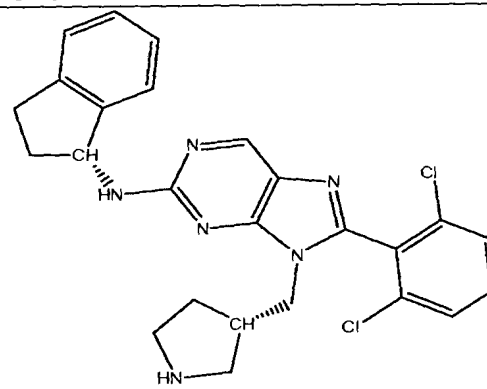
327



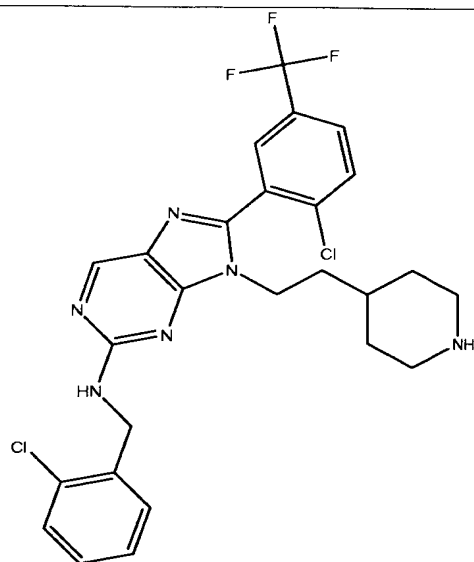
328



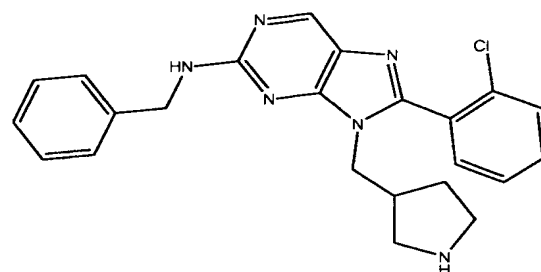
329



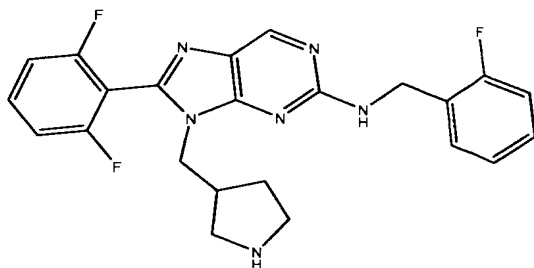
330



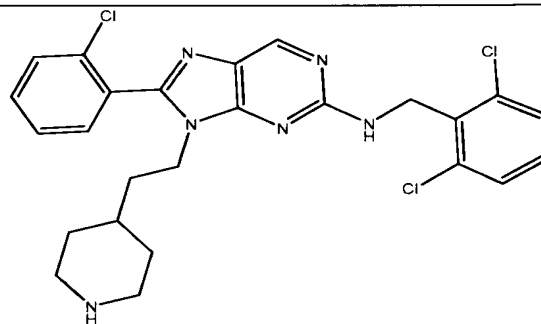
331



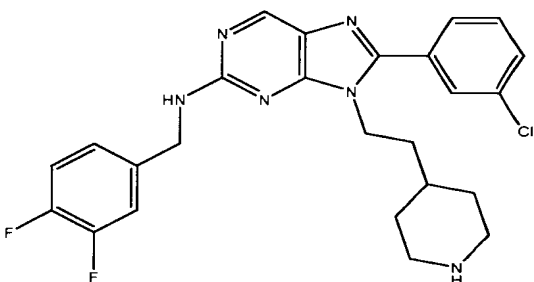
400



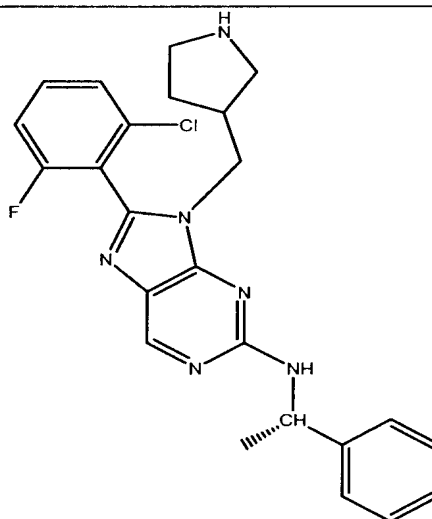
401

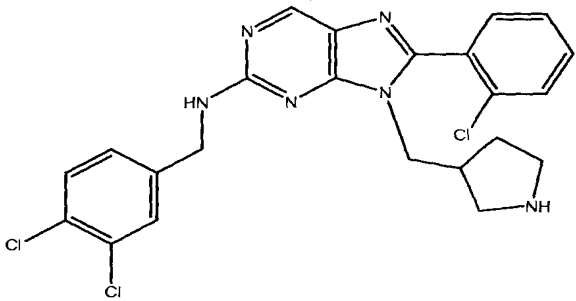
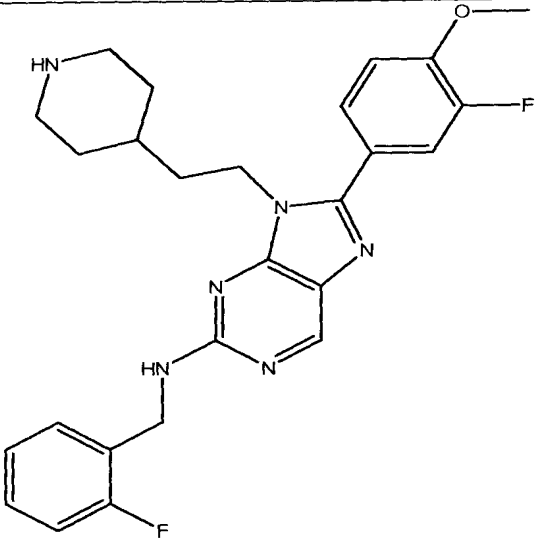
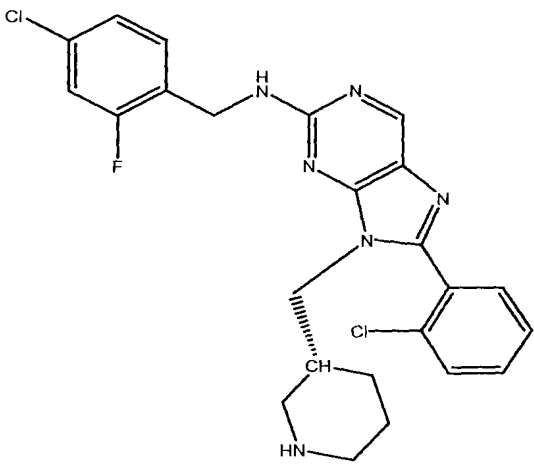
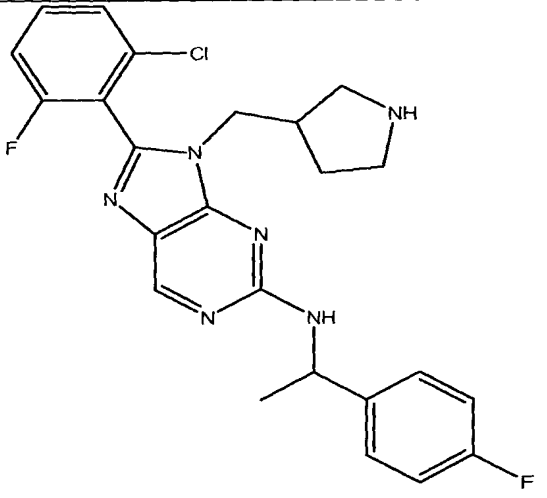


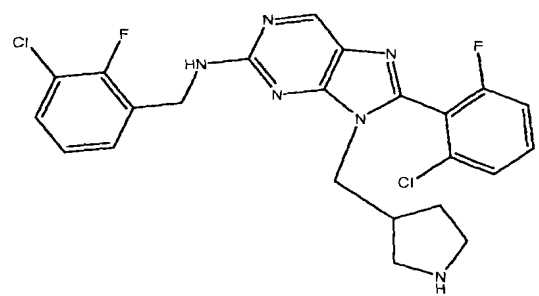
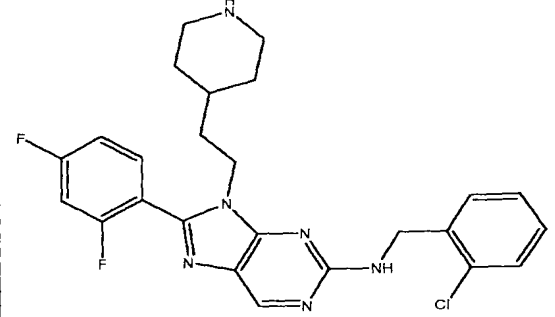
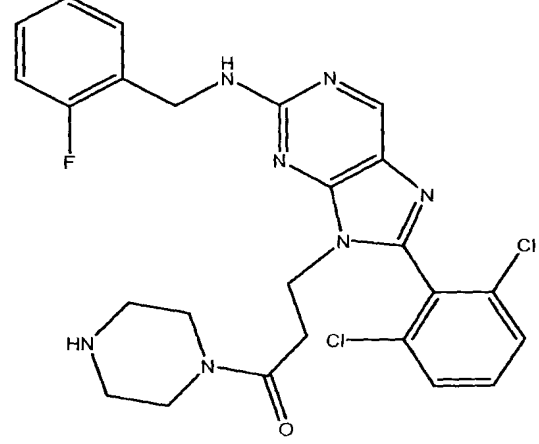
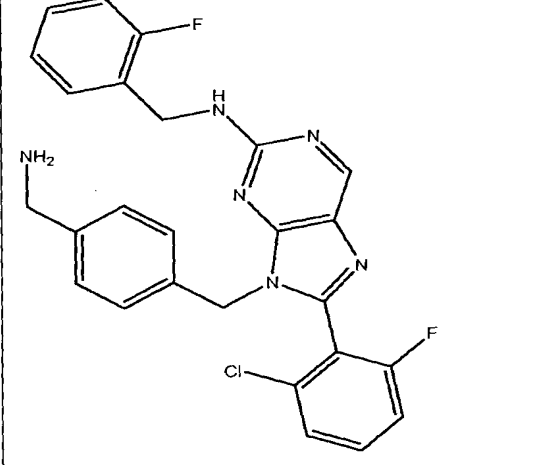
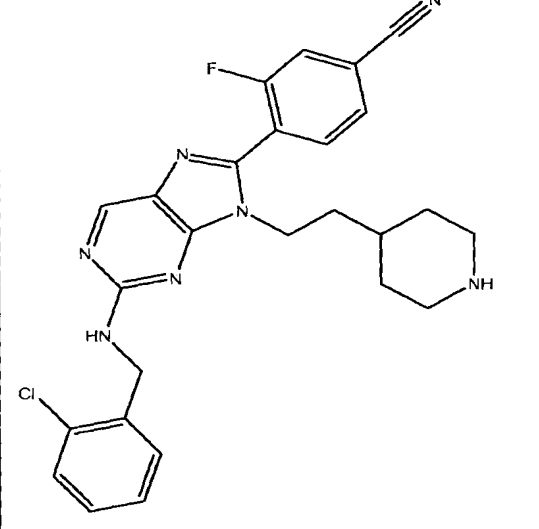
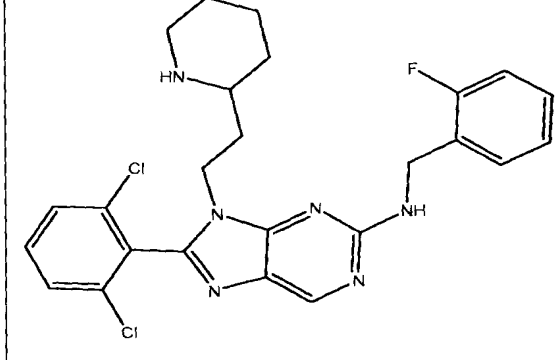
402

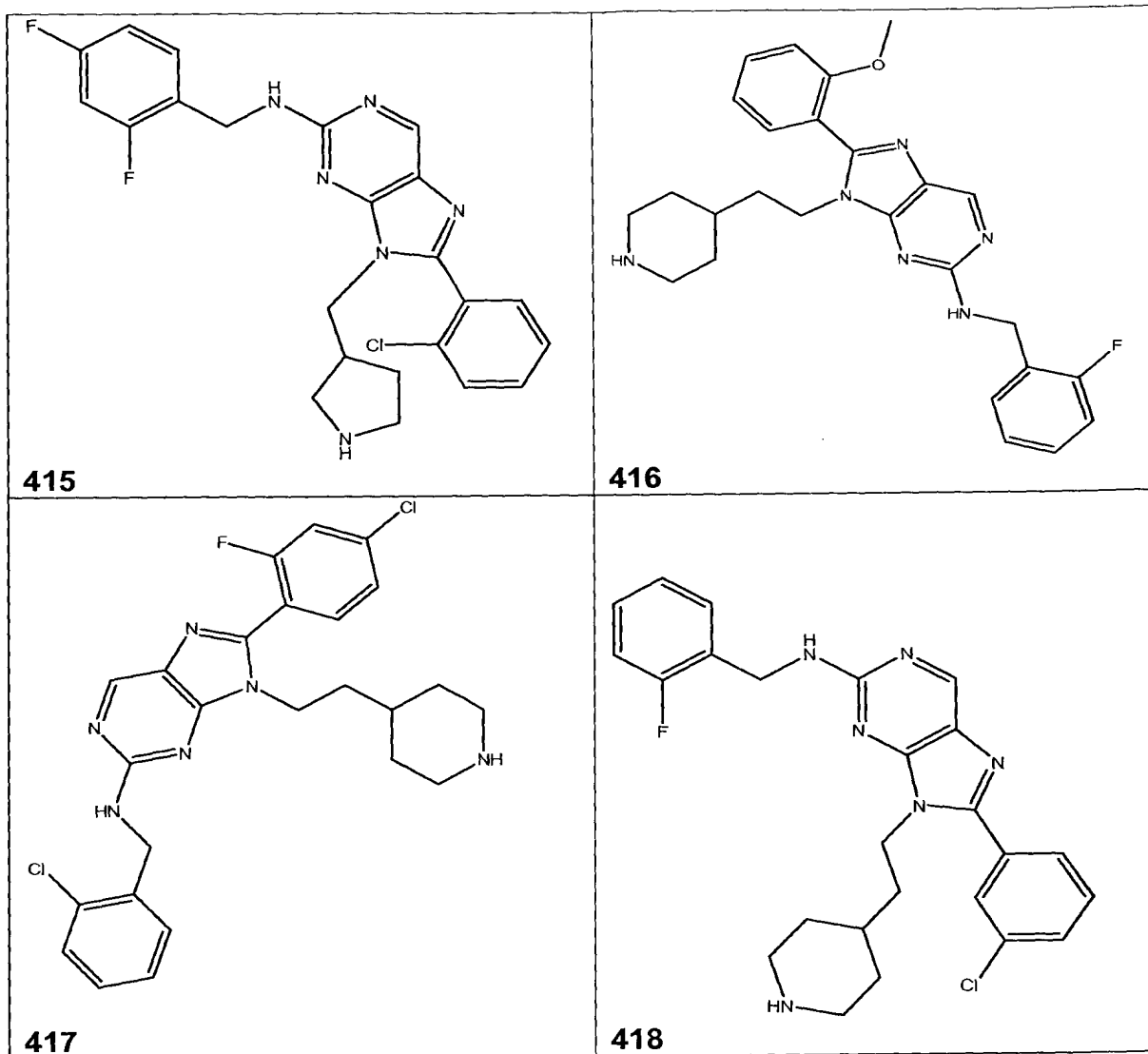


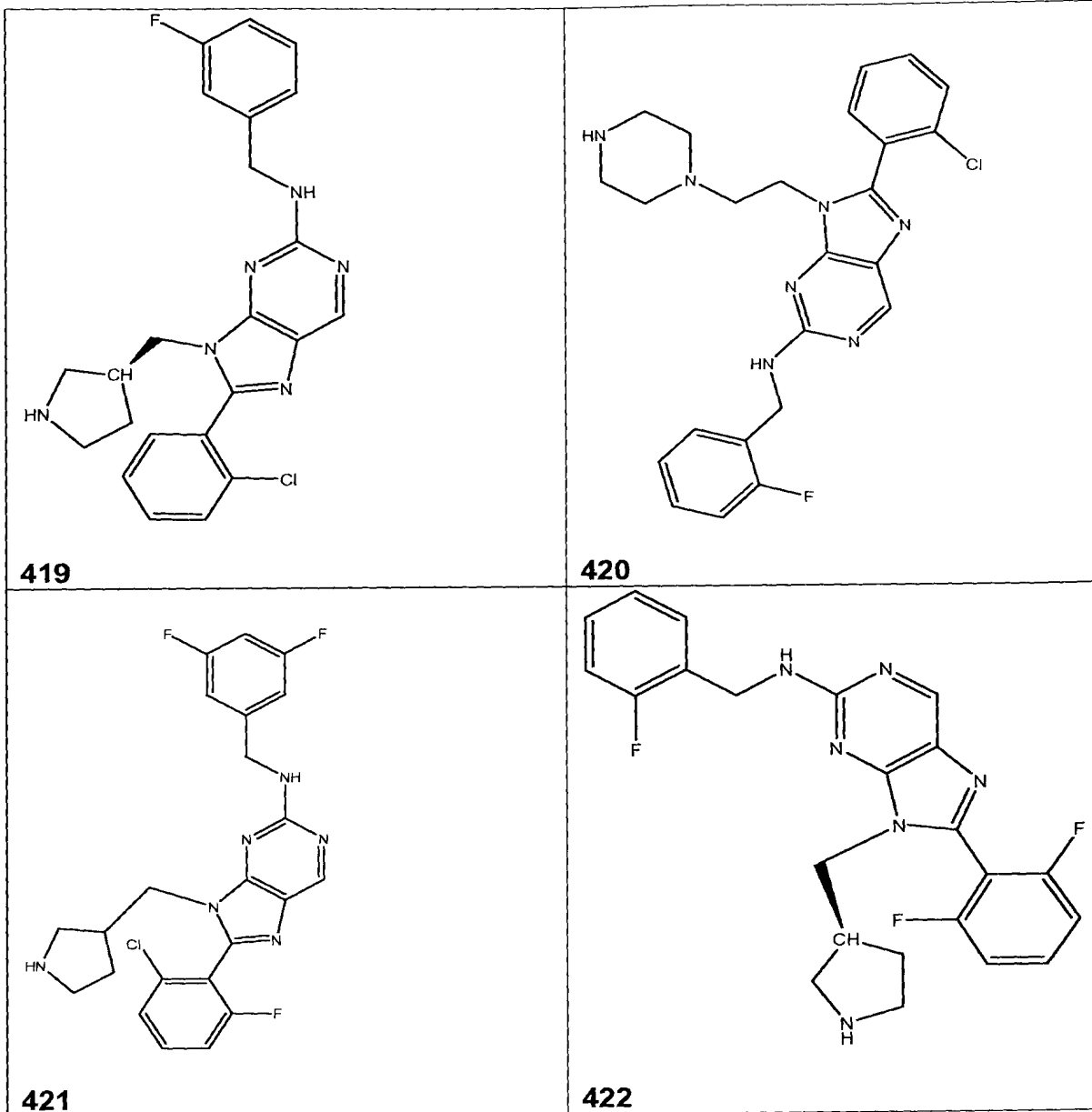
403

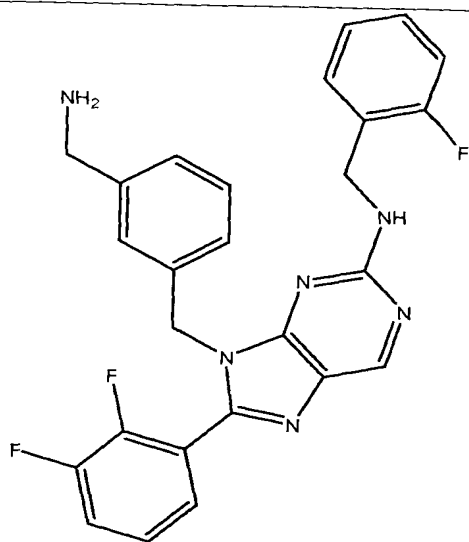


|                                                                                                   |                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                   | <b>404</b>                                                                                         |
|                  |                  |
| <b>405</b><br> | <b>406</b><br> |
| <b>407</b>                                                                                        | <b>408</b>                                                                                         |

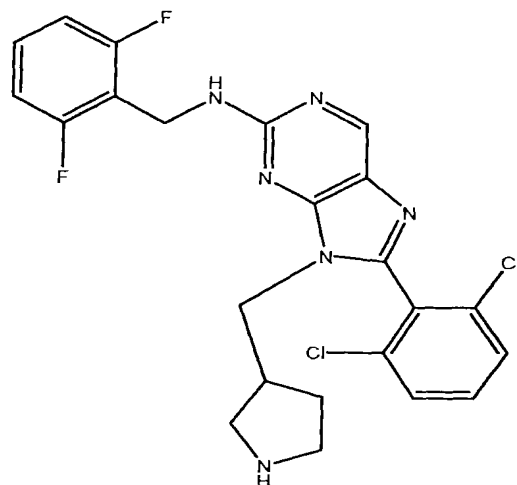
|                                                                                                       |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>409</b></p>   |  <p><b>410</b></p>   |
|  <p><b>411</b></p>  |  <p><b>412</b></p>  |
|  <p><b>413</b></p> |  <p><b>414</b></p> |



