República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017016465-5 B1

(22) Data do Depósito: 02/02/2016

(45) Data de Concessão: 14/11/2023

(54) Título: COMPOSTO HETEROCÍCLICO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; C07D 403/14; C07D 239/24; A61K 31/444; A61K 31/506.

(30) Prioridade Unionista: 04/02/2015 KR 10-2015-0017339.

(73) Titular(es): BEYONDBIO INC..

(72) Inventor(es): CHANGHEE MIN; BYUNGKYU OH; YONGEUN KIM; CHANGMIN PARK.

(86) Pedido PCT: PCT KR2016001133 de 02/02/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/126085 de 11/08/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/07/2017

(57) Resumo: COMPOSTO HETEROCÍCLICO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE. A presente invenção está relacionada a um novo composto heterocíclico que inibe uma quinase ciclina-dependente (CDK) e uma composição farmacêutica que o compreende como um ingrediente eficaz. O composto heterocíclico de acordo com a presente invenção ou sal farmaceuticamente aceitável deste pode ser eficazmente usado no tratamento ou prevenção de cânceres, doenças cerebrais degenerativas etc.

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/GED/SEPEX
Fls 09
Rub

COMPOSTO HETEROCÍCLICO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE

Campo técnico

[001] A presente invenção está relacionada a um novo composto heterocíclico que inibe a atividade de uma quinase ciclina-dependente (CDK) e a uma composição farmacêutica que o compreende como um ingrediente eficaz.

Fundamentos da técnica

[002] Uma quinase ciclina-dependente (CDK) é uma serina/treonina quinase e se liga a uma ciclina para formar um complexo que possui atividade de quinase e especificidade de substrato. Uma CDK é conhecida como uma quinase que regula o ciclo celular por meio de uma interação com várias ciclinas. Além disso, uma CDK também está envolvida na regulação da transcrição, regulação epigenética, regulação do metabolismo, auto-renovação de célula-tronco, função neuronal etc. (Lim S, *e cols.*, *Development*, 2013, 140 (15): 3.079-93).

[003] Há 16 isótipos de CDK e eles desempenham um papel importante na regulação do ciclo celular ou na regulação da transcrição, dependendo do isótipo. Em particular, CDK1 e CDK2, entre as CDKs que regulam o ciclo celular, desempenham um papel importante em uma mitose. CDK2 induz a síntese de DNA na fase S e a progressão através do ciclo celular. CDK1 está envolvida na formação de muitos fatores para dirigir a fase M. Consequentemente, a anormalidade de uma CDK pode causar vários cânceres. Um agente anticâncer direcionado à anormalidade de CDK será eficaz no tratamento de cânceres sanguíneos incluindo leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfoblástica crônica (CLL), leucemia mielóide

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 10
Rub

aguda (AML), leucemia mielóide crônica (CML), mieloma múltiplo (MM), linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin, e cânceres sólidos incluindo câncer de pulmão de célula não pequena, câncer de pulmão de pequena célula, câncer gástrico, câncer do pâncreas, glioma, câncer do cólon, câncer da mama, câncer de célula escamosa da cabeça e pescoço, câncer hepático, melanoma, câncer uterino, câncer da próstata, câncer ovariano, câncer da tireóide, câncer do trato biliar, câncer da vesícula biliar, câncer da bexiga, câncer renal, câncer esofágico etc. (Pitts TM, *e cols.*, *Pharmacol Ther.*, 2014, 142 (2): 58-69).