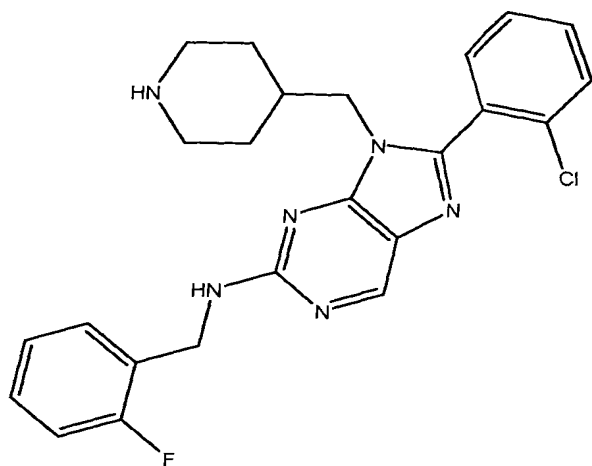




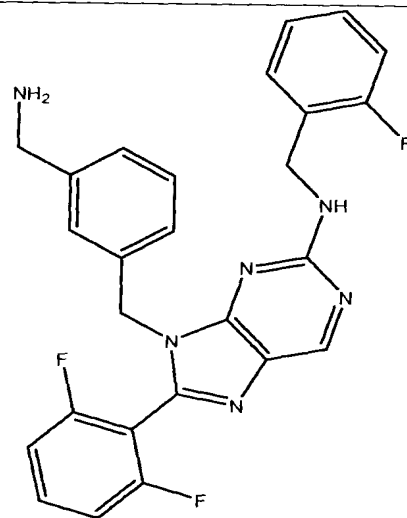
423



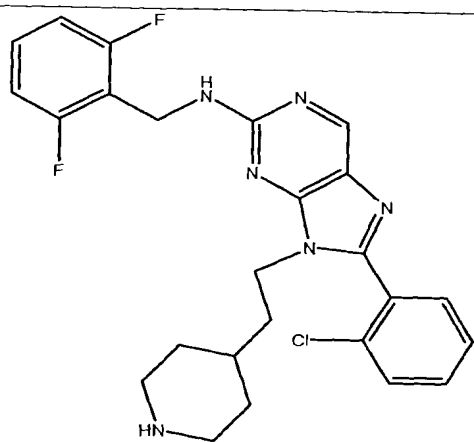
424



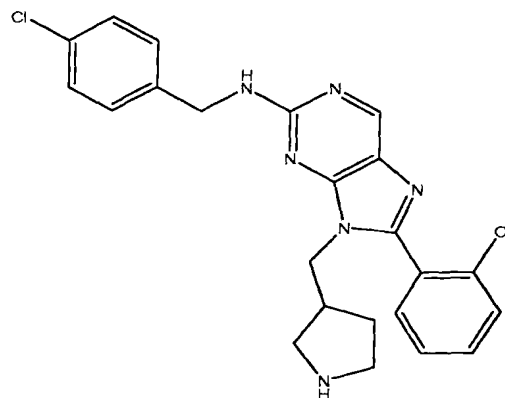
425



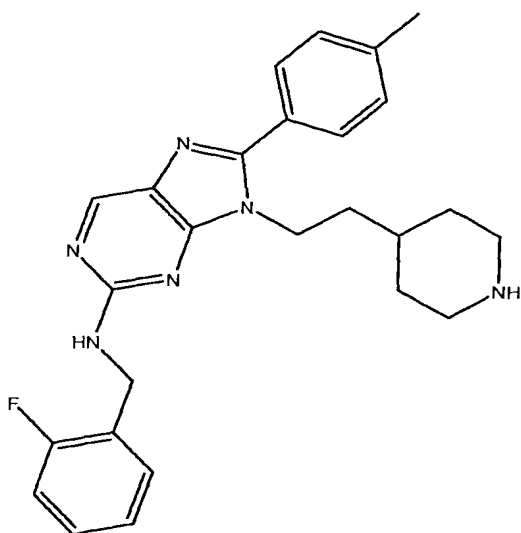
426



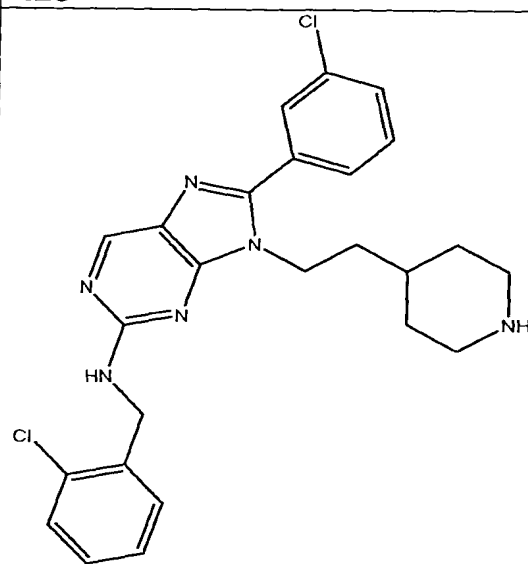
427



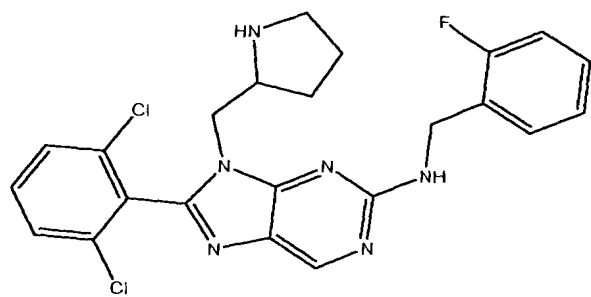
428



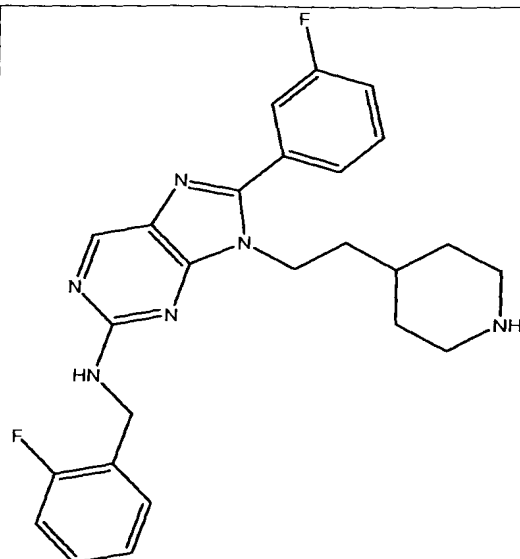
429



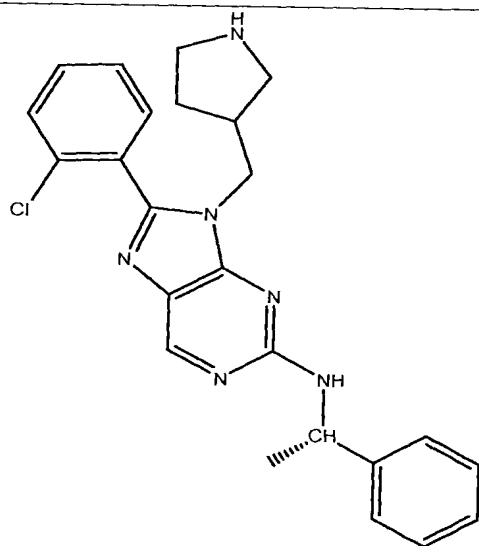
430



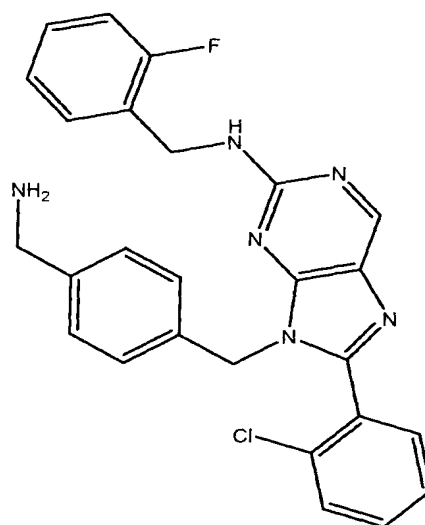
431



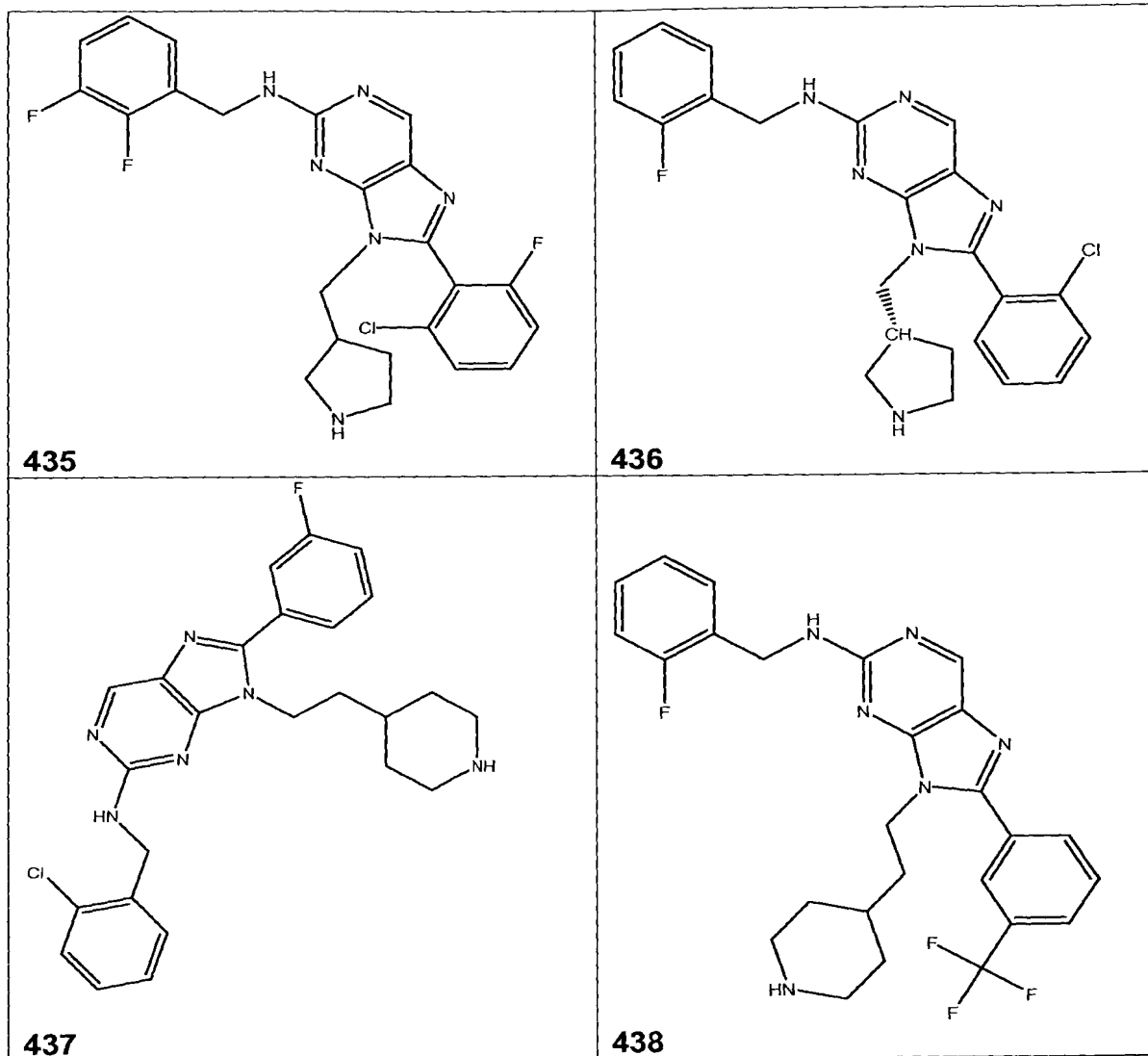
432

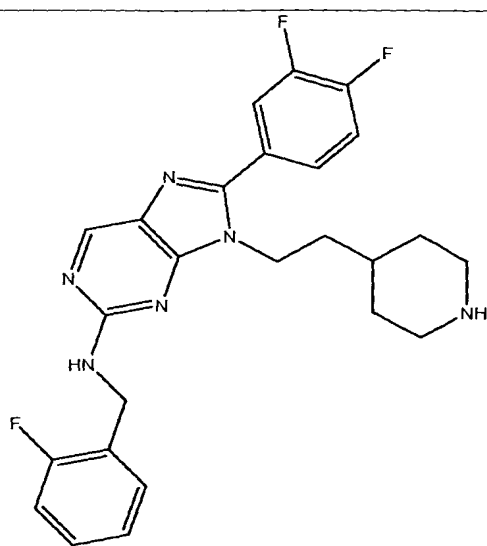


433

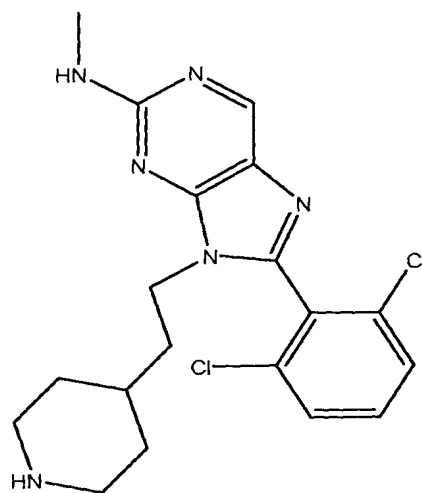


434

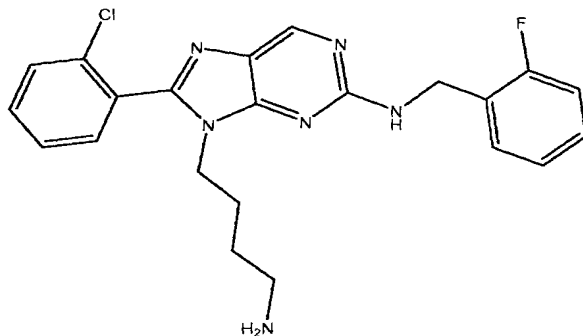




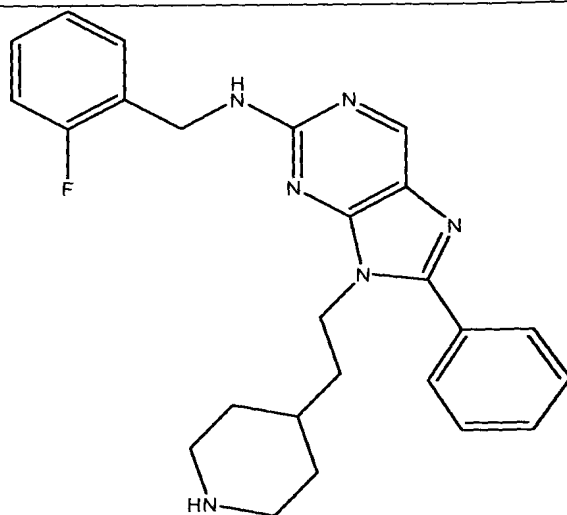
439



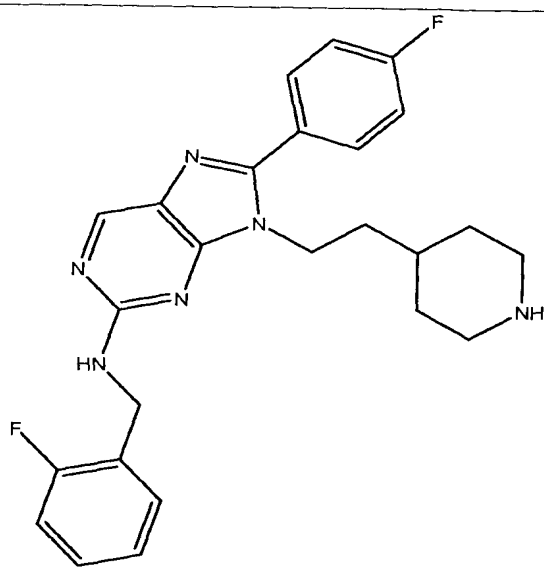
440



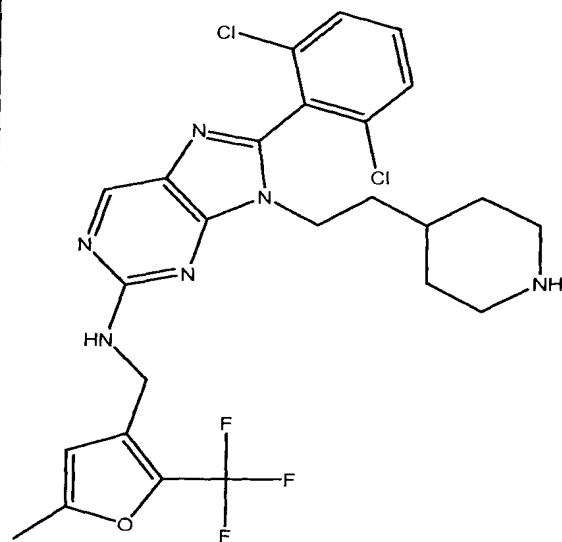
441



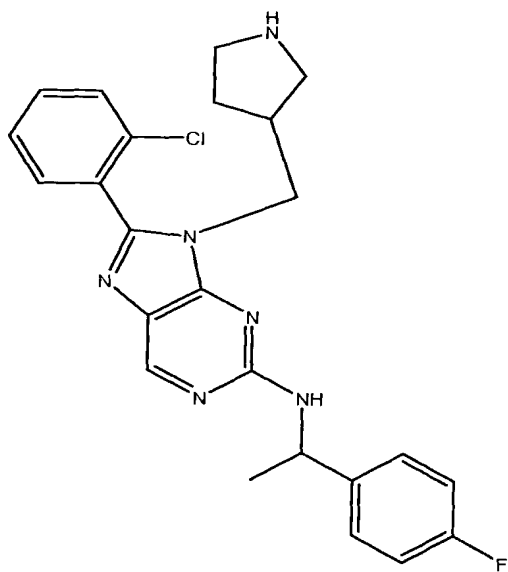
442



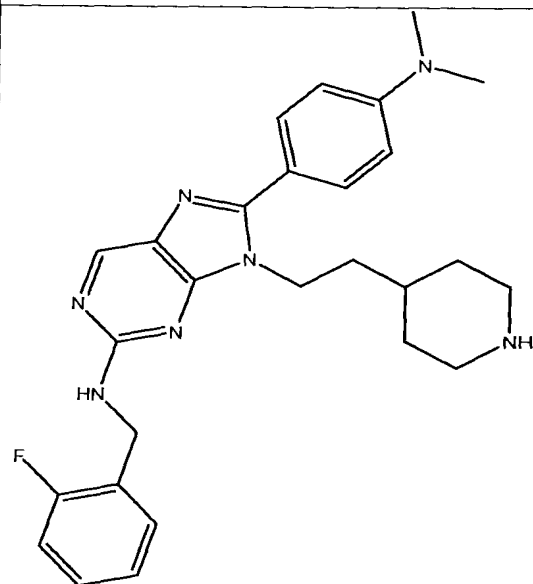
443



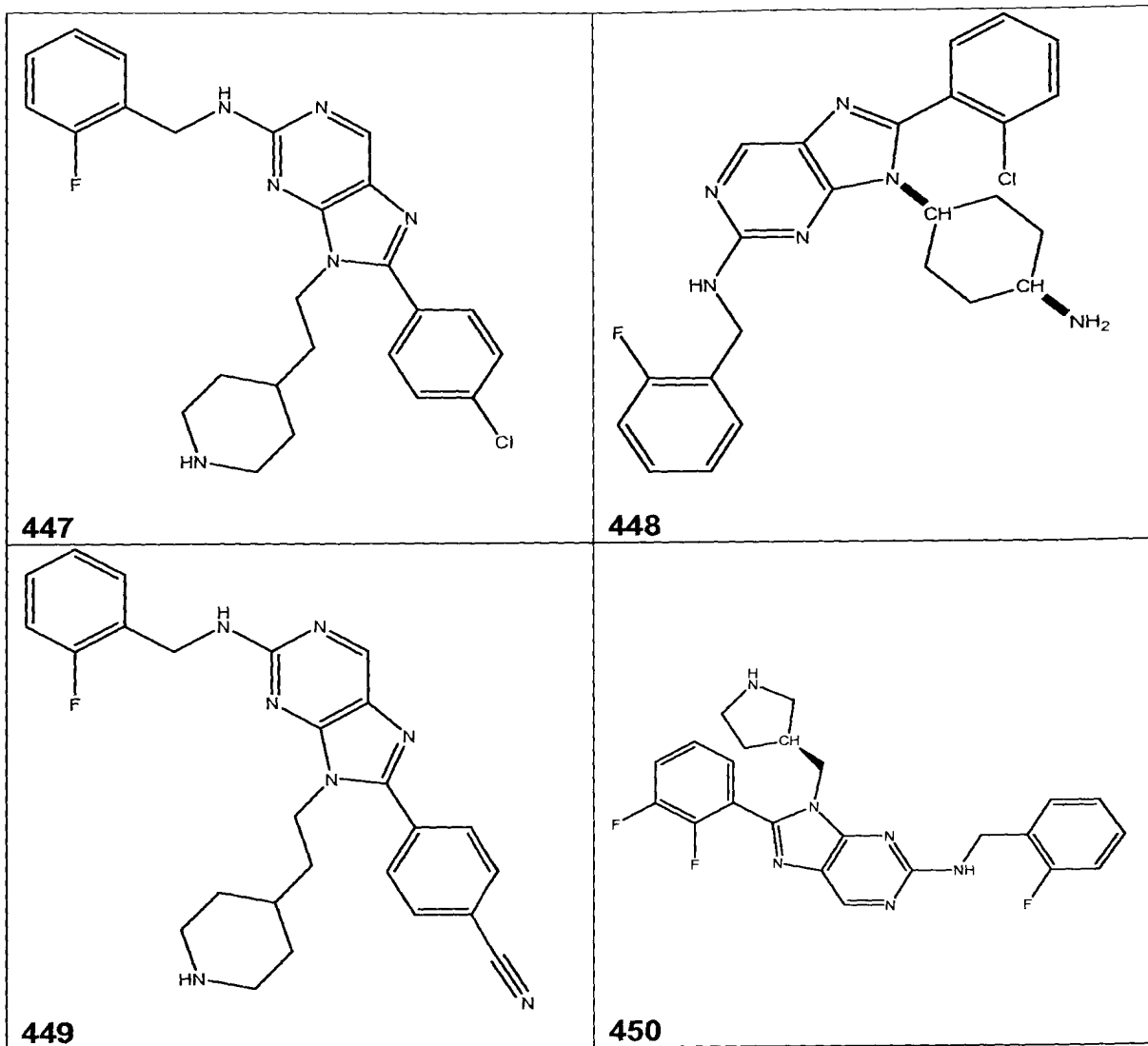
444

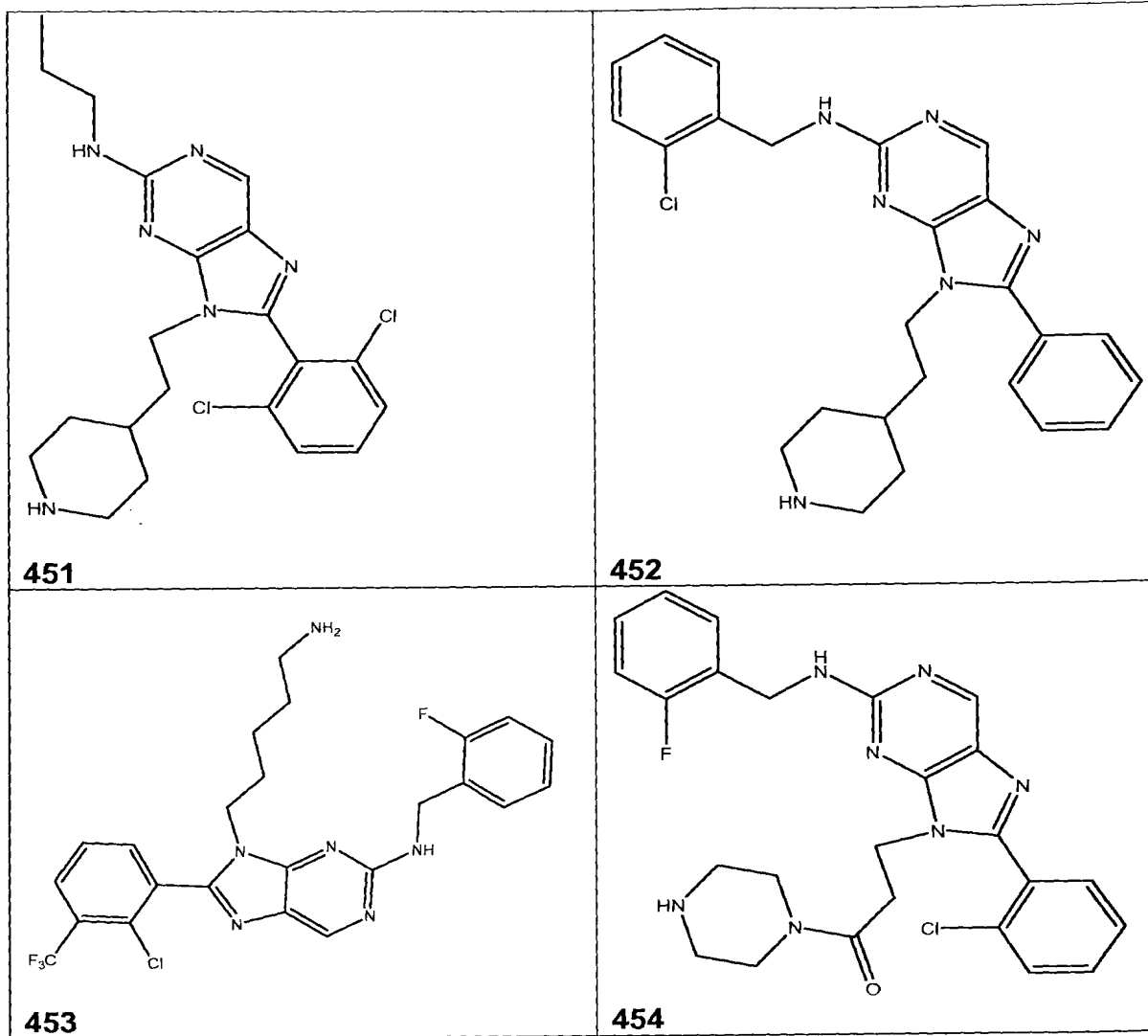


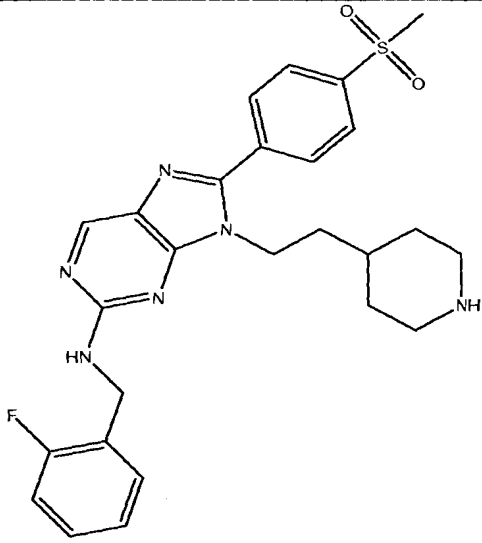
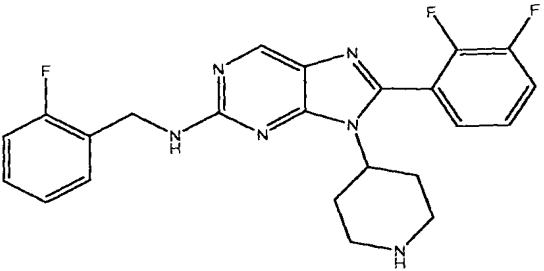
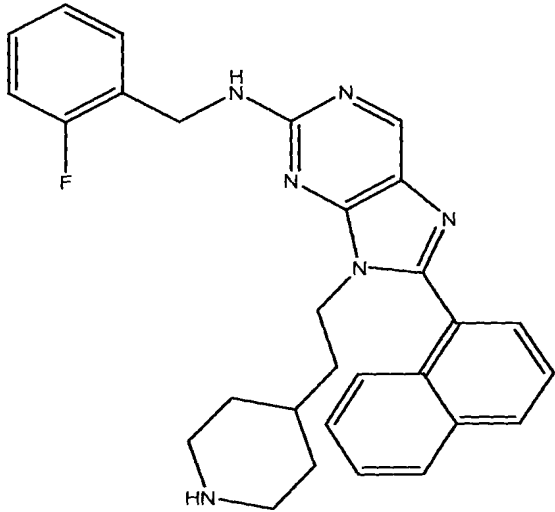
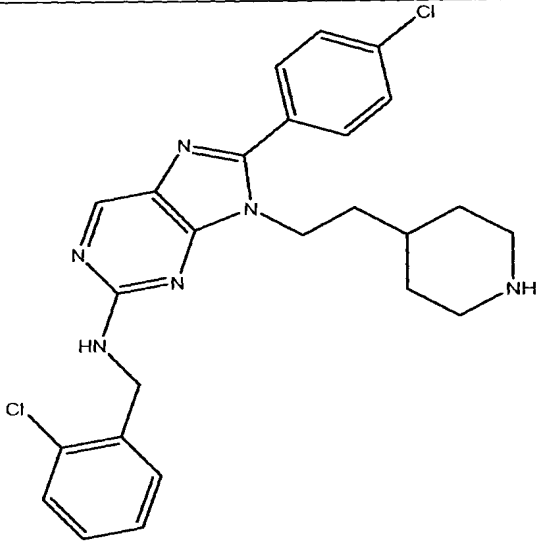
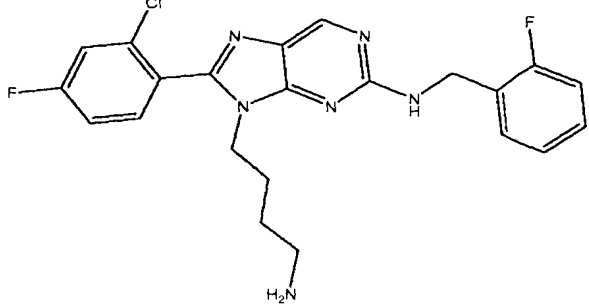
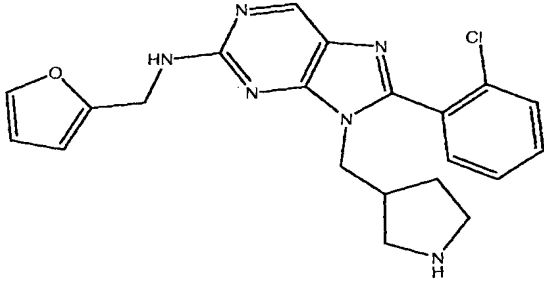
445

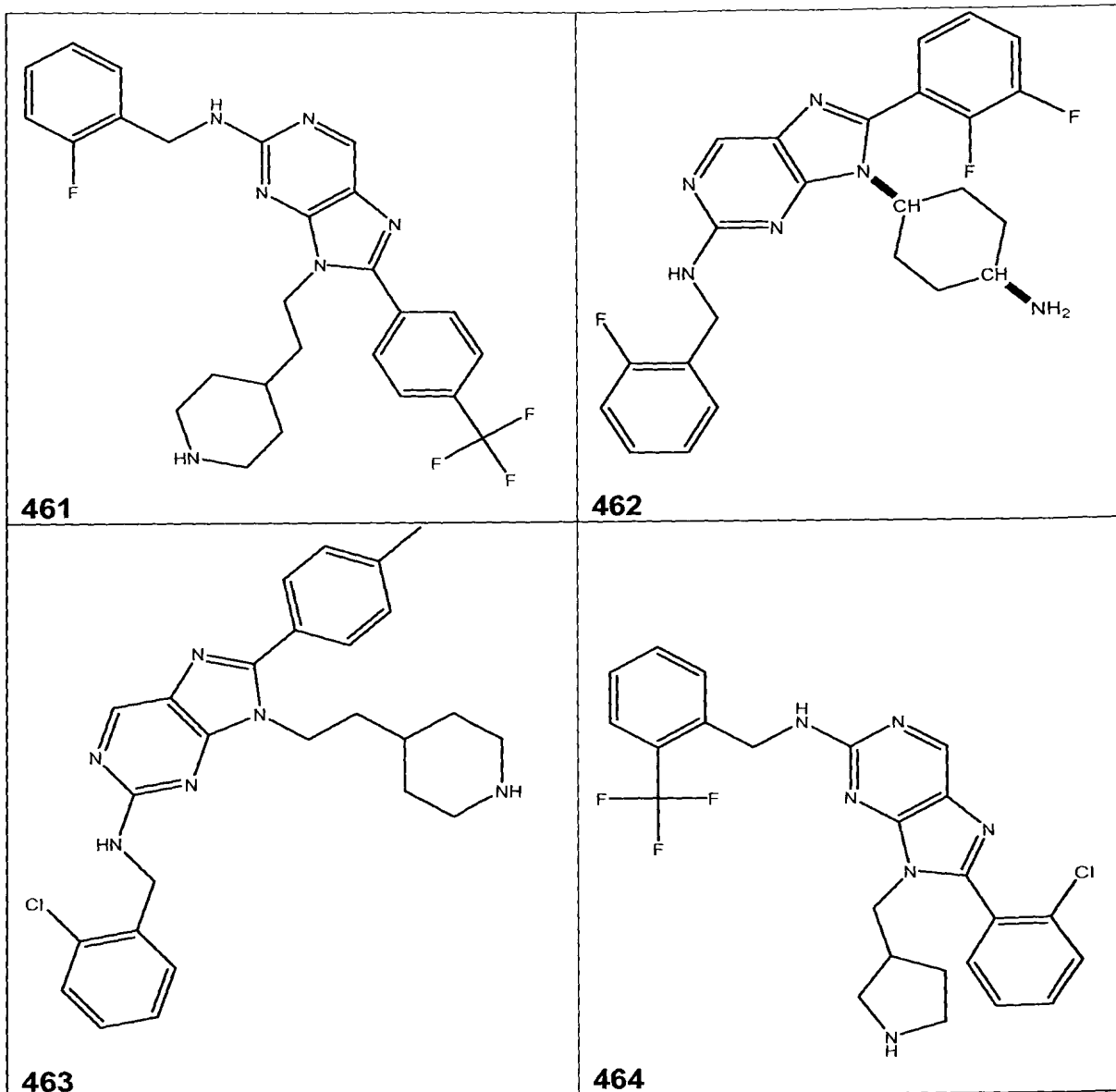


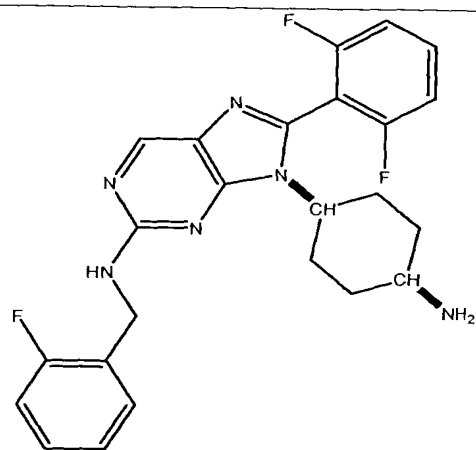
446



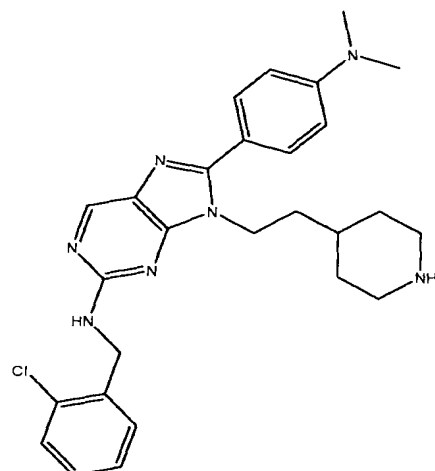


|                                                                                                       |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>455</b></p>   |  <p><b>456</b></p>   |
|  <p><b>457</b></p>  |  <p><b>458</b></p>  |
|  <p><b>459</b></p> |  <p><b>460</b></p> |

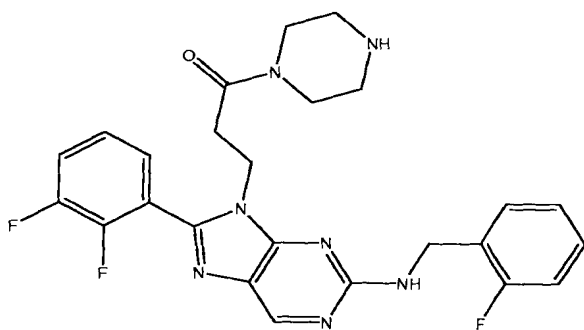




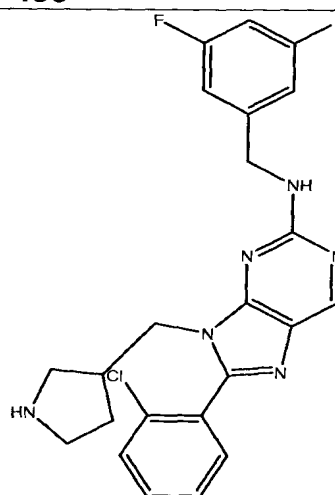
465



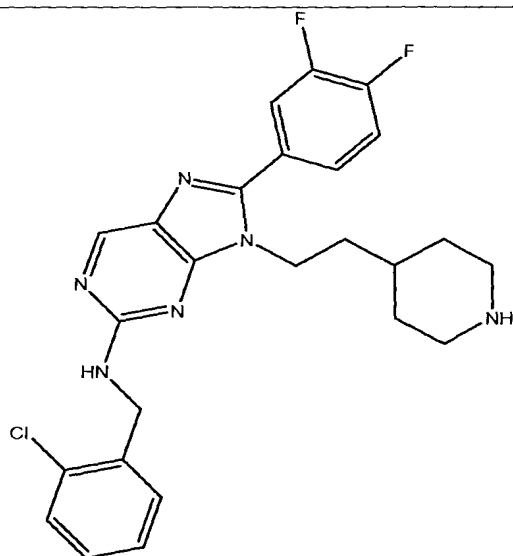
466



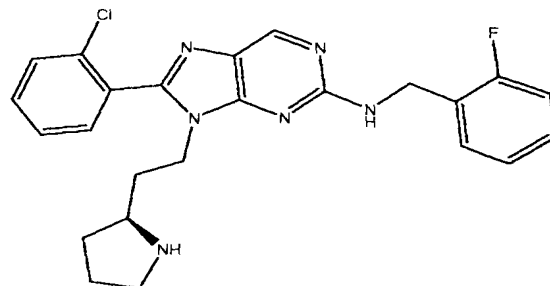
467



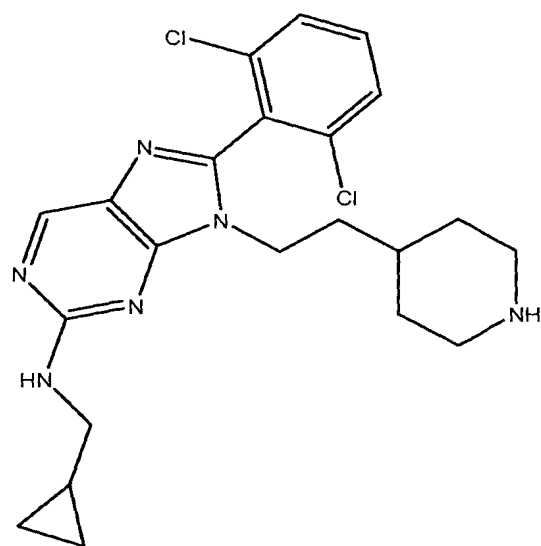
468



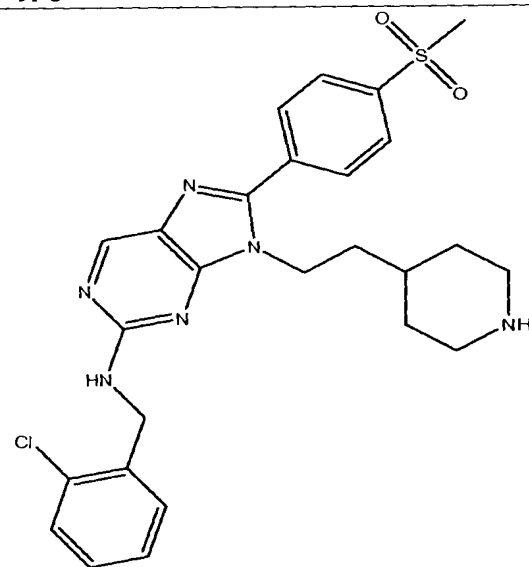
469



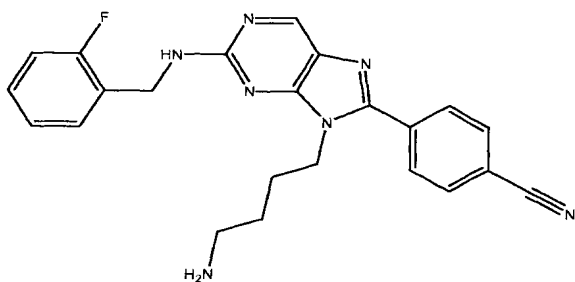
470



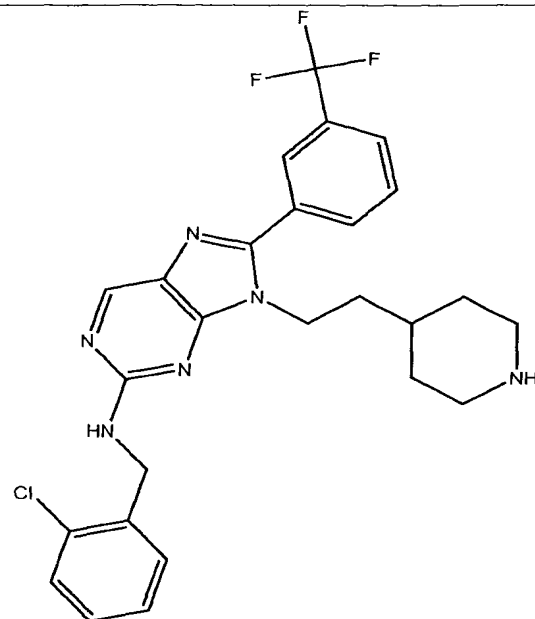
471



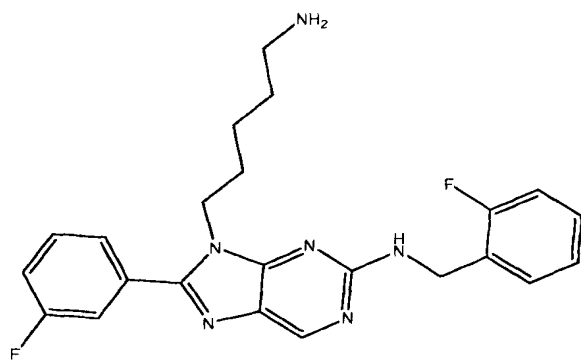
472



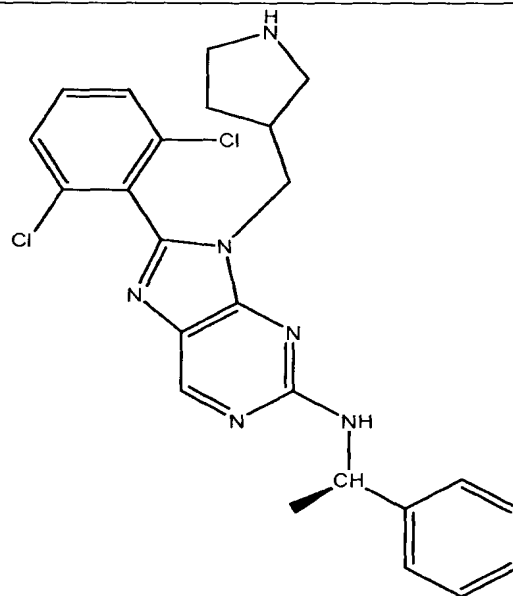
473



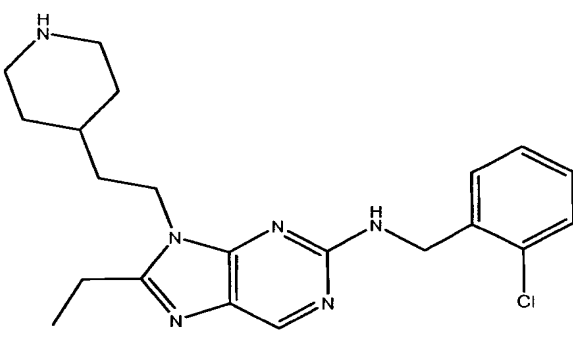
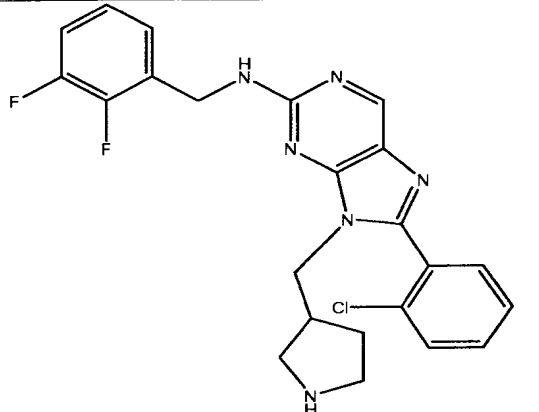
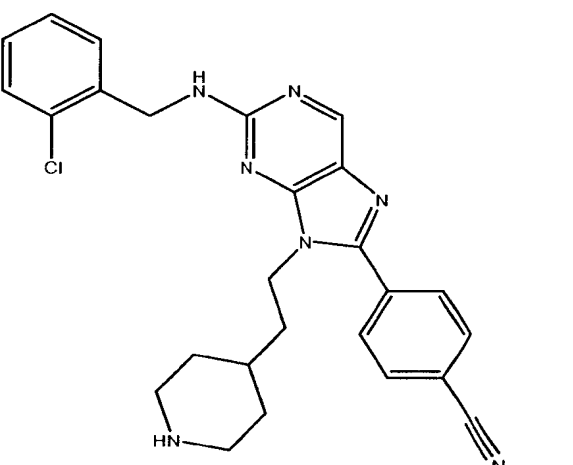
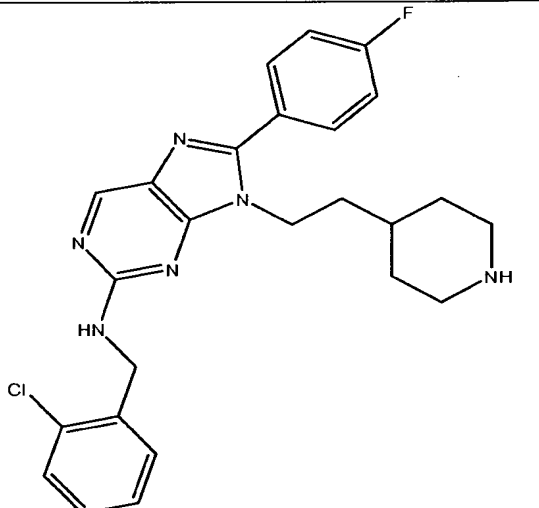
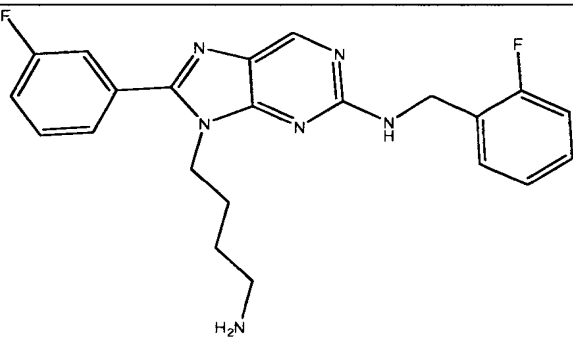
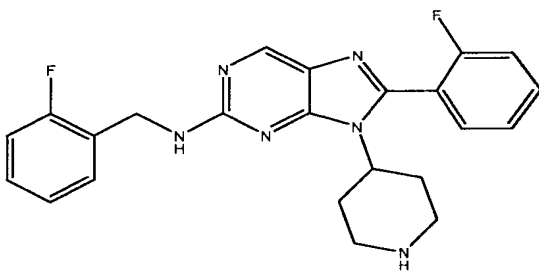
474