[004] CDK5, que não está envolvida na regulação do ciclo celular ou da transcrição, está distribuída principalmente no cérebro, e é ativada por ligação a p25, que é estável em uma célula, resultando em atividade contínua e, dessa forma, várias doenças cerebrais degenerativas. Uma substância que inibe a atividade de CDK5 será útil para o tratamento de doença de Alzheimer, doença de Parkinson e coréia de Huntington. Em particular, a doença de Alzheimer é causada pela neurodegeneração que é consequência da formação de emaranhados neurofibrilares (NFT) e placas amilóides, e CDK5 é importante para sua formação. CDK5 fosforila os resíduos de serina ou treonina em Thr181, Ser199, Ser202, Thr212, Ser214, Thr231, Ser235, Ser396 e Ser404 da proteína tau e a proteína tau hiperfosforilada por CDK5 forma um emaranhado neurofibrilar (NFT). A placa amilóide é formada por acúmulo de Aβ (proteína amilóide beta) que é produzida por degradação de proteína precursora amilóide (APP) pelas proteases aspárticas, β-secretase e γ-secretase, no cérebro. A esse respeito, CDK5 fosforila o resíduo Thr668 de APP, de modo

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 12
Rub

que APP pode ser degradada por β-secretase. Portanto, é necessário desenvolver um composto que possa inibir a atividade de CDK5 e, dessa forma, evitar e tratar doenças cerebrais degenerativas como, por exemplo, doença de Alzheimer, causadas por ação excessiva de CDK5 (Cruz J.C., *e cols.*, *Trends Mol. Med.*, 2004, 10 (9): 452-8).

Revelação

Problema técnico

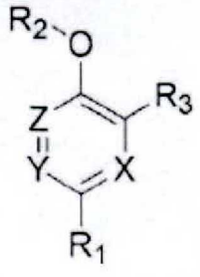
[005] Os presentes inventores estudaram exaustivamente para desenvolver um novo inibidor de CDK. Como resultado, eles descobriram que um composto heterocíclico da fórmula (I) seguinte mostra um efeito inibidor de CDK excelente em um experimento *in vitro* e em um experimento em modelo animal e, dessa forma, pode ser usado para a prevenção e tratamento de cânceres, doenças cerebrais degenerativas etc.

[006] Um objetivo da presente invenção é, portanto, fornecer um composto da fórmula (I) seguinte que possui um efeito inibidor de CDK excelente ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

[007] Outro objetivo da presente invenção é fornecer uma composição farmacêutica que compreende o composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

Solução técnica

[008] Um aspecto da presente invenção está relacionado a um composto da fórmula (I) seguinte ou sal farmaceuticamente aceitável deste.



(I)

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 12
Rub 9

em que,

X, Y e Z são, cada um independentemente, carbono, nitrogênio, oxigênio ou enxofre;

R_1 é aril;

R_2 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil; e

R_3 é aril.

[009] O termo "C_1-C_6 alquil", como usado nesse relatório descritivo, significa um hidrocarboneto linear ou ramificado que possui 1 a 6 átomos de carbono, que inclui metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, n-pentil, i-pentil, n-hexil etc., mas não limitados a estes.

[0010] O termo "aril", como usado nesse relatório descritivo, inclui grupo aromático, grupo heteroaromático e derivados parcialmente reduzidos destes. O grupo aromático significa um anel de 5 a 15 membros simples ou fundido. O grupo heteroaromático significa um grupo aromático que contém pelo menos um átomo selecionado de oxigênio, enxofre e nitrogênio. Exemplos do aril incluem fenil, naftil, piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, furanil, tiofenil, pirrolil, indolil, quinolinil, imidazolinil, oxazolil, tiazolil, triazolil, tetrahidronaftil etc., mas não estão limitados a estes.

[0011] O termo "C_3-C_{10} cicloalquil", como usado nesse relatório descritivo, significa um hidrocarboneto cíclico simples ou fundido que possui 3 a 10 átomos de carbono, que inclui ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil etc., mas não limitados a estes.

[0012] O termo "C_3-C_{10} heterocicloalquil", como usado nesse relatório descritivo, significa um hidrocarboneto cíclico simples ou fundido que possui 3 a 10 átomos de

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/DIGED/SEPEX
Fls 13
Rub 9

carbono em que um ou mais átomos de carbono cíclicos são substituídos com oxigênio, enxofre ou nitrogênio, que inclui tetrahidropiranil, piperidinil, morfolino, piperazinil etc., mas não estão limitados a estes.