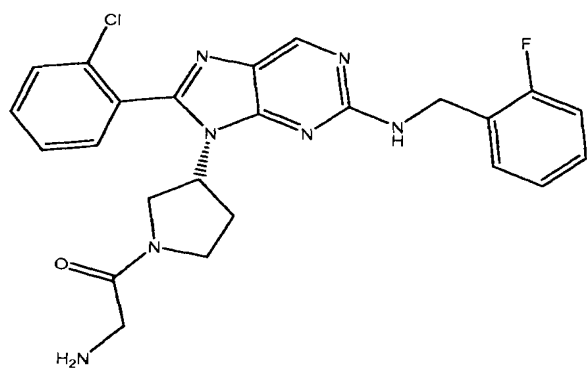


475

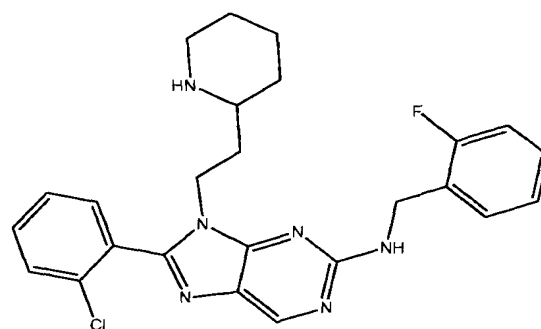


476

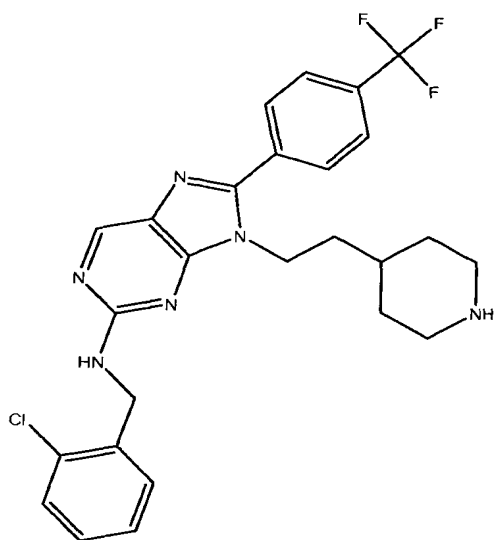
|                                                                                                       |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>477</b></p>   |  <p><b>478</b></p>   |
|  <p><b>479</b></p>  |  <p><b>480</b></p>  |
|  <p><b>481</b></p> |  <p><b>482</b></p> |



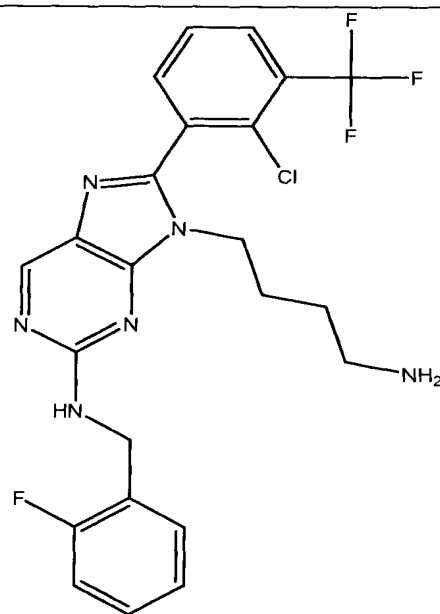
483



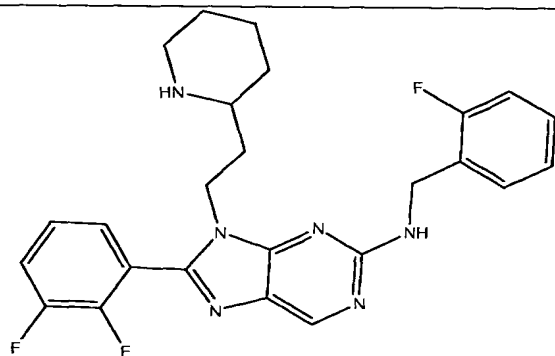
484



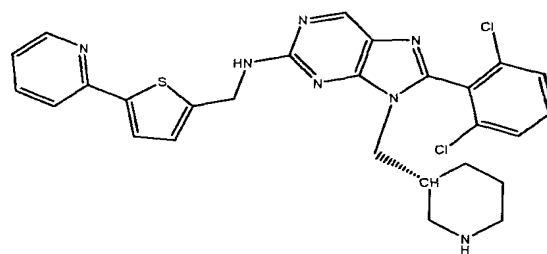
485



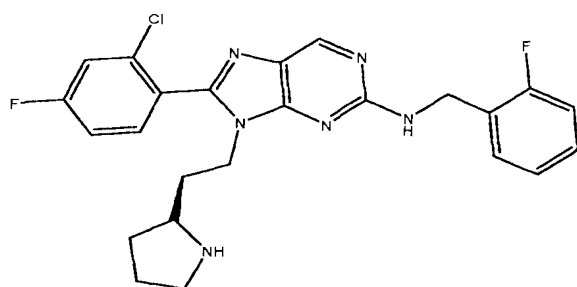
486



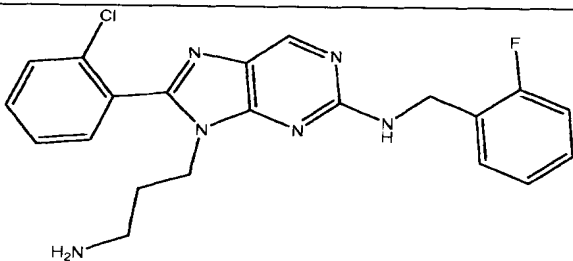
488



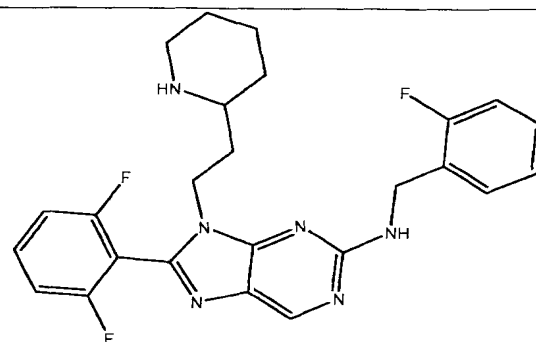
487



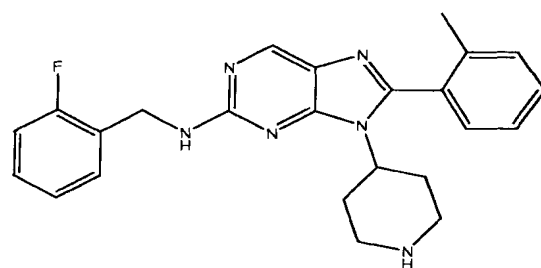
489



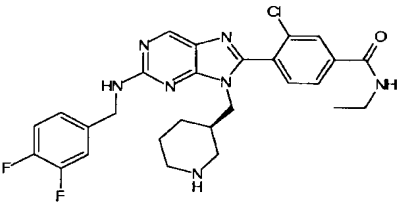
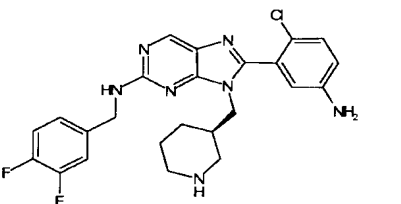
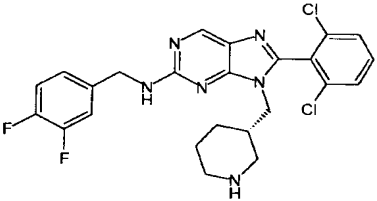
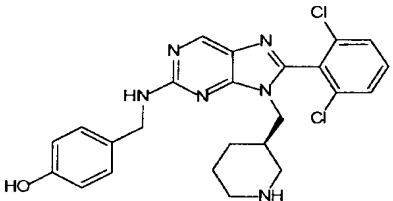
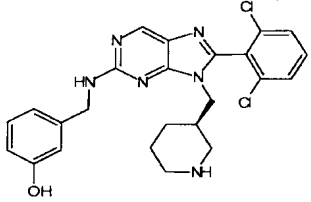
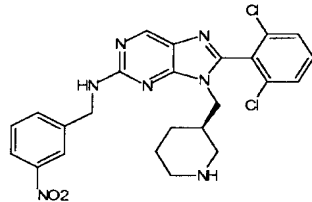
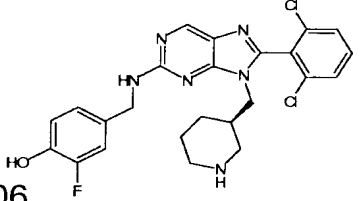
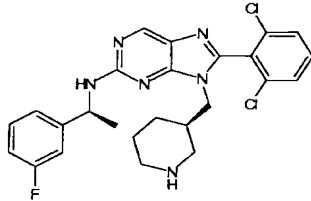
491

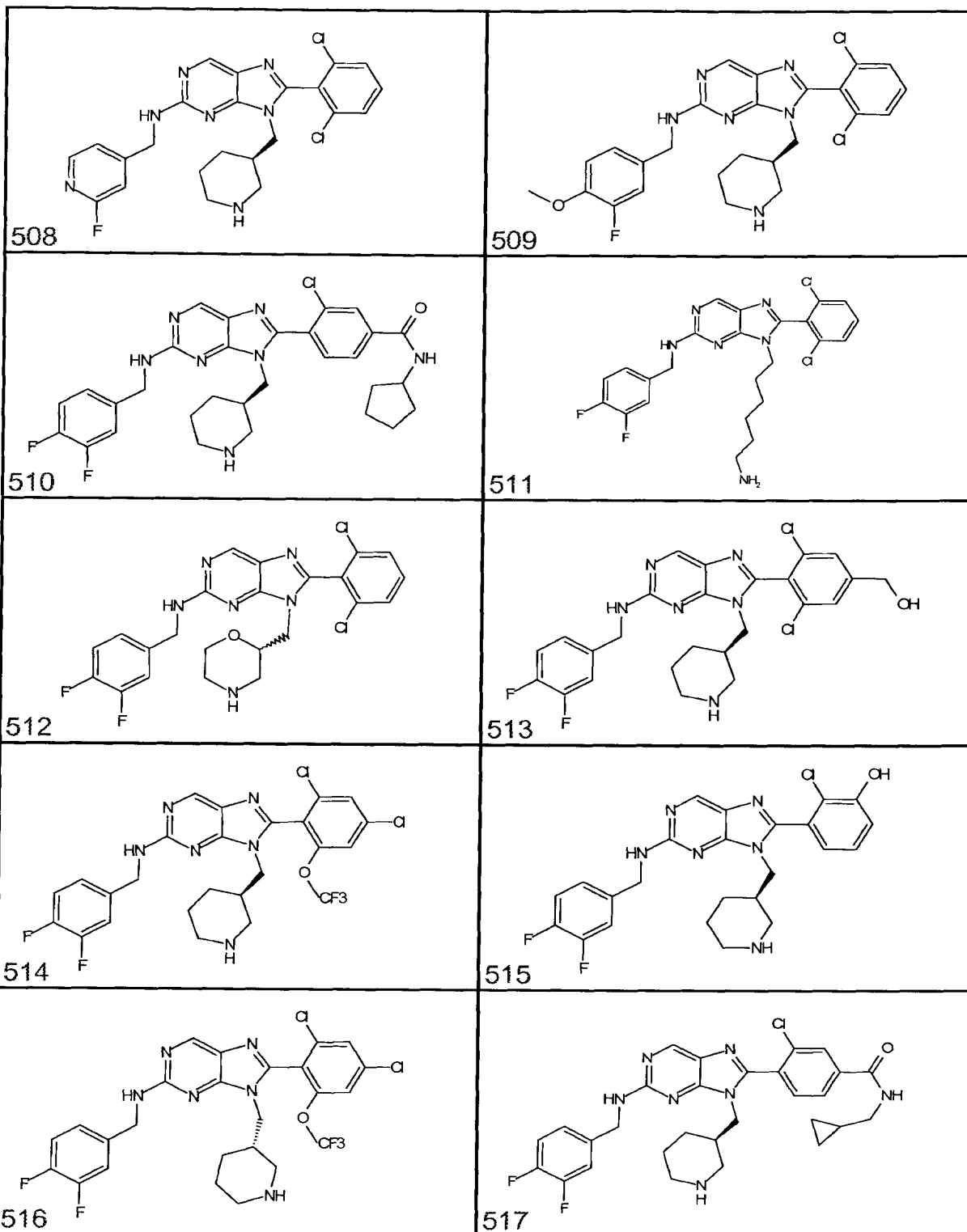


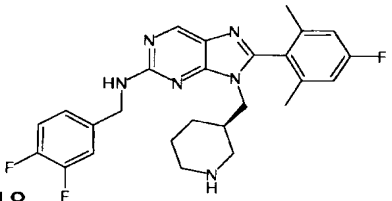
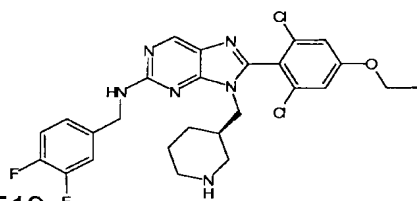
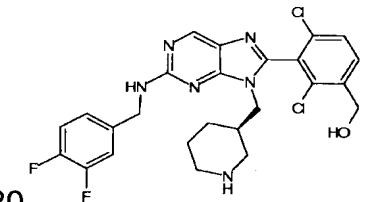
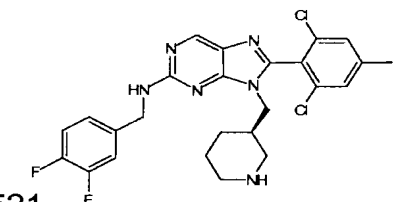
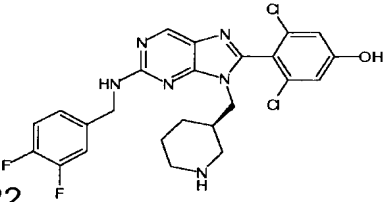
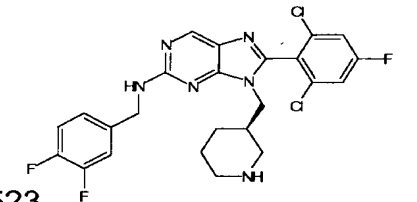
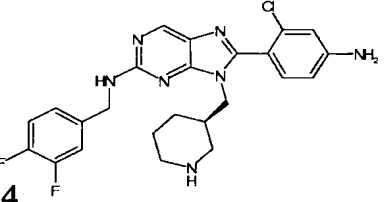
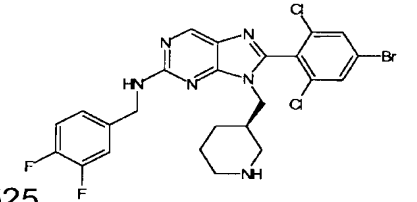
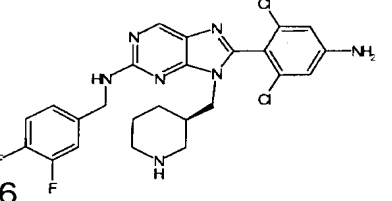
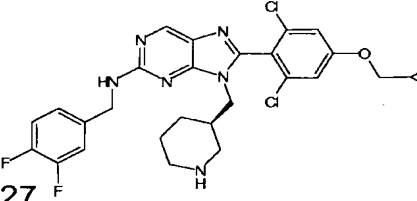
490

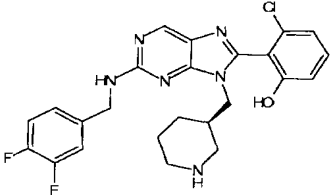
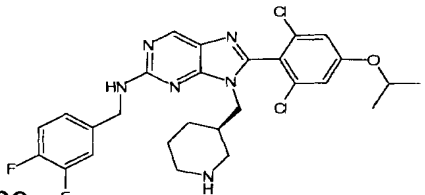
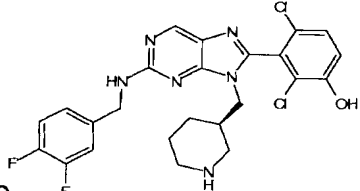
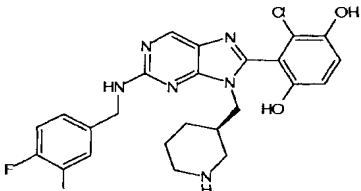
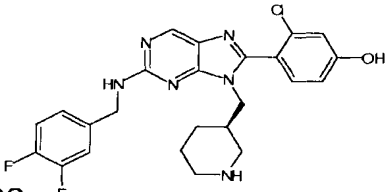
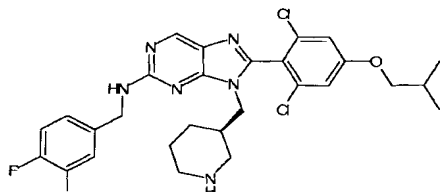
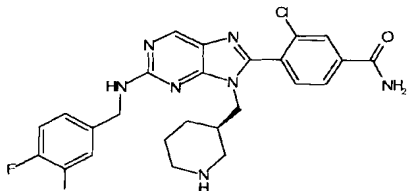
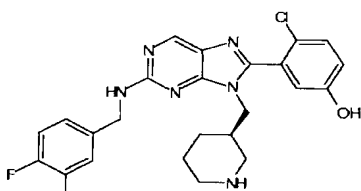
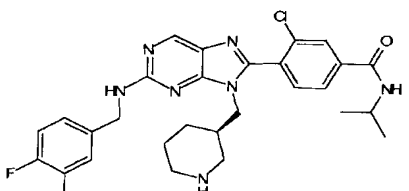
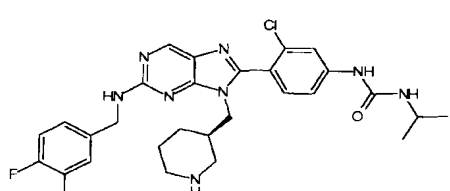


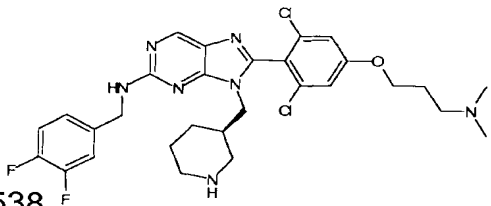
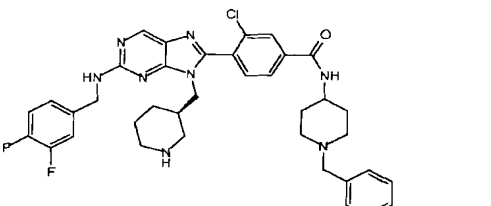
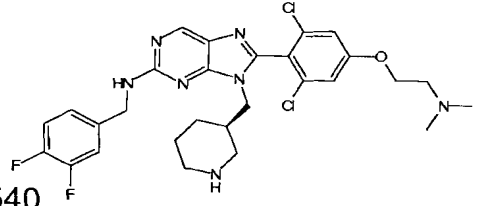
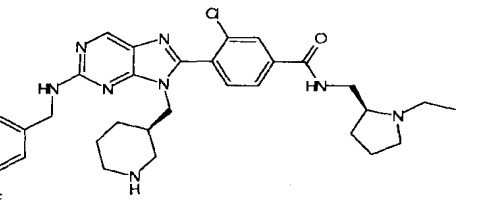
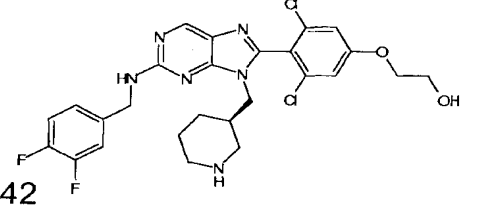
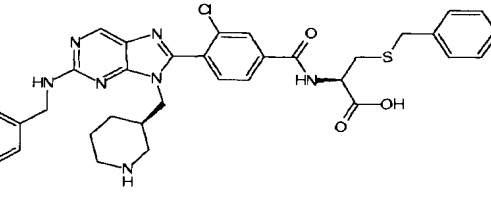
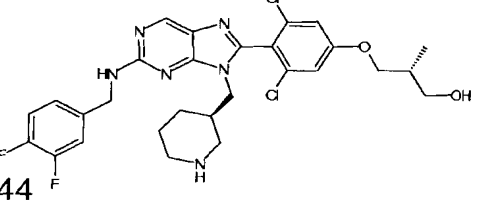
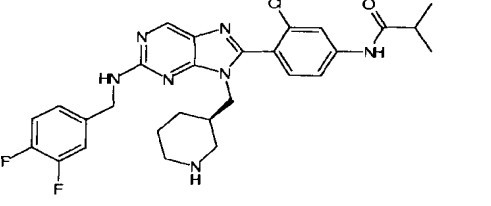
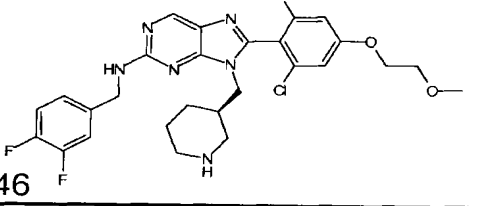
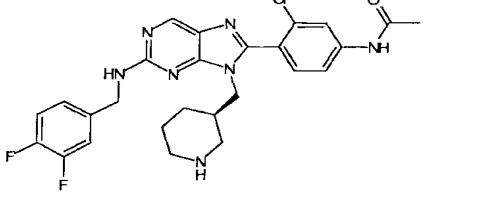
492

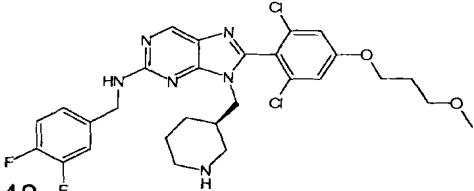
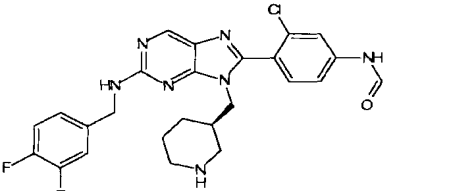
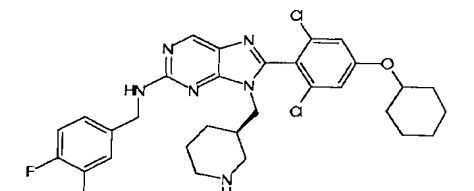
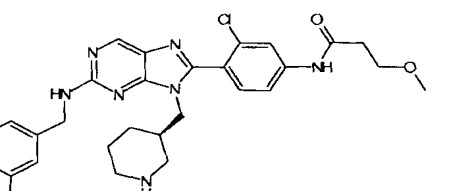
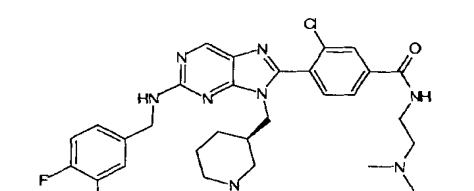
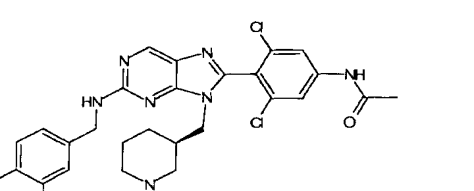
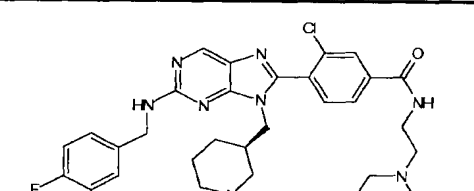
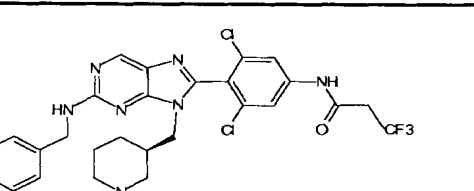
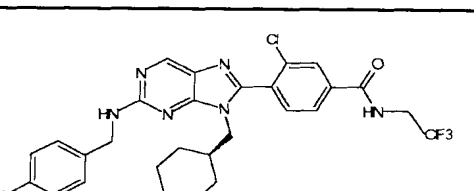
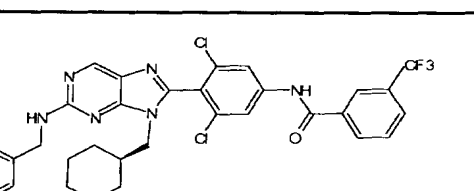
|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>500</p>  |  <p>501</p>  |
|  <p>502</p>  |  <p>503</p>  |
|  <p>504</p>  |  <p>505</p>  |
|  <p>506</p> |  <p>507</p> |

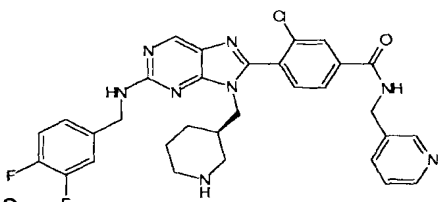
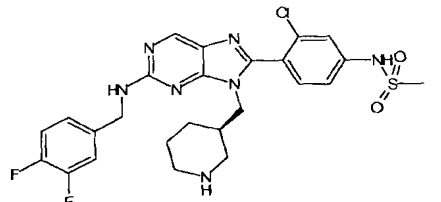
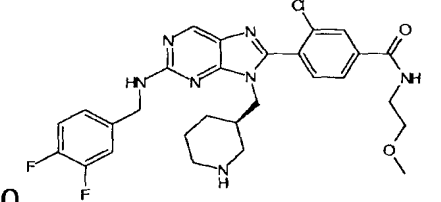
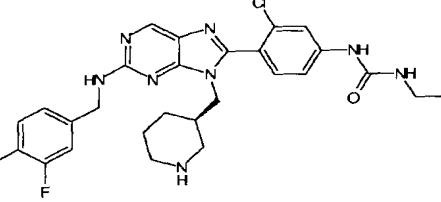
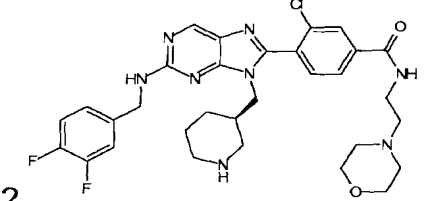
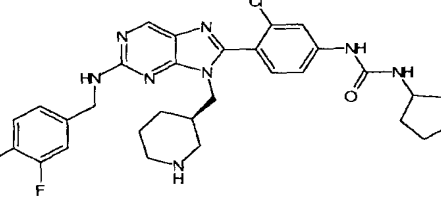
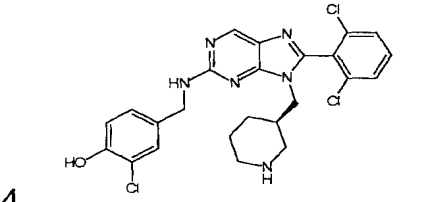


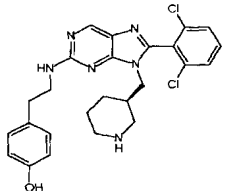
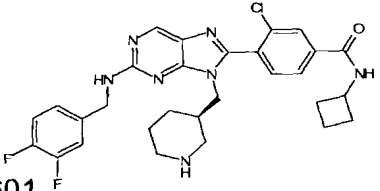
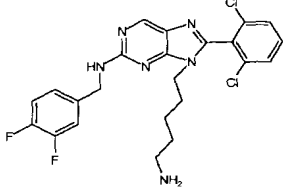
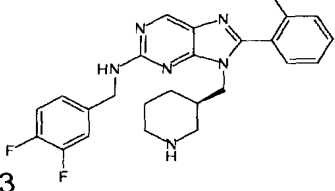
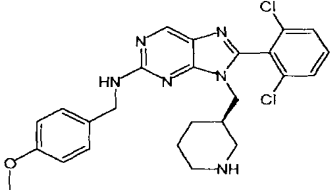
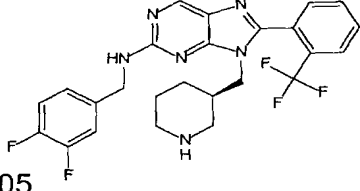
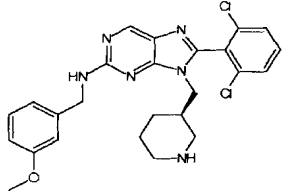
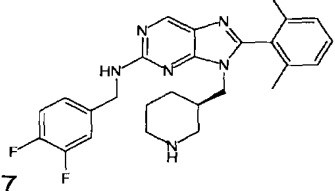
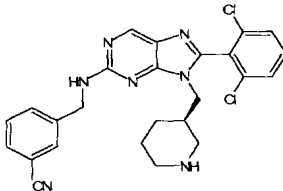
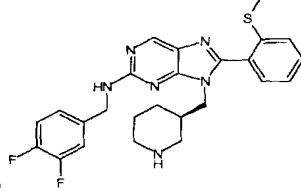
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>518</p>   |  <p>519</p>   |
|  <p>520</p>   |  <p>521</p>   |
|  <p>522</p>   |  <p>523</p>   |
|  <p>524</p>  |  <p>525</p>  |
|  <p>526</p> |  <p>527</p> |

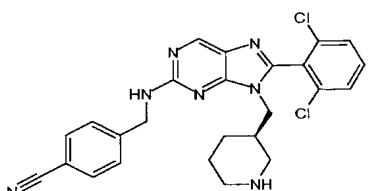
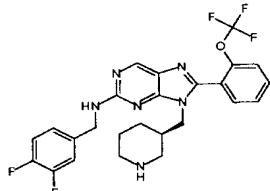
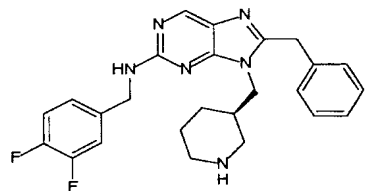
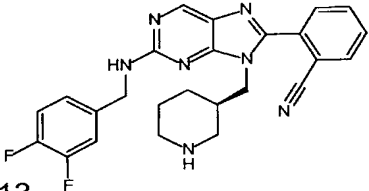
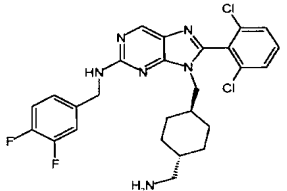
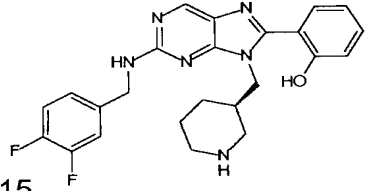
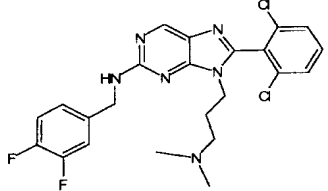
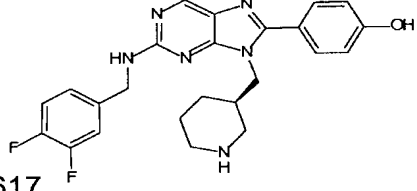
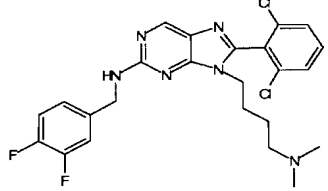
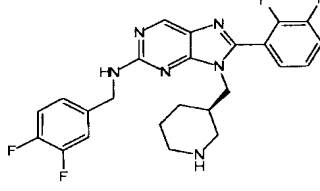
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>528</p>    | <p>529</p>    |
| <p>530</p>    | <p>531</p>    |
| <p>532</p>    | <p>533</p>    |
| <p>534</p>   | <p>535</p>   |
| <p>536</p>  | <p>537</p>  |

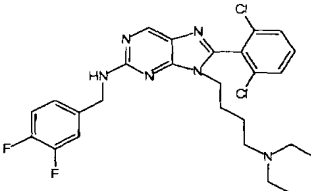
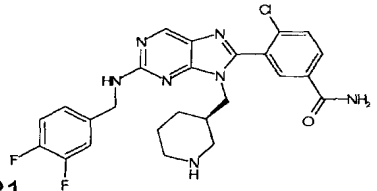
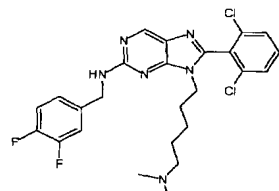
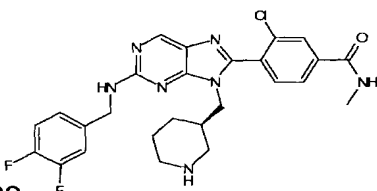
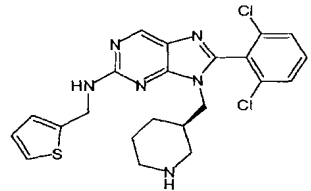
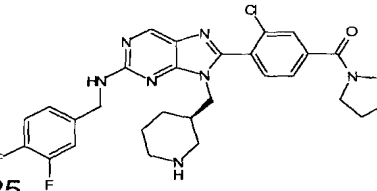
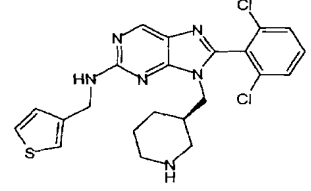
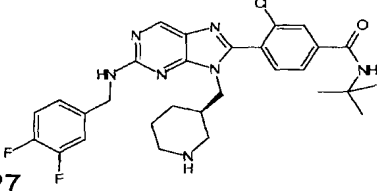
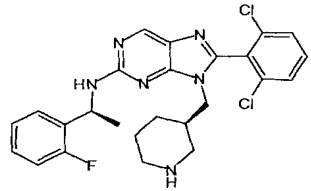
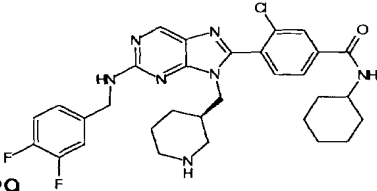
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>538</p>    | <p>539</p>    |
| <p>540</p>    | <p>541</p>    |
| <p>542</p>    | <p>543</p>    |
| <p>544</p>   | <p>545</p>   |
| <p>546</p>  | <p>547</p>  |

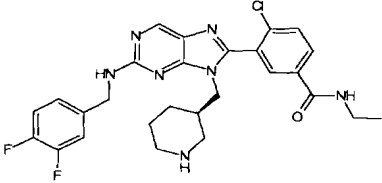
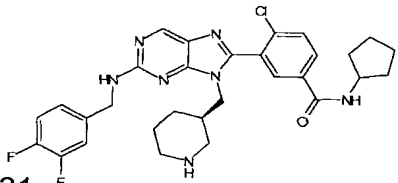
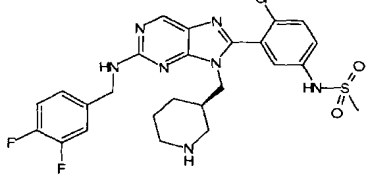
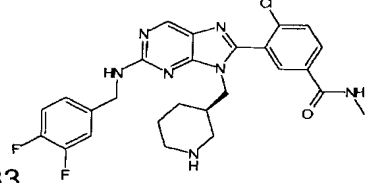
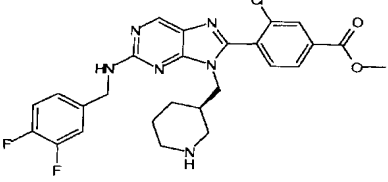
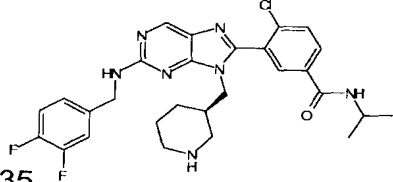
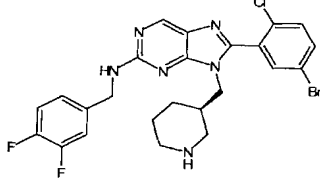
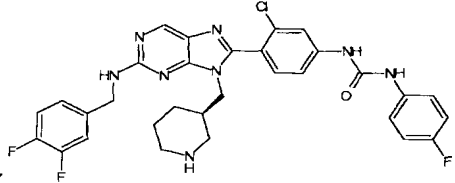
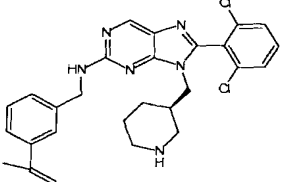
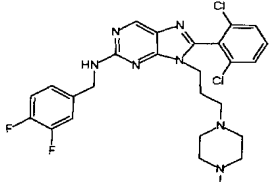
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>548</p>   |  <p>549</p>   |
|  <p>550</p>   |  <p>551</p>   |
|  <p>552</p>   |  <p>553</p>   |
|  <p>554</p>  |  <p>555</p>  |
|  <p>556</p> |  <p>557</p> |

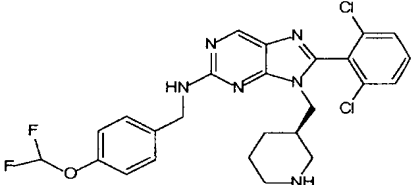
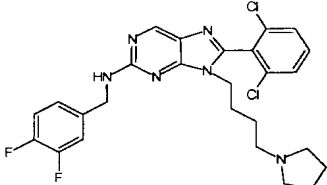
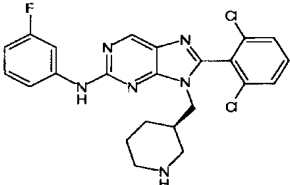
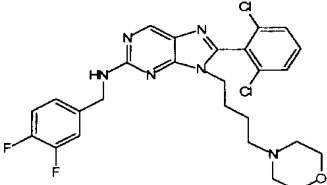
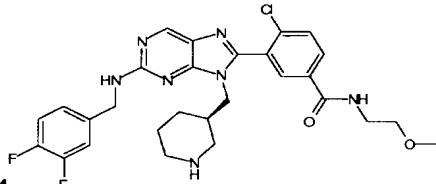
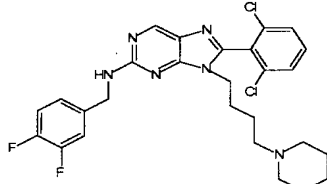
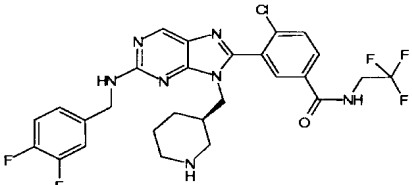
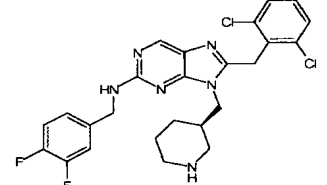
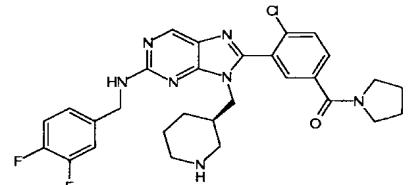
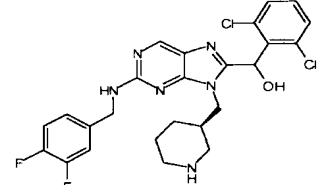
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>558</p>   | <p>559</p>  |
| <p>560</p>   | <p>561</p>  |
| <p>562</p>   | <p>563</p>  |
| <p>564</p>  |                                                                                               |

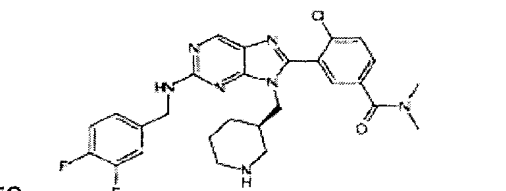
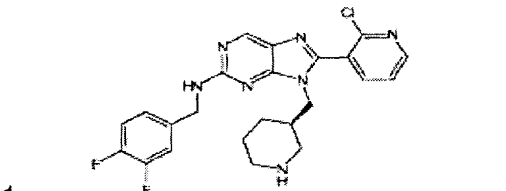
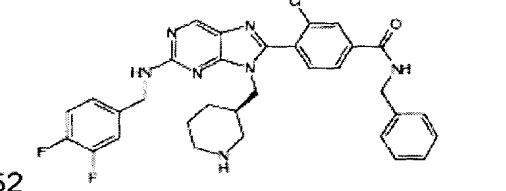
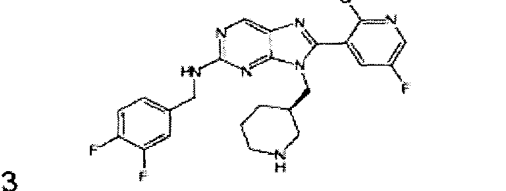
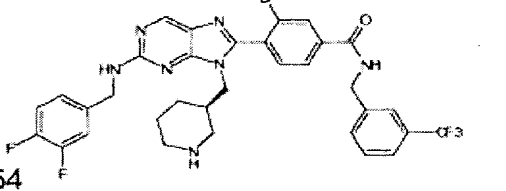
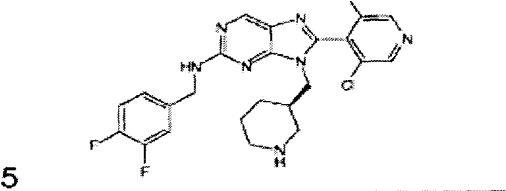
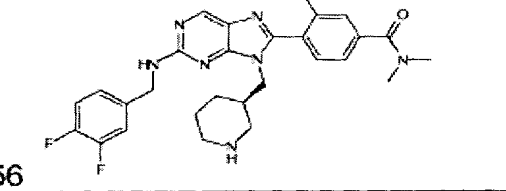
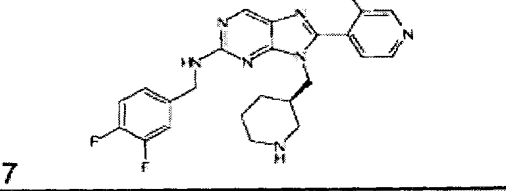
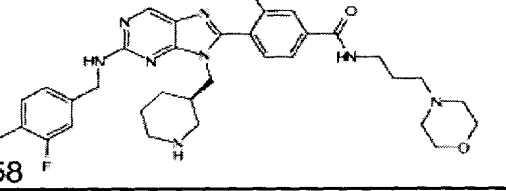
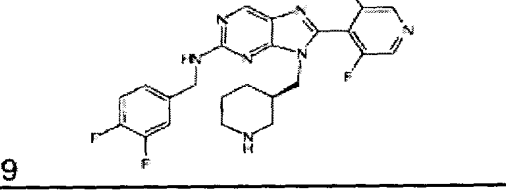
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>600</p>   |  <p>601</p>   |
|  <p>602</p>   |  <p>603</p>   |
|  <p>604</p>   |  <p>605</p>   |
|  <p>606</p>  |  <p>607</p>  |
|  <p>608</p> |  <p>609</p> |