[0013] Um ou mais hidrogênios do C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil e aril podem ser substituídos com C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquiloxi, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 tioalcoxi, aril, acil, hidróxi, tio, halogênio, amino, C_1-C_6 alquilamino, alcoxicarbonil, carbóxi, carbamoil, ciano, nitro etc.

[0014] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

em que,

X, Y e Z são, cada um independentemente, carbono ou nitrogênio;

R_1 é um grupo aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído ou não substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 alquilamino, halogênio e nitro;

R_2 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil; e

R_3 é um grupo aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído ou não substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 alquilamino, halogênio e nitro.

[0015] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 14
Rub 9

em que,

X, Y e Z são, cada um independentemente, carbono ou nitrogênio;

R_1 é um grupo aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído ou não substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 alquilamino, halogênio e nitro;

R_2 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquil; e

R_3 é um grupo heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído ou não substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 alquilamino, halogênio e nitro.

[0016] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

em que,

X, Y e Z são, cada um independentemente, carbono ou nitrogênio;

R_1 é fenil, piridina ou pirimidina substituída ou não substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 alquilamino, halogênio e nitro;

R_2 é hidrogênio; e

R_3 é piridina, pirimidina ou tiazol substituído ou não substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 alquilamino, halogênio e nitro.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLIC/DIGED/SEPEX
Fls 15
Rub

[0017] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

em que,

X, Y e Z são, cada um independentemente, carbono ou nitrogênio;

R_1 é fenil, piridina ou pirimidina substituída ou não substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidróxi, amino e halogênio;

R_2 é hidrogênio; e

R_3 é pirimidina substituída ou não substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, C_3-C_{10} heterocicloalquil, amino, C_1-C_6 alquilamino e halogênio.

[0018] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

em que,

X é nitrogênio; e

Y e Z são carbono.

[0019] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

em que,

Y é nitrogênio; e

X e Z são carbono.

[0020] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

em que,

Z é nitrogênio; e

X e Y são carbono.

[0021] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 16
Rub

em que,

X e Y are nitrogênio; e

Z é carbono.

[0022] Em uma modalidade da presente invenção, o composto possui a fórmula (I),

em que,

X e Z são nitrogênio; e

Y é carbono.

[0023] O sal farmaceuticamente aceitável da presente invenção pode incluir sais de ácido inorgânico e ácido orgânico atóxicos como, por exemplo, cloridrato, fosfato, sulfato, nitrato, estanato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, acetato, trifluoracetato, citrato, maleato, succinato, oxalato, benzoato, tartrato, fumarato, mandelato, propionato, lactato, glicolato, gluconato, galacturonato, glutamato, glutarato, glicuronato, aspartato, ascorbato, carbonato, vanilato, hidroiodato, malato, malonato etc.

[0024] Os compostos representativos de acordo com a presente invenção são selecionados do grupo seguinte.

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

3,5-bis(2-aminopirimidin-4-il)pirazin-2-ol;

4,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

2'-amino-4-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-2-(2-aminopiridin-4-il)-[4,4'-bipirimidin]-5-ol;

3,5-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-ol;

6'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,2'-bipiridin]-3-ol;

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 17
Rub 9

2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,3'-bipiridin]-5-ol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-hidroxifenil)piridin-3-ol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

6-(4-amino-2-fluorfenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

6-(3-aminofenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

6-(3-amino-2-fluorfenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-flúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2,3-diflúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-3',5-diol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(4-(metilamino)tiazol-2-il)piridin-3-ol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-6'-(metilamino)-[2,2'-bipiridin]-3-ol;

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 18
Rub

2'-amino-6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(2,3-diflúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(3-aminofenil)piridin-3-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 19 Rub

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-3-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLIC/DIGED/SEPEX
Fls 10
Rub 9

6-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-etilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5-isopropilpirimidin-5-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-3'-flúor-6-(2-(metilamino)-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2'-amino-6-(2-amino-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol 3-cloridrato;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol oxalato;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol malonato;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol sulfato;

2'-amino-4-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol oxalato;

2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato;

2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol oxalato;

2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 2-malonato;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 23
Rub 4

hidroxifenil)piridin-3-ol 2-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 5-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato;

2'-amino-6-(2-amino-(6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 2-acetato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol oxalato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol malonato;

2'-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 2-acetato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 22
Rub

2'-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 23
Rub

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-3-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-etilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-isopropilpirimidin-5-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2'-amino-6-(2-amino-5-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato; e

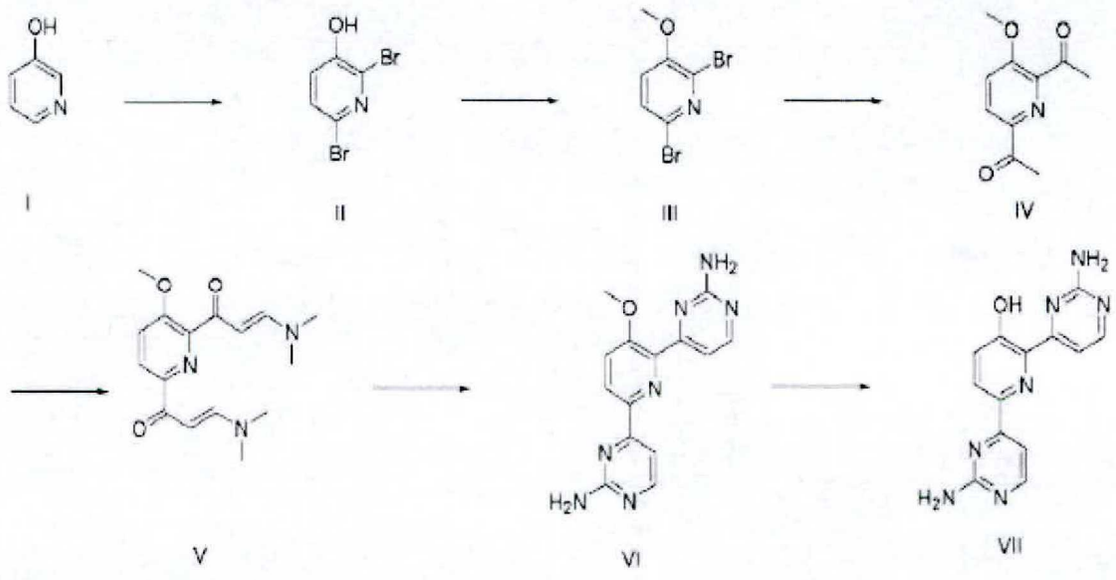
2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 24
Rub 9

cloridrato.

[0025] Os processos para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção são revelados nos Esquemas de reação 1 a 10 seguintes. No entanto, aqueles ilustrados nos Esquemas de reação seguintes representam apenas processos típicos usados na presente invenção. A ordem de manipulação, reagentes, condições de reação etc. podem ser alteradas sem limite.

[Esquema de reação 1]



[0026] O Esquema de reação 1 mostra um processo de seis etapas para a preparação do composto (VII) usando piridina álcool disponível comercialmente (I) como um material de partida.

[0027] Na etapa 1, 1 a 5 equivalentes de bromo são adicionados a uma solução aquosa de 1 a 5 equivalentes de bases inorgânicas como, por exemplo, KOH, NaOH etc. e depois o composto (I) é adicionado à mistura para reagir a 0°C até a temperatura ambiente para gerar o composto (II). 10 da 30% da solução aquosa de bases inorgânicas são usados.

[0028] Na etapa 2, o composto (II) obtido na etapa 1 é

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 23
Rub

reagido com 1 a 5 equivalentes de iodometano (CH_3I) em um solvente orgânico na presença de uma base como, por exemplo, carbonato de potássio (K_2CO_3), carbonato de sódio (Na_2CO_3), hidrogenocarbonato de sódio ($NaHCO_3$) etc. para gerar o composto (III). O solvente orgânico pode ser acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida etc. A base pode ser usada em uma quantidade de 1 a 3 equivalentes em relação ao composto (I) e a reação da base com o composto (I) pode ser realizada em temperatura ambiente até a temperatura de refluxo.