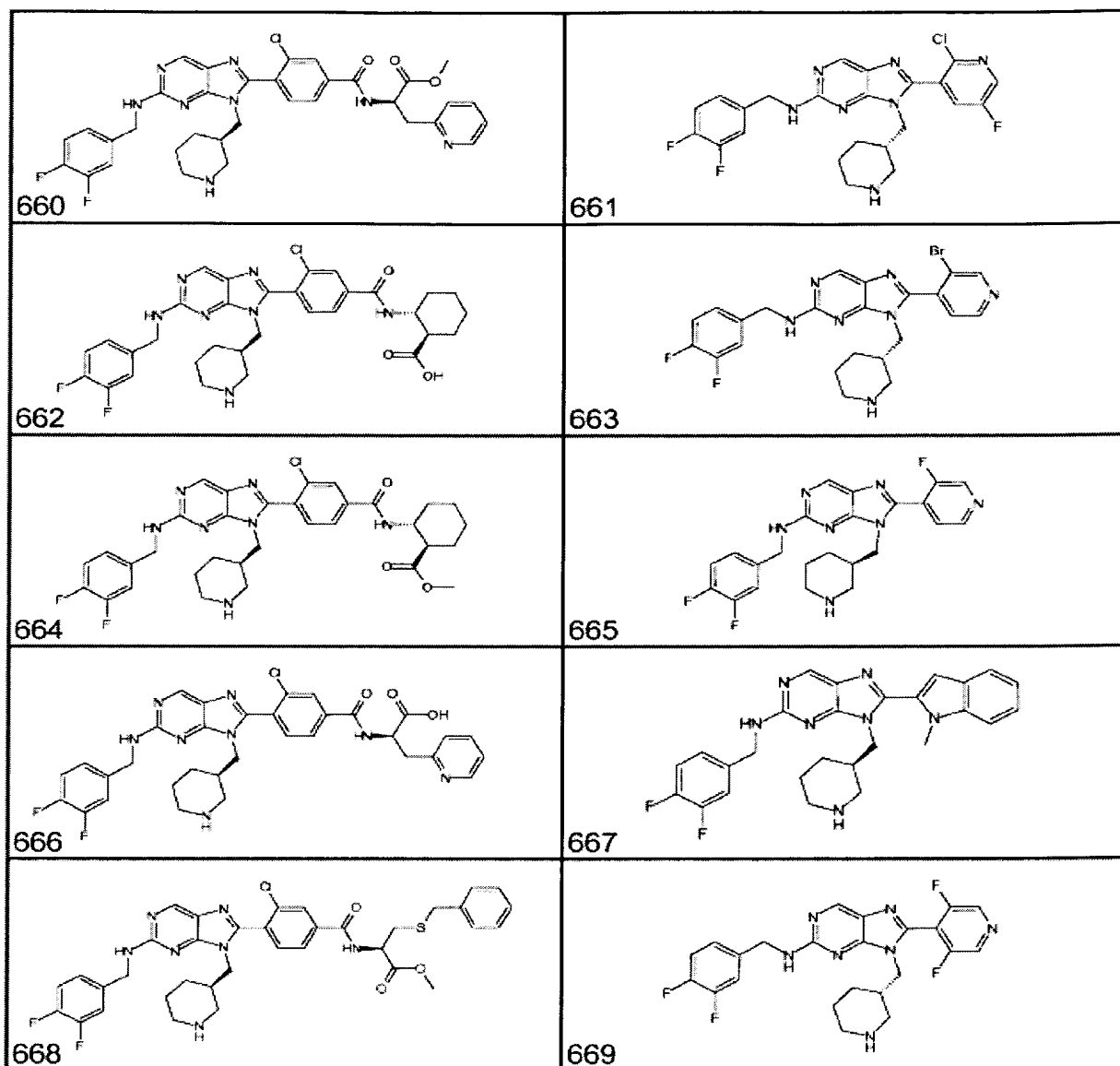
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>610</p>    | <p>611</p>    |
| <p>612</p>    | <p>613</p>    |
| <p>614</p>    | <p>615</p>    |
| <p>616</p>   | <p>617</p>   |
| <p>618</p>  | <p>619</p>  |

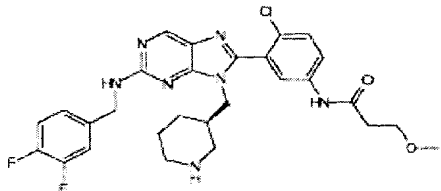
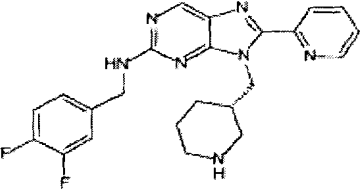
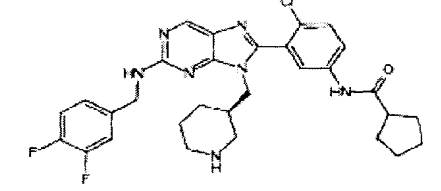
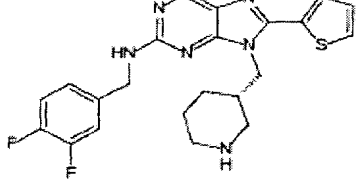
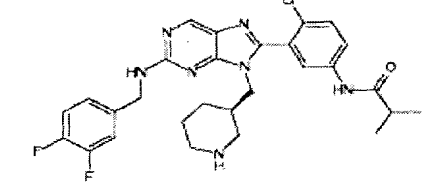
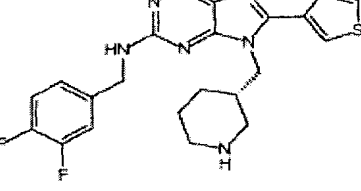
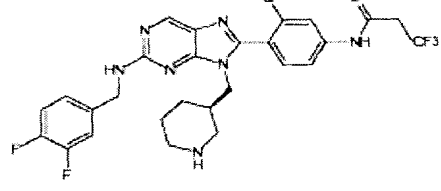
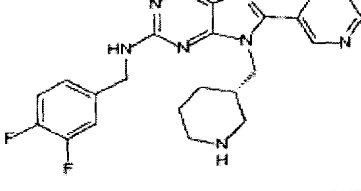
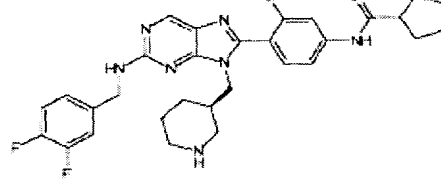
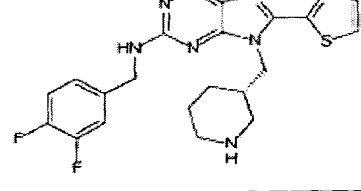
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>620</p>   |  <p>621</p>   |
|  <p>622</p>   |  <p>623</p>   |
|  <p>624</p>   |  <p>625</p>   |
|  <p>626</p>  |  <p>627</p>  |
|  <p>628</p> |  <p>629</p> |

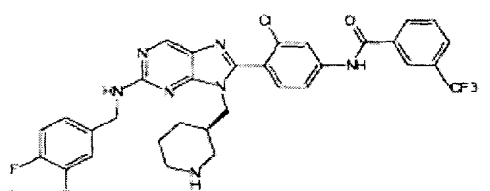
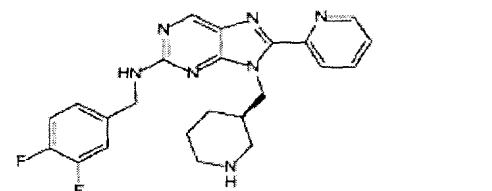
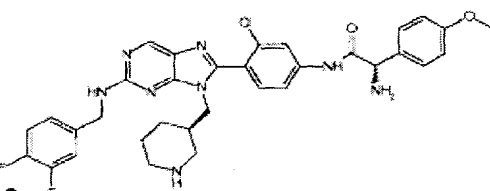
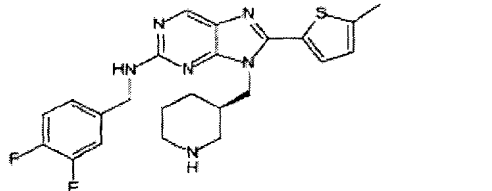
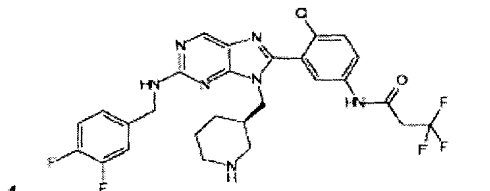
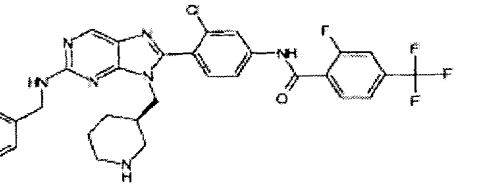
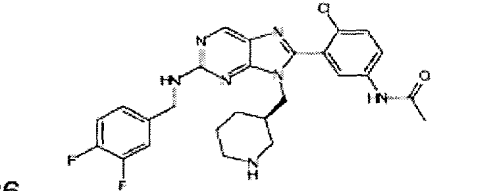
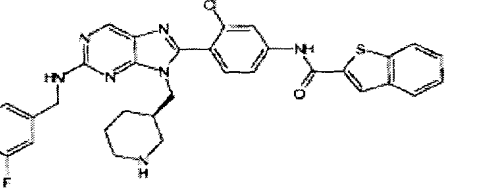
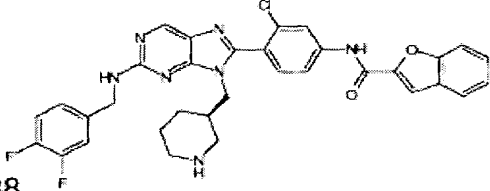
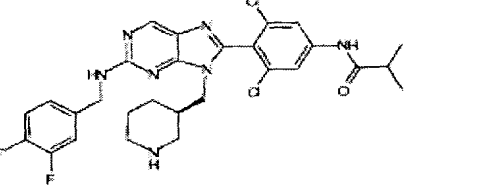
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>630</p>    | <p>631</p>    |
| <p>632</p>    | <p>633</p>    |
| <p>634</p>    | <p>635</p>    |
| <p>636</p>   | <p>637</p>   |
| <p>638</p>  | <p>639</p>  |

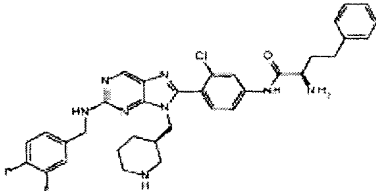
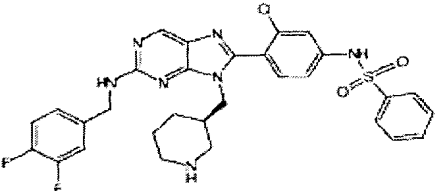
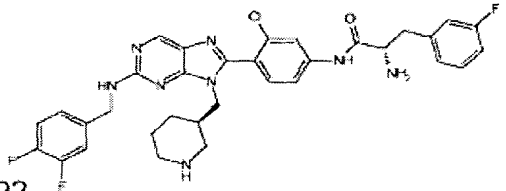
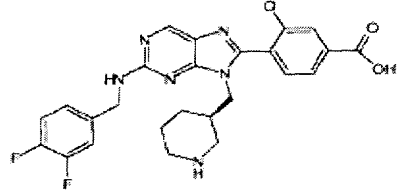
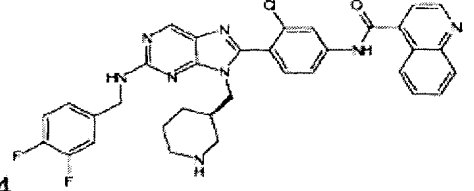
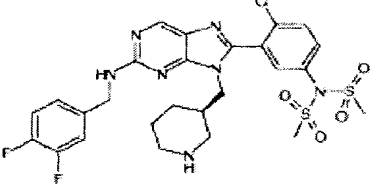
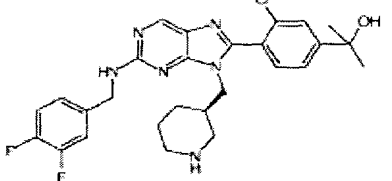
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>640</p>   |  <p>641</p>   |
|  <p>642</p>   |  <p>643</p>   |
|  <p>644</p>   |  <p>645</p>   |
|  <p>646</p>  |  <p>647</p>  |
|  <p>648</p> |  <p>649</p> |

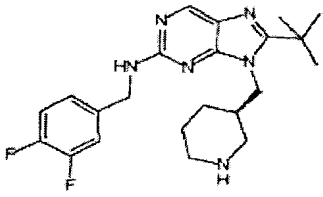
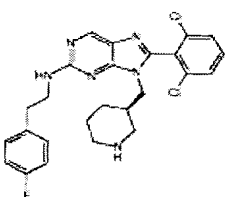
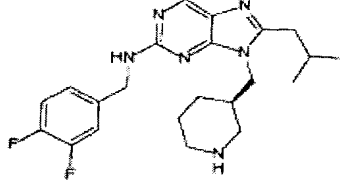
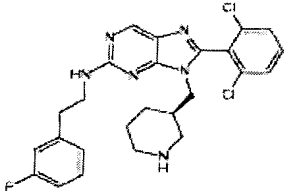
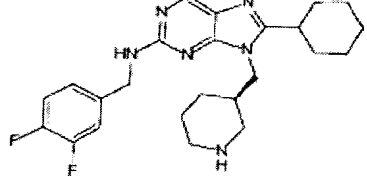
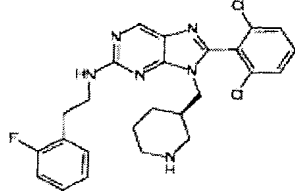
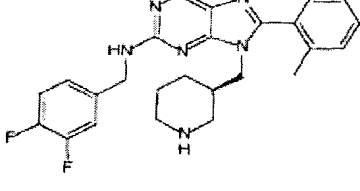
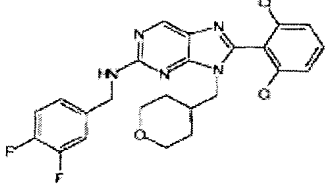
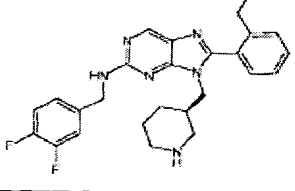
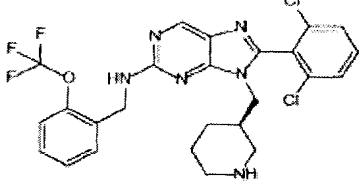
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>650</p>    | <p>651</p>    |
| <p>652</p>    | <p>653</p>    |
| <p>654</p>    | <p>655</p>    |
| <p>656</p>   | <p>657</p>   |
| <p>658</p>  | <p>659</p>  |

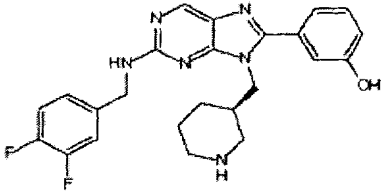
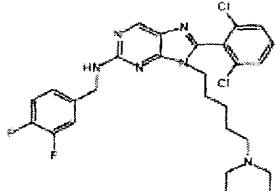
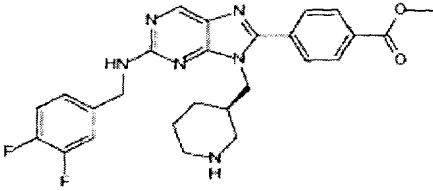
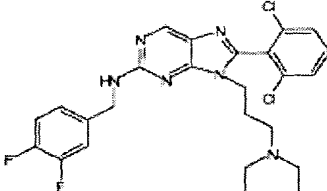
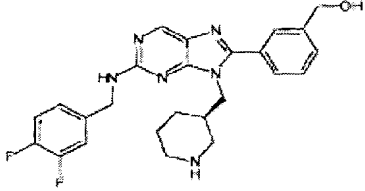
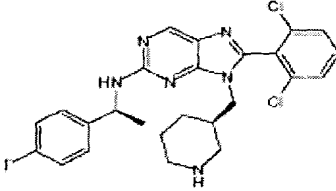
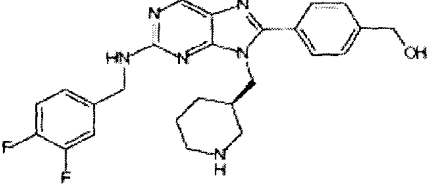
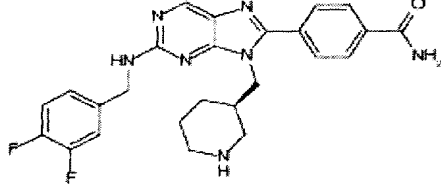
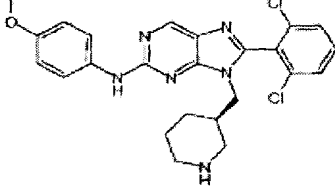
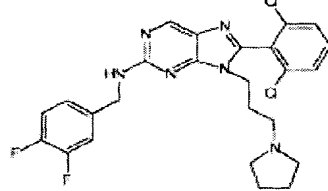


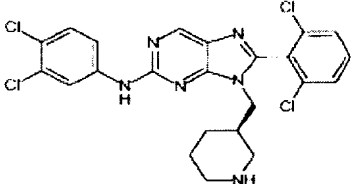
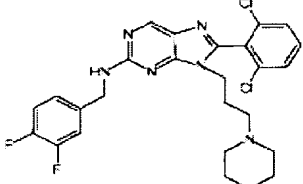
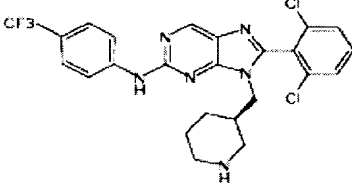
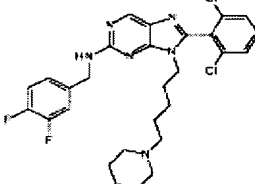
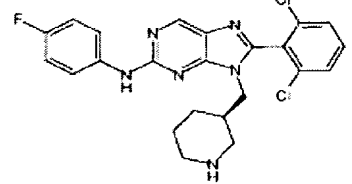
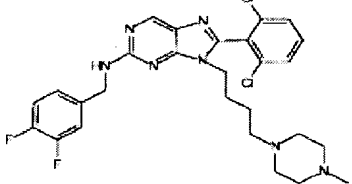
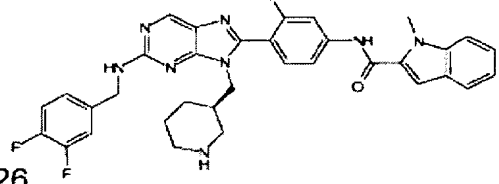
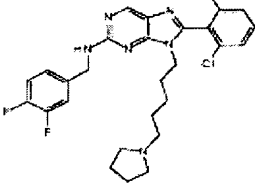
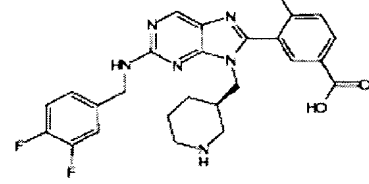
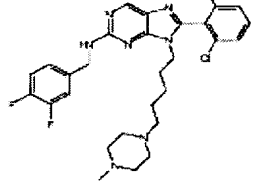
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>670</p>    | <p>671</p>    |
| <p>672</p>    | <p>673</p>    |
| <p>674</p>    | <p>675</p>    |
| <p>676</p>   | <p>677</p>   |
| <p>678</p>  | <p>679</p>  |

|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>680</p>   |  <p>681</p>   |
|  <p>682</p>   |  <p>683</p>   |
|  <p>684</p>   |  <p>685</p>   |
|  <p>686</p>  |  <p>687</p>  |
|  <p>688</p> |  <p>689</p> |

|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>690</p>   | <p>691</p>  |
| <p>692</p>   | <p>693</p>  |
| <p>694</p>   | <p>695</p>  |
| <p>696</p>  |                                                                                               |

|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>700</p>   |  <p>701</p>  |
|  <p>702</p>   |  <p>703</p>   |
|  <p>704</p>   |  <p>705</p>   |
|  <p>706</p>  |  <p>707</p>  |
|  <p>708</p> |  <p>709</p> |

|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>710</p>   |  <p>711</p>  |
|  <p>712</p>   |  <p>713</p>   |
|  <p>714</p>   |  <p>715</p>   |
|  <p>716</p>  |  <p>717</p>  |
|  <p>718</p> |  <p>719</p> |

|                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>720</p>   |  <p>721</p>    |
|  <p>722</p>   |  <p>723</p>   |
|  <p>724</p>   |  <p>725</p>    |
|  <p>726</p>  |  <p>727</p>  |
|  <p>728</p> |  <p>729</p> |

Os dados apresentados na Tabela 1 demonstram a utilidade dos compostos da invenção na inibição de PKC $\theta$ . Portanto, os compostos da invenção são úteis no tratamento de doenças mediadas por células-T, incluindo a doença autoimune, tal como artrite reumatóide e lupus eritematoso e doenças inflamatórias, tais como asma e doença inflamatória do intestino. Adicionalmente, os compostos da invenção são úteis no tratamento de câncer gastrointestinal e diabetes.

A seletividade para a inibição de PKC $\theta$  pelos compostos da invenção foi testada e os resultados são mostrados na Tabela 2. Os dados da Tabela 2 mostram os valores obtidos para seletividade da isoforma de PKC $\theta$ ,

mostrando as potências  $K_i$  Pan Vera (PV) para PKC $\theta$ , PKC delta e PKC alfa. Para  $K_i$  Pan Vera (PV) de PKC $\theta$ , as entradas identificadas com “A” têm valores abaixo de 100 nM; as entradas identificadas com “B” têm valores abaixo de 1  $\mu$ M; e as entradas identificadas com “C” têm valores abaixo de 10  $\mu$ M. Para  $K_i$  Pan Vera (PV) de PKC delta e PKC alfa, as entradas identificadas com “1” têm valores acima de 250 nM; as entradas identificadas com “2” têm valores acima de 1  $\mu$ M; as entradas identificadas com “3” têm valores acima de 10  $\mu$ M.