[0029] Na etapa 3, o composto (III) obtido na etapa 2, catalisador de paládio e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) são agitados com refluxo em um solvente orgânico ou um líquido iônico na presença de butil vinil éter e trietilamina para gerar o composto (IV). O solvente pode ser etileno glicol, ou um líquido iônico como, por exemplo, tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][BF4]), o catalisador de paládio é 0,1 a 1 mol% de acetato de paládio (II) ($Pd(OAc)_2$), e o ligante pode ser 0,1 a 1 mol% de 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

[0030] Na etapa 4, o composto (IV) obtido na etapa 3 é agitado com refluxo na presença de 2 a 30 equivalentes de N,N-Dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) para gerar o composto (V).

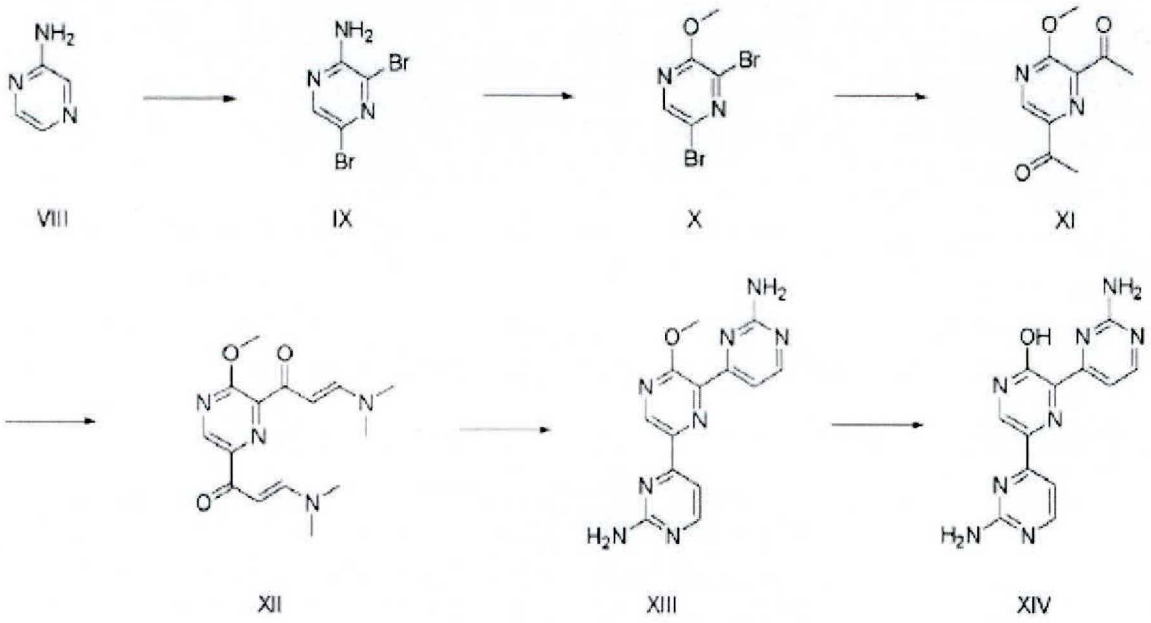
[0031] Na etapa 5, o composto (V) obtido na etapa 4 é reagido com 1 a 3 equivalentes de cloridrato de guanidina em um solvente orgânico na presença de 4 a 12 equivalentes de uma base para gerar o composto (VI). A base pode ser metóxido de sódio (NaOMe), etóxido de sódio (NaOEt), hidróxido de potássio (KOH) etc. e o solvente pode ser metanol, etanol

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 26 Rub 4

etc.

[0032] Na etapa 6, o composto (VI) obtido na etapa 5 é reagido com 5 a 30 equivalentes de cloridrato de piridina para gerar o composto (VII). A temperatura de reação é de 150°C a 200°C.

[Esquema de reação 2]



[0033] O Esquema de reação 2 mostra um processo de seis etapas para a preparação do composto (XIV) usando uma aminopirazina disponível comercialmente (VIII) como um material de partida.

[0034] Na etapa 1, aminopirazina (VIII) é reagida com 2 a 4 equivalentes de N-bromossuccinimida (NBS) a 0°C até a temperatura ambiente para gerar o composto (IX). Um solvente de reação como, por exemplo, uma mistura de água e dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila, diclorometano ou clorofórmio, pode ser usada para a reação.

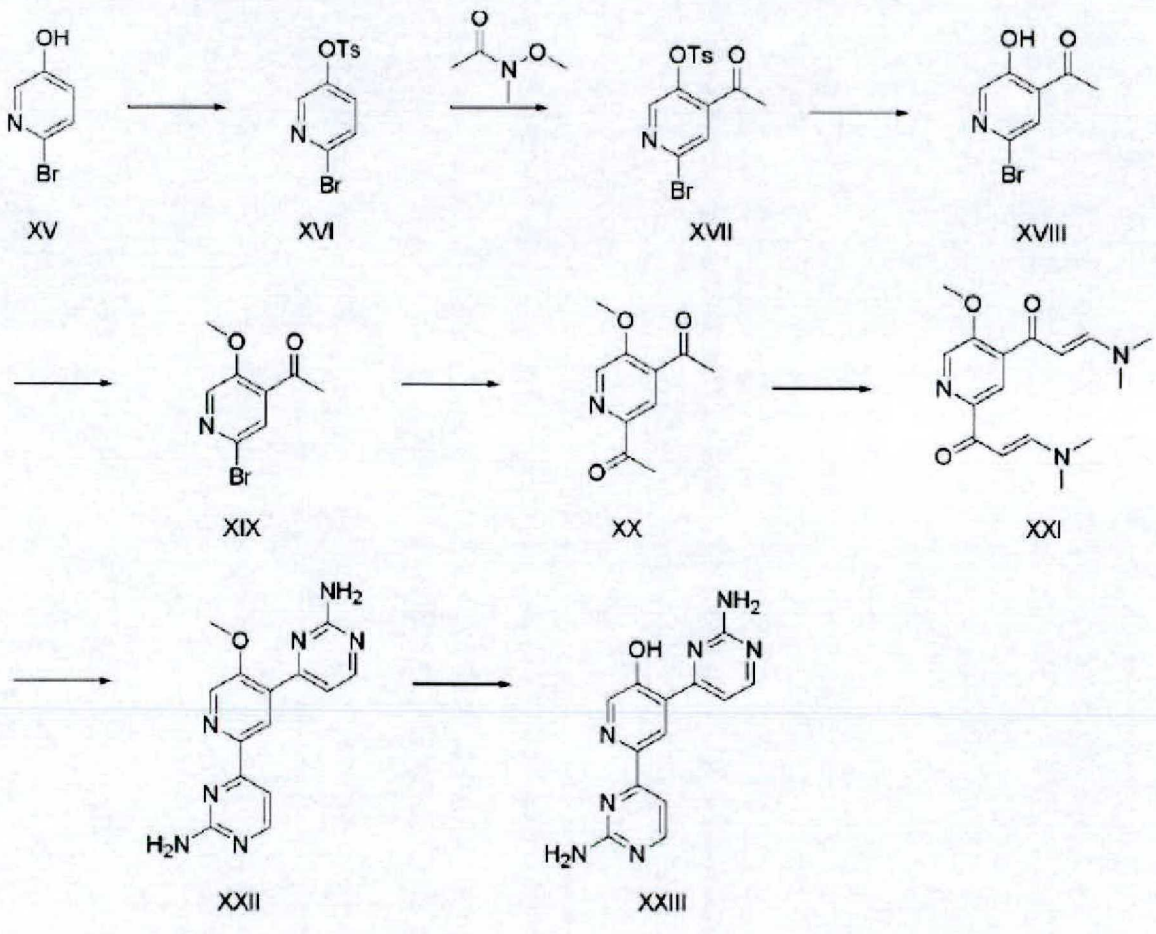
[0035] Na etapa 2, 1,5 a 5 equivalentes de isoamilnitrito são usados em solvente de metanol para gerar o composto (X).