A Tabela 2 também mostra a seletividade dos compostos da invenção, mostrando seus valores de IC<sub>50</sub> para SGK cinase. As entradas identificadas com “1” têm valores acima de 250 nM; as entradas identificadas com “2” têm valores acima de 1  $\mu$ M; as entradas identificadas com “3” têm valores acima de 10  $\mu$ M.

Tabela 2.

| Composto | Ki PV (nM) | Ki PV-delta (nM) | Ki PV-alfa (nM) | IC50-SGK1 (nM) |
|----------|------------|------------------|-----------------|----------------|
| 100      | A          | 1                | 2               | Inativo        |
| 101      | A          | 1                | 2               | Inativo        |
| 102      | A          | 2                | 2               | 3              |
| 103      | A          | 1                | 2               |                |
| 104      | A          | 1                | 2               | 3              |
| 105      | A          | 1                | 2               | Inativo        |
| 106      | B          | 2                | 3               | Inativo        |
| 107      | B          | 2                | 3               |                |
| 108      | B          | 2                | 2               | Inativo        |
| 109      | A          | 2                | 2               | Inativo        |
| 110      | A          | 2                | 2               | 2              |
| 111      | A          | 2                | 2               | Inativo        |
| 113      | A          | 1                | 2               |                |
| 114      |            |                  |                 | Inativo        |
| 115      | B          | 2                | 3               | 3              |
| 116      | B          | 2                | 3               | Inativo        |
| 117      | B          | 2                | 2               | Inativo        |
| 118      | B          | 2                | 2               | 3              |
| 119      | A          | 2                | 2               |                |
| 120      | B          | 2                | 2               | Inativo        |

|     |   |   |   |         |
|-----|---|---|---|---------|
| 121 | A | 2 | 2 | Inativo |
| 122 | B | 2 | 3 | Inativo |
| 123 | B | 2 | 2 |         |
| 124 | B | 2 | 2 | 3       |
| 125 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 126 | B | 2 | 2 | 2       |
| 127 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 128 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 129 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 130 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 131 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 132 | C | 2 | 3 |         |
| 133 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 134 | C | 2 | 3 | Inativo |
| 135 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 136 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 137 |   |   |   | Inativo |
| 138 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 139 | B | 2 | 2 |         |
| 140 | B | 2 | 2 |         |
| 141 | B | 3 | 3 | 2       |
| 142 | B | 2 | 2 | 3       |
| 143 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 144 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 145 | B | 2 | 2 |         |
| 146 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 147 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 148 | B | 2 | 2 | 3       |
| 149 | B | 2 |   | 3       |
| 150 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 151 | B | 2 | 2 | 3       |
| 152 | B | 2 | 2 |         |
| 153 | B | 2 | 2 | 2       |
| 154 | C | 2 | 2 | 2       |
| 155 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 156 | B | 2 | 3 | 2       |
| 157 | B | 2 | 2 |         |
| 158 | B | 2 | 2 | 3       |
| 159 | B | 2 | 2 |         |
| 160 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 161 | A | 1 | 1 | 3       |
| 162 | B | 3 | 2 | Inativo |
| 163 | B | 2 | 2 | Inativo |

|     |   |   |   |         |
|-----|---|---|---|---------|
| 164 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 165 | C | 2 | 3 |         |
| 166 | B | 2 | 2 | 3       |
| 167 | B | 2 | 3 | Inativo |
| 168 | B | 2 | 3 | Inativo |
| 169 | B | 2 | 3 |         |
| 170 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 171 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 172 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 173 | C | 2 | 2 | 3       |
| 174 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 175 | B | 2 |   | Inativo |
| 200 | C | 2 | 3 | Inativo |
| 201 |   |   |   | Inativo |
| 203 | B | 2 | 3 |         |
| 204 | B | 2 | 3 |         |
| 205 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 206 | C | 2 | 3 | 3       |
| 207 | C | 2 | 3 | Inativo |
| 209 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 210 | C | 2 | 3 | Inativo |
| 211 | B | 2 | 2 | 2       |
| 212 | C | 3 | 3 | Inativo |
| 213 | C | 3 | 3 | Inativo |
| 214 | C | 2 | 2 | 3       |
| 215 |   |   |   | Inativo |
| 216 | B | 2 | 2 | Inativo |
| 217 | B | 3 | 3 | Inativo |
| 220 | B | 2 | 2 |         |
| 221 |   |   |   | Inativo |
| 222 |   |   |   | Inativo |
| 223 | B | 2 | 2 | 3       |
| 226 | B | 2 | 2 |         |
| 238 | B | 2 | 2 |         |
| 240 | B | 2 | 3 | Inativo |
| 262 | B | 2 | 2 |         |

Os compostos da invenção foram também testados *in vivo*. A Tabela 3 abaixo demonstra os resultados da produção de interleucina-2 (IL-2) induzida por anti-CD3 em camundongos, que foi realizada nos seguintes protocolos descritos em Goldberg et al. (2003), J.Med. Chem. 46, 1337-1349.

**Tabela 3.**

| Composto                                          | Dose subcutânea<br>mg/kg | % de inibição de<br>produção IL-2 |
|---------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Veículo (nenhum medicamento)                      | 0                        | 0                                 |
| FK506 (controle positivo, imunossupressão global) | 1                        | 87                                |
| 113                                               | 30                       | 38                                |
| 100                                               | 30                       | 38                                |
| 101                                               | 30                       | 58                                |
| 120                                               | 30                       | 35                                |

IL-2 é uma linfocina derivada de célula T que modula o efeito imunológico em muitas células do sistema imune, incluindo as células T citotóxicas, células matadoras naturais, células B ativadas e células ativadas por linfocina. É um potente mitógeno de célula T, que é necessário para a proliferação de célula T, promovendo sua progressão de G1 a fase S do ciclo da célula. É um fator de crescimento para todas as subpopulações de linfócitos T, bem como estimulante do crescimento das células NK. Também atua como um fator de crescimento para as células B e estimula a síntese de anticorpo.

Devido a seus efeitos tanto sobre as células T como B, IL-2 é um regulador central principal das respostas imunes. Ele desempenha um papel nas reações anti-inflamatórias, vigilância de tumor e hematopoiese. Também afeta a produção de outras citocinas, induzindo secreção de IL-1, TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ , bem como estimulando a síntese de IFN- $\gamma$  em leucócitos periféricos. IL-2, embora útil na resposta imune, também causa uma variedade de problemas. IL-2 danifica a barreira hematoencefálica e o endotélio dos vasos do cérebro. Estes efeitos podem ser a causa básica dos efeitos colaterais neuropsiquiátricos observados sob terapia de IL-2, por exemplo, fadiga, desorientação e depressão. Ele também altera o comportamento eletrofisiológico dos neurônios.

As células T, que são incapazes de produzir IL-2, tornam-se inativas (anérgicas). Isto torna-as potencialmente inertes a qualquer

estimulação antigênica que elas possam receber no futuro. Como resultado, agentes que inibem a produção de IL-2 podem ser usados para imunossupressão ou para tratar ou prevenir doenças inflamatórias e imunes. Esta abordagem foi clinicamente validada com medicamentos imunossupressores, tais como ciclosporina, FK506 e RS61443.

Os dados apresentados nas Tabelas 1-3 demonstram a utilidade dos compostos da invenção na inibição de PKC $\theta$  e sua utilidade para o tratamento de doenças mediadas por célula-T, incluindo doenças autoimunes, tais como artrite reumatóide, lupus eritematoso e esclerose múltipla, doenças inflamatórias, tais como asma e doença inflamatória do intestino, rejeição a transplante, câncer gastrointestinal e diabetes.

Alguns dos compostos descritos aqui contém um ou mais centros assimétricos e podem assim dar origem a enantiômeros, diastereômeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas em termos de absoluta estereoquímica, como (*R*)- ou (*S*)-. A presente invenção destina-se a incluir todos tais diastereômeros possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros (*R*)- e (*S*)- opticamente ativos podem ser preparados usando-se síntons homoquirais ou reagentes homoquirais, ou opcionalmente resolvidos, empregando-se técnicas convencionais. Quando os compostos descritos aqui contém ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que de outro modo especificado, destinam-se a incluir isômeros geométricos tanto (*E*)- como (*Z*)-.

As representações gráficas dos compostos racêmicos, ambiscalemicos e escalêmicos, ou enantiomericamente puros usadas aqui, são retiradas de Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): cunhas contínuas e interrompidas são usadas para denotar a configuração absoluta de um elemento quiral; linhas onduladas indicam rejeição de qualquer implicação estereoquímica cuja ligação elas representam poderia gerar; linhas contínuas e

interrompidas são descritores geométricos indicando a configuração relativa mostrada, porém denotam caráter racêmico; e cunha de contorno e de linhas pontilhadas ou interrompidas denotam compostos enantiomericamente puros de configuração absoluta indeterminada. Assim, entre as estruturas abaixo, aquelas tendo cunhas abertas destinam-se a abranger ambos enantiômeros puros daquele par, aquelas tendo cunhas contínuas destinam-se a abranger o enantiômero único, puro, tendo a estereoquímica absoluta mostrada.

A presente invenção inclui os compostos de fórmula (I) na forma de sais. Os sais adequados incluem aqueles formados tanto com ácidos orgânicos como inorgânicos. Tais sais normalmente serão farmaceuticamente aceitáveis, embora os sais farmaceuticamente não aceitáveis possam ser de utilidade na preparação e purificação do composto em questão. O termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a sais preparados de ácidos ou bases não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos. Quando os compostos da presente invenção são básicos, sais podem ser preparados de ácidos não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados para os compostos da presente invenção incluem ácido acético, benzenossulfônico (besilato), benzóico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico, e similares. Quando os compostos contém uma cadeia lateral ácida, sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis adequados para os compostos da presente invenção, incluem os sais metálicos produzidos de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos produzidos de lisina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína.

Embora seja possível para os compostos de fórmula (I) ou seus sais e solvatos serem administrados como substância química bruta, é preferível apresentá-los como uma composição farmacêutica. De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo ou solvato farmaceuticamente aceitável, juntamente com um ou mais seus veículos farmacêuticos aceitáveis e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos. O(s) veículo(s) deve(m) ser “aceitável(eis)”, no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não danoso(s) ao seu recipiente.

As formulações incluem aquelas adequadas para a administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). A via mais adequada pode depender da condição e distúrbio do receptor. As formulações podem convenientemente ser apresentadas na forma de dosagem única e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na arte da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de colocar em associação um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo ou solvato farmaceuticamente aceitável (“ingrediente ativo”) com o veículo que constitui um ou mais ingredientes auxiliares. Em geral, as formulações são preparadas uniforme e intimamente trazendo-se em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário, conformando-se o produto na formulação desejada.

As formulações da presente invenção adequadas para a administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, tais como cápsulas, selos ou tabletes, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não-aquoso;

ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado como um bolo, eletuário ou pasta.

5 Um tablete pode ser produzido por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes auxiliares. Os tabletes comprimidos podem ser preparados comprimindo-se, em uma máquina adequada, o ingrediente ativo em uma forma de escoamento livre, tais como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um agente aglutinante, lubrificante, diluente inerte, lubrificante, tensoativo ou dispersante. Os  
10 tabletes moldados podem ser produzidos moldando-se em uma máquina adequada uma mistura do composto pulverizado umedecido com um diluente líquido inerte. Os tabletes podem opcionalmente ser revestidos ou sulcados e podem ser formulados a fim de prover liberação sustentada, retardada ou controlada do ingrediente ativo nele.

15 As formulações para administração parenteral incluem soluções de injeção estéril aquosas e não-aquosas, que podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos, que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido. As formulações para administração parenteral também incluem suspensões estéreis aquosas e não-  
20 aquosas, que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em dose unitária de recipientes de multi-doses, por exemplo, ampôlas e frascos selados, e podem ser estocadas em uma condição dessecada a frio (liofilizada), requerendo apenas a adição de um veículo líquido estéril, por exemplo, solução salina, solução salina  
25 tamponada por fosfato (PBS) ou similares, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões de injeção extemporânea podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e tabletes dos tipos previamente descritos.

As formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com os veículos habituais, tais como

manteiga de cacau ou polietileno glicol.

As formulações para administração tópica na boca, por exemplo, bucalmente ou sublingualmente, incluem pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base aromatizada, tal como sacarose e acácia ou tragacanto, e pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

As formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose efetiva ou uma sua fração apropriada, do ingrediente ativo.

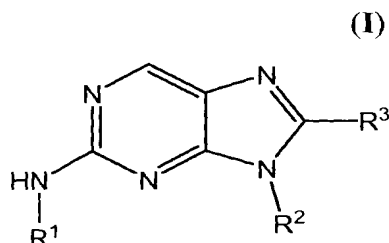
As composições farmacêuticas geralmente incluirão um “veículo inerte farmaceuticamente aceitável” e esta expressão destina-se a incluir um ou mais excipientes inertes, que incluem amidos, polióis, agentes de granulação, celulose microcristalina, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. Se desejado, as dosagens de tablete das composições descritas podem ser revestidas por técnicas padrão aquosas ou não-aquosas. “Veículo farmaceuticamente aceitável” também abrange meios de liberação controlada. As composições da presente invenção também podem opcionalmente incluir outros ingredientes terapêuticos, agentes anti-formação de torta, preservativos, agentes adoçantes, colorantes, aromatizantes, secantes, plastificantes, corantes e similares.

Os compostos de fórmula (I) são preferivelmente administrados oralmente ou por injeção (intravenosa ou subcutânea). A quantidade precisa de composto administrado a um paciente será de responsabilidade do médico assistente. Entretanto, a dose empregada dependerá de numerosos fatores, incluindo a idade e sexo do paciente, o distúrbio exato sendo tratado e sua severidade. Também, a rota de administração pode variar dependendo da condição e sua severidade.

O conteúdo de cada uma das referências citadas aqui, incluindo o conteúdo das referências citadas dentro das referências primárias, são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

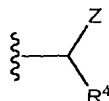
## REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula I:



em que:

$R^1$  é selecionado de  $C_1$ - $C_4$  alquila, carbociclila, carbociclila substituída e



em que

$R^4$  é selecionado de cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heteroarila e heteroarilalquila, em que  $R^4$  pode ser substituído, com a condição de que quando  $R^4$  for uma heteroarila,  $R^4$  não seja ligado via um heteroátomo ao carbono de metileno contendo o grupo Z; e

Z é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^2$  é selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$  e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

$R^7$  é ciclila,

com a condição de que quando  $R^7$  é uma heterociclila, um nitrogênio de purina de Fórmula I ligado a  $R^2$  não é ligado a um heteroátomo de  $R^7$  diretamente ou via um grupo metileno;

$R^8$  é selecionado de  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$ , e

$-C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$  e quando  $R^7$  é heterociclila nitrogenada,  $R^8$  pode ser adicionalmente  $-H$ ,

com a condição de que quando  $R^7$  é uma heterociclila e  $R^8$  é -

(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, um heteroátomo de R<sup>7</sup> não é ligado a -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> diretamente ou via um grupo metileno;

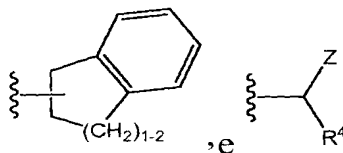
R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são independentemente selecionados de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila; e

5 R<sup>3</sup> é selecionado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, arila, arila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, heteroarila e heteroarila substituídas;

com a condição de que quando R<sup>3</sup> é fenila e R<sup>2</sup> é piperidin-4-il-etila, R<sup>1</sup> não é ciclopropila.

10 2. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

R<sup>1</sup> ser selecionado de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, fenila opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila



em que

15 R<sup>4</sup> é -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>9</sup>,

em que

R<sup>9</sup> é selecionado de cicloalquila, arila e heteroarila, em que R<sup>9</sup> é opcionalmente substituído em um ou dois átomos com substituintes independentemente selecionados de halogênio, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -  
20 CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila e piridinila; e

Z é selecionado de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila.

3. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

25 R<sup>2</sup> ser selecionado de -(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup> e -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup>,

em que

$R^7$  é selecionado de aliciclila, aliciclila nitrogenada, arila e heteroarila nitrogenada;

$R^8$  é selecionado de  $-H$ ,  $-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$  e  $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$ ; e

5  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $-(C_1-C_4 \text{ alquila})$ .

4. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

10  $R^3$  ser selecionado de  $C_1-C_6$  alquila, arila, arila substituída por  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$ ,

em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $-OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

15 em que

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de  $-H$ ,  $C_1-C_4$  alquila,  $C_1-C_6$  cicloalquila, arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1-C_4$  alquila e  $C_1-C_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de  $H$  e  $C_1-C_4$  alquila ou

25  $R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

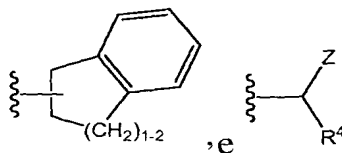
$R^{28}$  é selecionado de  $H$  e  $C_1-C_4$  alquila;

$m$  é 0, 1 ou 2 e

n é 1,2 ou 3.

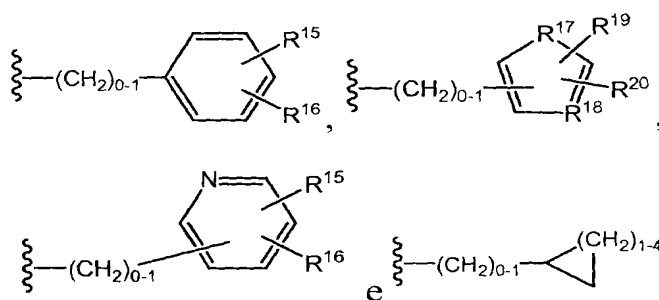
5. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

5  $R^1$  ser selecionado de  $C_1$ - $C_4$  alquila, fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila



em que

$R^4$  é selecionado de



em que

10  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila;

$R^{17}$  é selecionado de  $O$  e  $S$ ;

$R^{18}$  é selecionado de  $CH$  e  $N$ ;

15  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila; e

$Z$  é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila.

6. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

20  $R^2$  ser selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$  e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

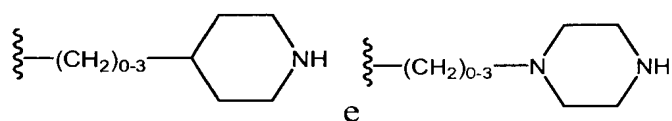
$R^7$  é selecionado de cicloexila, fenila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperazinila;

$R^8$  é selecionado de  $-H$ ,  $-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$  e  $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$ ; e

5  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $(C_1-C_4 \text{ alquila})$ .

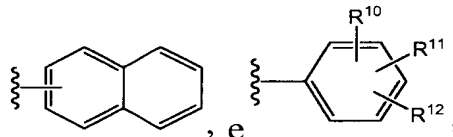
7. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

$R^2$  ser, exceto



10 8. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

$R^3$  ser selecionado de  $C_1-C_6$  alquila,



em que

15  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

em que

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1-C_4$  alquila;

20  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de  $-H$ ,  $C_1-C_4$  alquila,  $C_1-C_6$  cicloalquila, arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1-C_4$  alquila e  $C_1-C_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1-C_4$  alquila ou

$R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

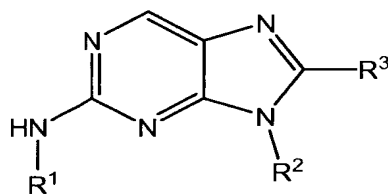
$R^{28}$  é selecionado de H e  $C_1-C_4$  alquila;

m é 0,1 ou 2 e

n é 1,2 ou 3.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto, ou um sal do mesmo, como definido na reivindicação 1, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

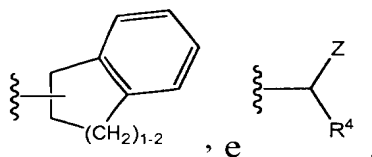
10. Composto ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da Fórmula I



(I)

em que:

$R^1$  é selecionado de  $C_1-C_4$  alquila de cadeia reta ou ramificada, fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  e  $C_1-C_4$  alquila,



em que

$R^4$  é  $-(C_0-C_4 \text{ alquil})-R^9$ ,

em que

$R^9$  é selecionado de cicloalquila, arila e heteroarila, em que  $R^9$  é opcionalmente substituído em um ou dois átomos com substituintes independentemente selecionados de halogênio, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila e piridinila, com a condição de que quando  $R^9$  for uma heteroarila,  $R^9$  não seja ligada via um heteroátomo ao carbono de metileno contendo o grupo Z; e

Z é selecionado de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

$R^2$  é selecionado de -(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup>, e -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup>,

em que

$R^7$  é selecionado de aliciclila, aliciclila nitrogenada, arila e heteroarila nitrogenada,

com a condição de que quando  $R^7$  é uma aliciclila nitrogenada ou uma heteroarila nitrogenada, um nitrogênio de purina de Fórmula I ligado a  $R^2$  não é ligado diretamente ou via um grupo metileno a um nitrogênio de  $R^7$ ;

$R^8$  é selecionado de -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> e -C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> e quando  $R^7$  é aliciclila nitrogenada ou heteroarila nitrogenada,  $R^8$  pode adicionalmente ser -H,

com a condição de que quando  $R^7$  é uma aliciclila nitrogenada ou uma heteroarila nitrogenada e  $R^8$  é -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> alquil)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, um nitrogênio de  $R^7$  não é ligado diretamente ou via um grupo metileno a -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; e

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de -H e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila);

$R^3$  é selecionado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, arila, arila substituída com  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$ ,

em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de -H, halogênio, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>,

$-\text{CONHR}^{22}$ ,  $-\text{NHCOR}^{23}$ ,  $-\text{OR}^{24}$  e  $-\text{NHS(O)}_m\text{R}^{25}$ ;

em que

$\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  são independentemente selecionados de  $-\text{H}$  e  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila;

5  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$  e  $\text{R}^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquila, arila,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$  e  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{28}$ , ditas  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$\text{R}^{25}$  é  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila;

10  $\text{R}^{26}$  e  $\text{R}^{27}$  são independentemente selecionados de  $\text{H}$  e  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila ou

$\text{R}^{26}$  e  $\text{R}^{27}$ , com o  $\text{N}$  ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um  $\text{O}$ ;

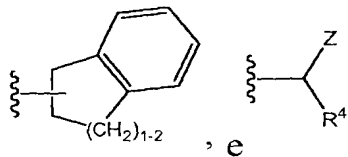
15  $\text{R}^{28}$  é selecionado de  $\text{H}$  e  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila;

$m$  é 0, 1 ou 2 e

$n$  é 1, 2 ou 3.