[0036] Na etapa 3, o composto (XI) é preparado de acordo

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 27
Rub

com o mesmo procedimento que a etapa 3 do Esquema de reação 1. Na etapa 4, o composto (XII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de reação 1. Na etapa 5, o composto (XIII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 6, o composto (XIV) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[Esquema de reação 3]



[0037] O Esquema de reação 3 mostra um processo de oito etapas para a preparação do composto (XXIII) usando um 6-bromo-piridin-3-ol disponível comercialmente (XV) como um material de partida.

[0038] Na etapa 1, 6-bromo-piridin-3-ol (XV) é reagido com 4-toluenossulfonil cloreto (TsCl) em um solvente

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 28 Rub

orgânico na presença de 1 a 3 equivalentes de uma base como, por exemplo, trietilamina, para gerar o composto (XVI). O solvente orgânico pode ser diclorometano, clorofórmio etc. e 4-toluenossulfonil cloreto é usado em uma quantidade de 1 a 2 equivalentes.

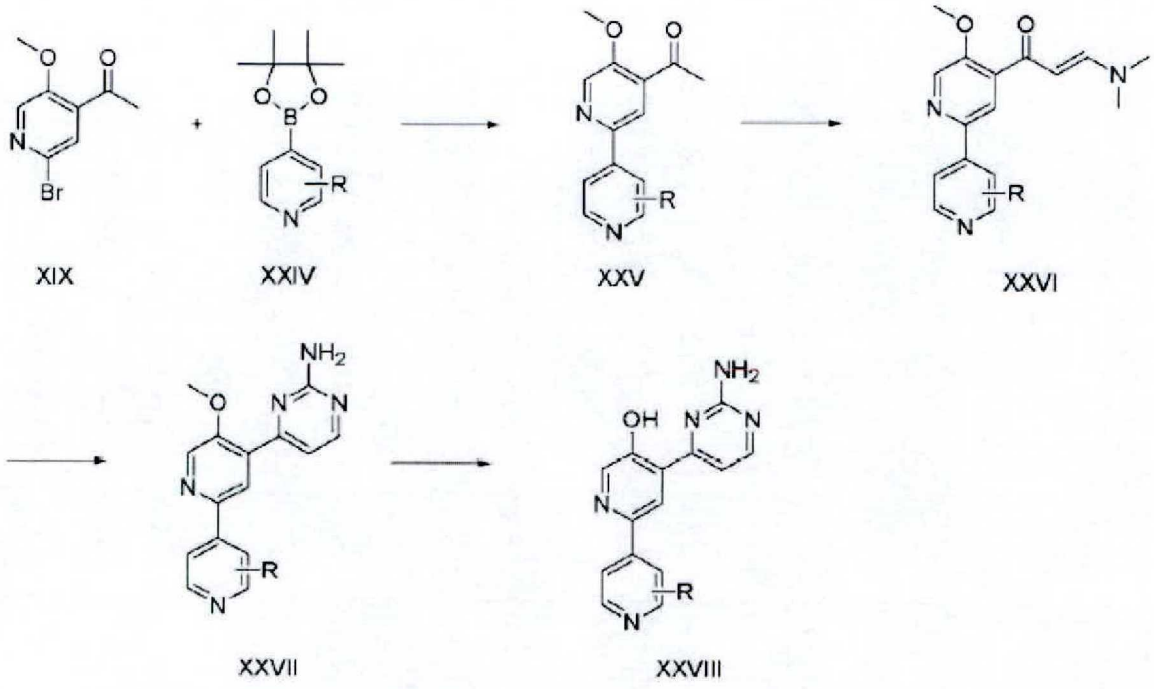
[0039] Na etapa 2, o composto (XVI) obtido na etapa 1 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois 1 a 4 equivalentes de uma base como, por exemplo, diisopropilamida de lítio (LDA), n-butillítio (n-BuLi), etc. e 1,5 a 5 equivalentes de N-metóxi-N-metil acetamida são usados para gerar o composto (XVII). O solvente orgânico pode ser tetrahidrofurano, éster dietílico etc.