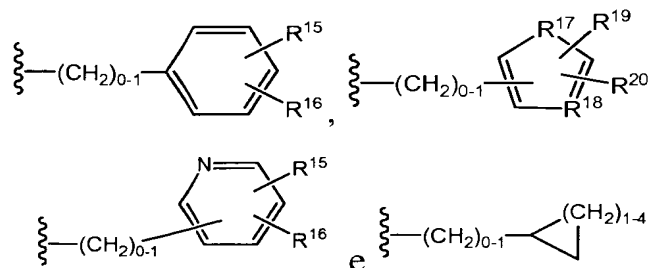
11. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

20  $\text{R}^1$  ser selecionado de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila, fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  e  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila



em que

$\text{R}^4$  é selecionado de



em que

$R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila;

$R^{17}$  é selecionado de  $O$  e  $S$ ;

5  $R^{18}$  é selecionado de  $CH$  e  $N$ ;

$R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila; e

$Z$  é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila.

10 12. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

$R^2$  ser selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$  e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

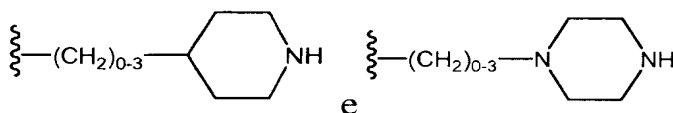
15  $R^7$  é selecionado de cicloexila, fenila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperazinila;

$R^8$  é selecionado de  $-H$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$  e  $-C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $NR^5R^6$ ; e

$R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de  $-H$  e ( $C_1$ - $C_4$  alquila).

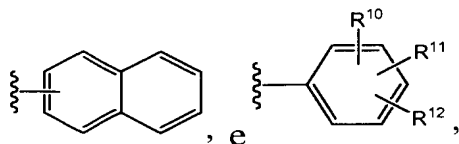
20 13. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

$R^2$  ser, exceto



14. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

$R^3$  ser selecionado de  $C_1$ - $C_6$  alquila,



em que

5  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

em que

10  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de  $-H$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $C_1$ - $C_6$  cicloalquila, arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1$ - $C_4$  alquila e  $C_1$ - $C_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

15  $R^{25}$  é  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de  $H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila ou

20  $R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

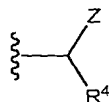
$R^{28}$  é selecionado de  $H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$m$  é 0, 1 ou 2 e

$n$  é 1, 2 ou 3.

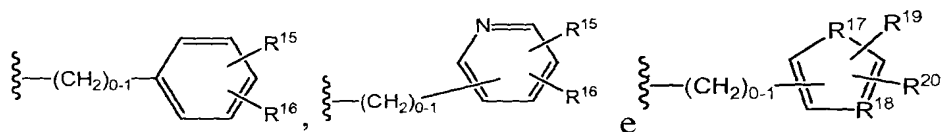
25 15. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

$R^1$  ser



em que

$R^4$  é selecionado de



em que

5  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$  e  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{17}$  é selecionado de O e S;

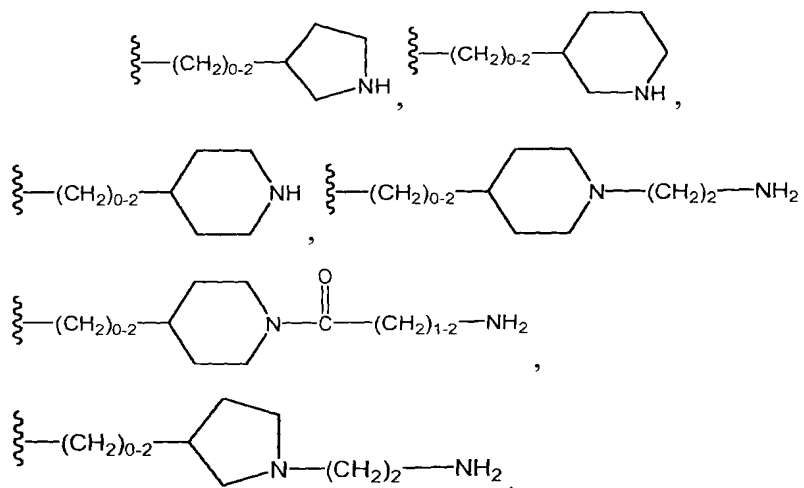
$R^{18}$  é selecionado de CH e N;

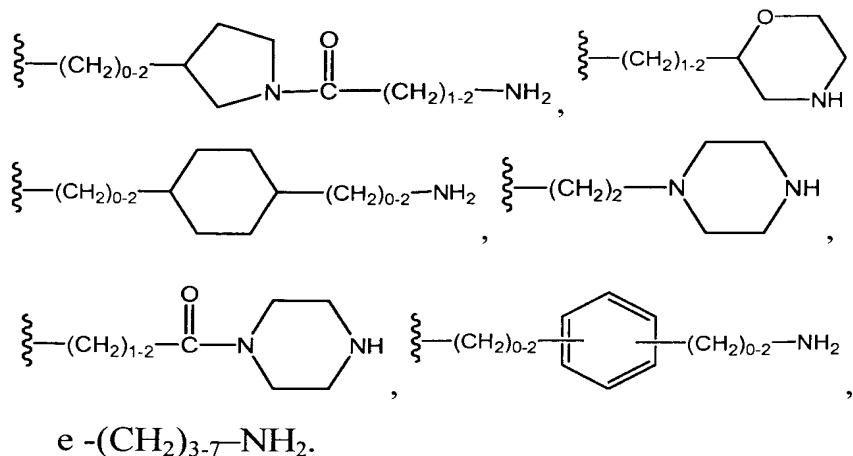
$R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_4$  alquila e piridinila; e

10  $Z$  é selecionado de  $-H$  e  $C_1-C_4$  alquila.

16. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

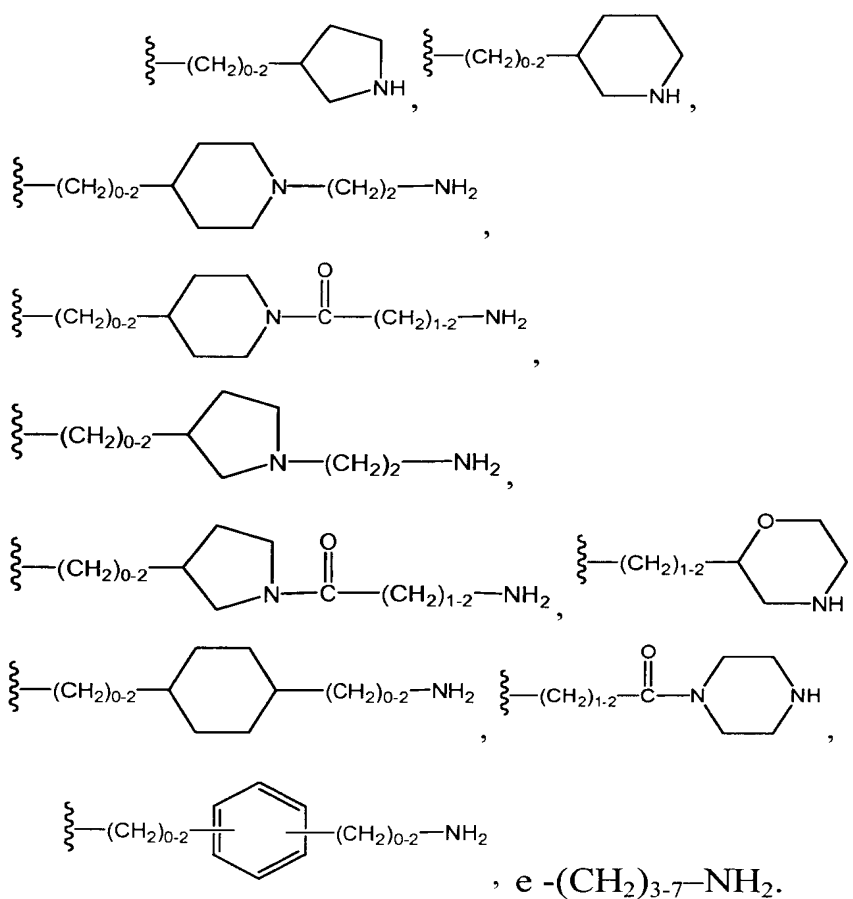
$R^2$  ser selecionado de





17. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

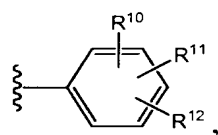
$\text{R}^2$  ser selecionado de



5

18. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de:

$\text{R}^3$  ser



em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de -H, halogênio, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -CONHR<sup>22</sup>, -NHCOR<sup>23</sup>, -OR<sup>24</sup> e -NHS(O)<sub>m</sub>R<sup>25</sup>;

5

em que

$R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de -H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, arila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup> e -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>28</sup>, ditas C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

10

$R^{25}$  é C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou

15

$R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

$R^{28}$  é selecionado de H e C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila;

m é 0,1 ou 2 e

20

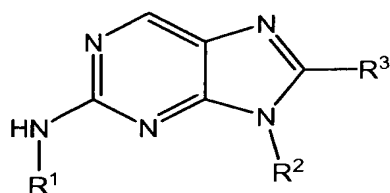
n é 1,2 ou 3.

19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto, ou um sal do mesmo, como definido na reivindicação 10, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

20. Composto ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da Fórmula I,

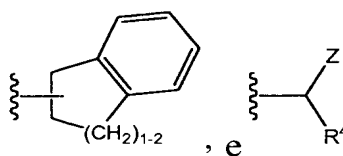
25

(I)



em que:

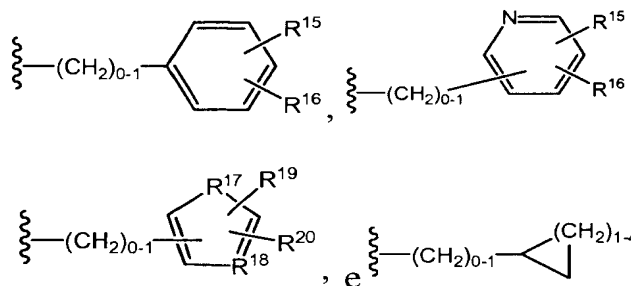
$R^1$  é selecionado de  $C_1$ - $C_4$  alquila, fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila



5

em que

$R^4$  é selecionado de



em que

$R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila;

10

$R^{17}$  é selecionado de O e S;

$R^{18}$  é selecionado de CH e N;

$R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-H$ , halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila; e

Z é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila.

15

$R^2$  é selecionado de  $-(C_2$ - $C_7$  alquil)- $NR^5R^6$ ,  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$  e  $-(C_0$ - $C_4$  alquil)- $C(O)$ -( $C_0$ - $C_4$  alquil)- $R^7$ - $R^8$ ,

em que

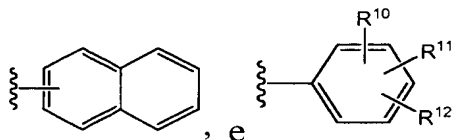
$R^7$  é selecionado de cicloexila, fenila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila e piperazinila;

$R^8$  é selecionado de -H,  $-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$  e  $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ alquil})-NR^5R^6$ ; e

5  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados de -H e  $(C_1-C_4 \text{ alquila})$ ;

e  $R^2$  contém um átomo de N básico localizado de 2 a 8 átomos distantes de seus pontos de ligação com o anel purina;

$R^3$  é selecionado de  $C_1-C_6$  alquila,



10 em que

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são independentemente selecionados de -H, halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_4$  alquila,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_mCH_3$ ,  $-CONHR^{22}$ ,  $-NHCOR^{23}$ ,  $-OR^{24}$  e  $-NHS(O)_mR^{25}$ ;

em que

15  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados de -H e  $C_1-C_4$  alquila;

20  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de -H,  $C_1-C_4$  alquila,  $C_1-C_6$  cicloalquila, arila,  $-(CH_2)_nNR^{26}R^{27}$  e  $-(CH_2)_nOR^{28}$ , ditas  $C_1-C_4$  alquila e  $C_1-C_6$  cicloalquila sendo opcionalmente substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1-C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1-C_4$  alquila ou

25  $R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

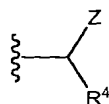
$R^{28}$  é selecionado de H e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

m é 0, 1 ou 2 e

n é 1, 2 ou 3.

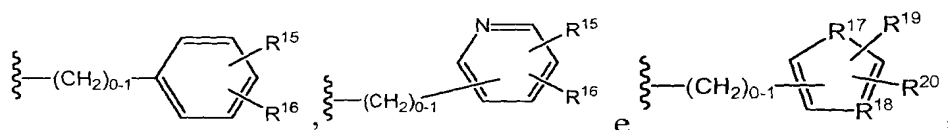
21. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a  
5 reivindicação 20, caracterizado pelo fato de:

$R^1$  ser



em que

$R^4$  é selecionado de



em que

10  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados de  $-H$ ,  
halogênio,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ , e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^{17}$  é selecionado de O e S;

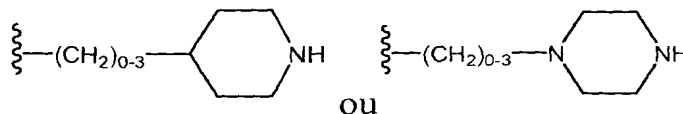
$R^{18}$  é selecionado de CH e N;

15  $R^{19}$  e  $R^{20}$  são independentemente selecionados de  $-H$ ,  
halogênio,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquila e piridinila; e

Z é selecionado de  $-H$  e  $C_1$ - $C_4$  alquila.

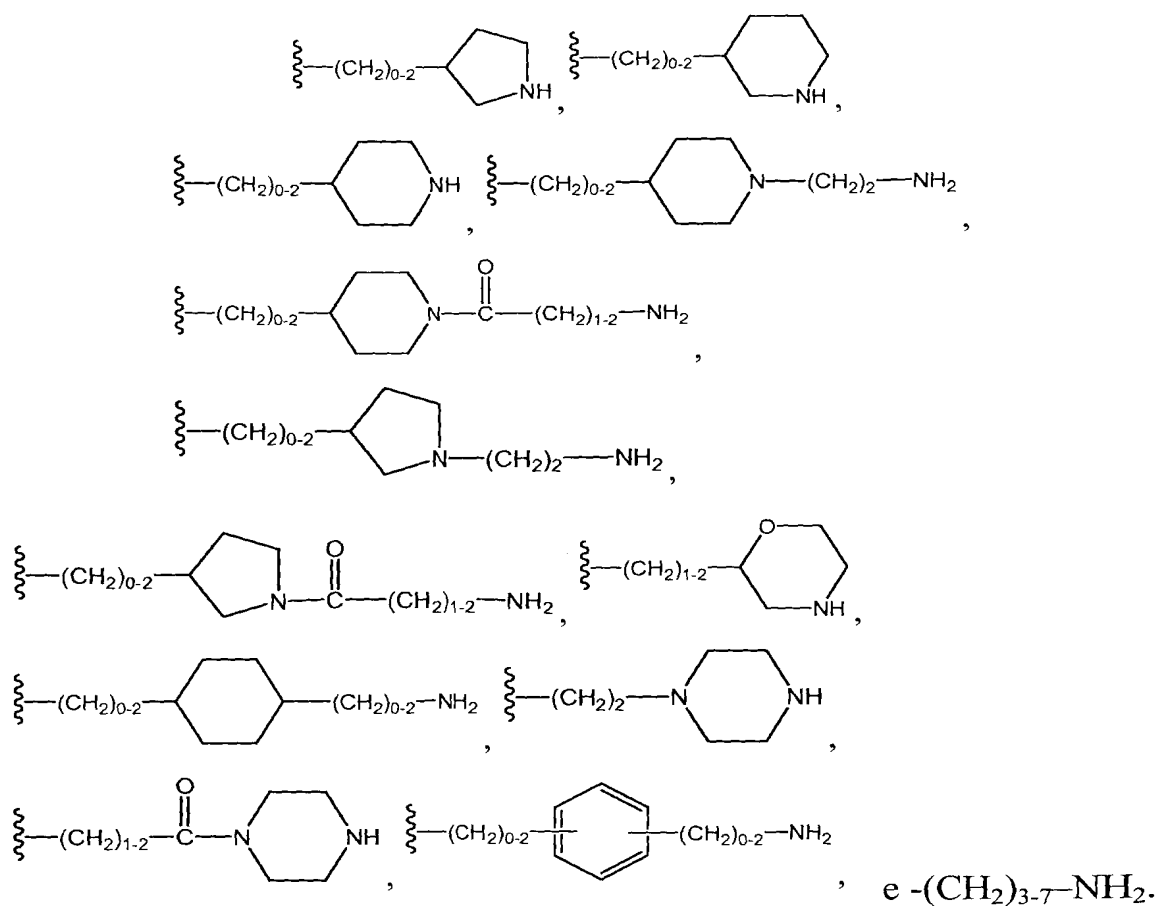
22. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a  
reivindicação 20, caracterizado pelo fato de:

$R^2$  não ser



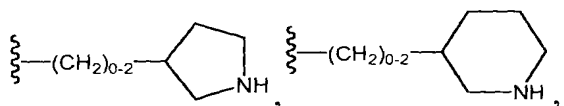
20 23. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a  
reivindicação 20, caracterizado pelo fato de:

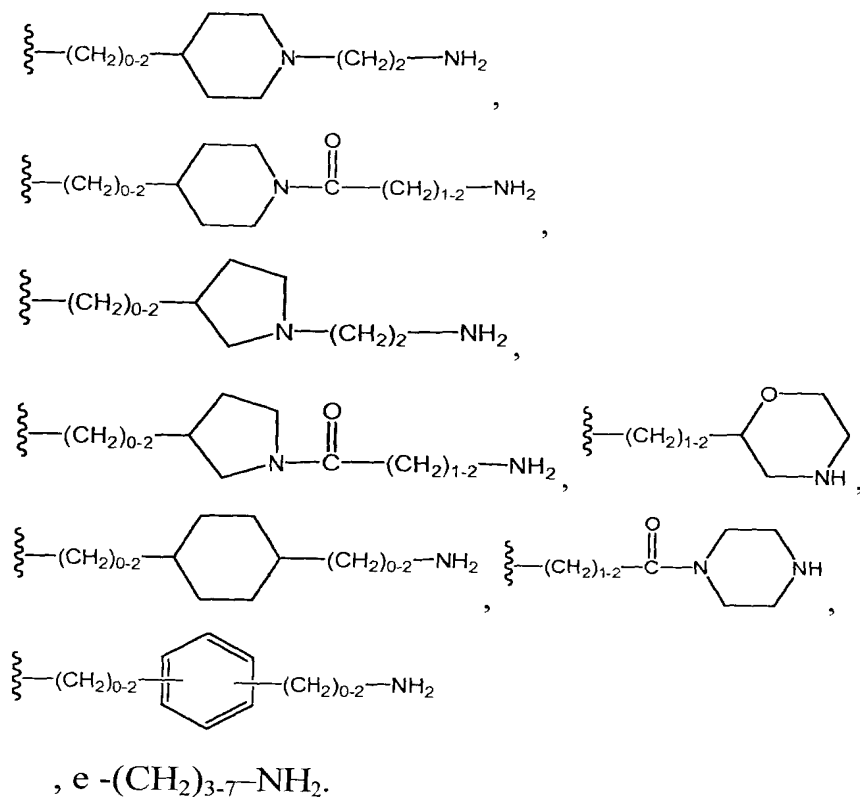
$R^2$  ser selecionado de



24. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de:

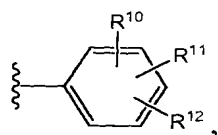
$R^2$  ser selecionado de





25. Composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de:

$\text{R}^3$  ser



5 em que

$\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  e  $\text{R}^{12}$  são independentemente selecionados de -H, halogênio,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila,  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONHR}^{22}$ ,  $-\text{NHCOR}^{23}$ ,  $-\text{OR}^{24}$  e  $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^{25}$ ;

em que

10  $\text{R}^{13}$  e  $\text{R}^{14}$  são independentemente selecionados de -H e  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila;

$\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$  e  $\text{R}^{24}$  são um ou dois substituintes independentemente selecionados de -H,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquila, arila,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$  e  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{28}$ , ditas  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquila e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cicloalquila sendo opcionalmente

substituídas por um ou mais halogênios;

$R^{25}$  é  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^{26}$  e  $R^{27}$  são independentemente selecionados de H e  $C_1$ - $C_4$  alquila ou

5  $R^{26}$  e  $R^{27}$ , com o N ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico, saturado, de 4 a 7 membros, compreendendo opcionalmente um O;

$R^{28}$  é selecionado de H e  $C_1$ - $C_4$  alquila;

m é 0, 1 ou 2 e

10 n é 1, 2 ou 3.

26. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto, ou um sal do mesmo, como definido na reivindicação 20, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15 27. Método de tratamento de uma doença mediada por célula-T, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou um sal do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 10 e 20.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato da doença mediada por célula-T ser uma doença autoimune.

20 29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato da doença autoimune ser artrite reumatóide.

30. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato da doença autoimune ser lupus eritematoso.

25 31. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato da doença autoimune ser esclerose múltipla.

32. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato da doença mediada por célula-T ser uma doença inflamatória.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato da doença inflamatória ser asma.

34. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato da doença inflamatória ser doença inflamatória do intestino.

35. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato da doença mediada por célula-T ser rejeição a transplante.

5 36. Método de tratamento de câncer, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, ou um sal do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 10 e 20.

10 37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato do câncer ser câncer gastrointestinal.

38. Método de tratamento de diabetes, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto, ou um sal do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 10 e 20.

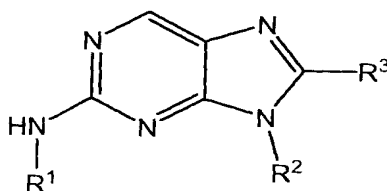
# RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA MEDIADA POR CÉLULA-T, DE CÂNCER E DE DIABETE”

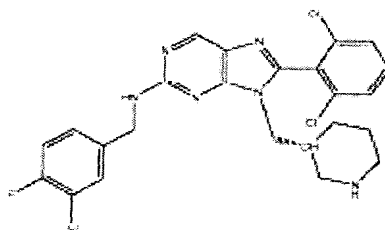
5

Um gênero químico de purinas, que são úteis como inibidoras de PKC $\theta$ , é descrito. O gênero é representado pela fórmula (I)

(I)



exemplo representativo de A é: (II)



(II)