[0040] Na etapa 3, o composto (XVII) obtido na etapa 2 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois 1 a 4 equivalentes de uma base são usados para gerar o composto (XVIII). O solvente orgânico é uma mistura de tetrahidrofurano, metanol e água e a base pode ser hidróxido de lítio (LiOH), hidróxido de sódio (NaOH), hidróxido de potássio (KOH) etc.

[0041] Na etapa 4, o composto (XIX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 2 do Esquema de reação 1. Na etapa 5, o composto (XX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 3 do Esquema de reação 1. Na etapa 6, o composto (XXI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de reação 1. Na etapa 7, o composto (XXII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 8, o composto (XXIII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[Esquema de reação 4]

Fls 29
Rub



[0042] O Esquema de reação 4 mostra um processo de quatro etapas para a preparação do composto (XXVIII) usando o composto (XIX) preparado na etapa 4 do Esquema de reação 3 como um material de partida.

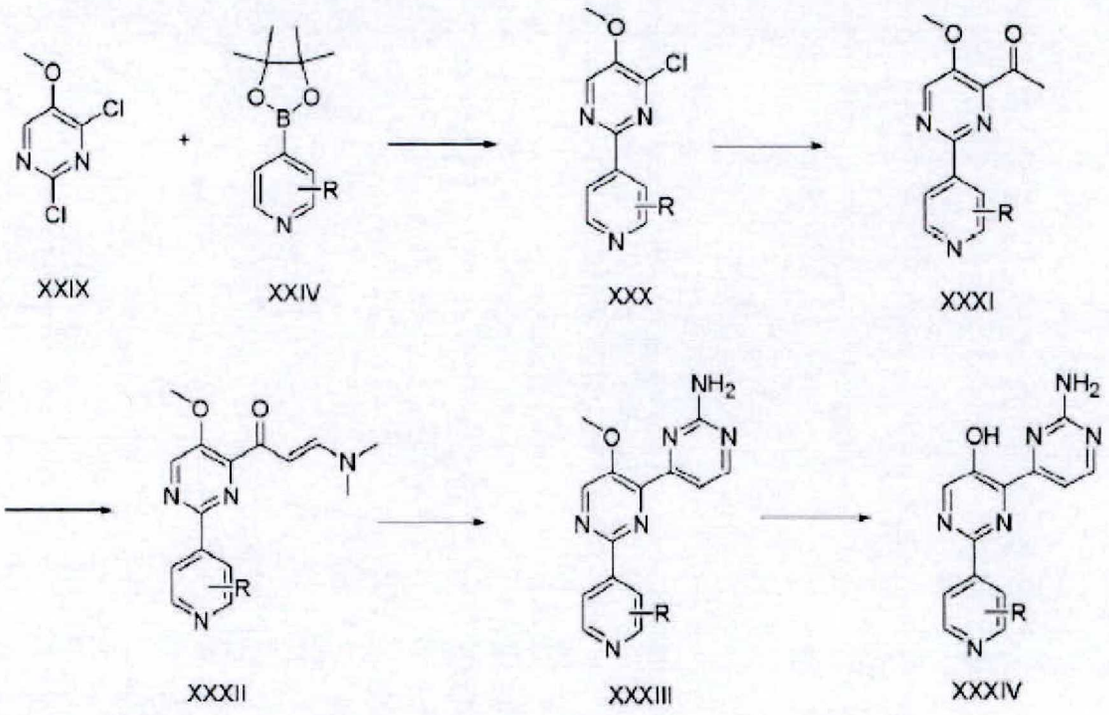
[0043] Na etapa 1, o composto (XXV) é preparado por meio da reação de Suzuki usando o composto (XIX) obtido na etapa 4 do Esquema de reação 3, 0,5 a 3 equivalentes de composto boronato (XXIV) que está disponível comercialmente ou pode ser facilmente produzido, e 1 a 5 mol% de um catalisador de paládio. O catalisador de paládio é tetrakis (trifenilfosfino)paládio(0) e o solvente de reação é uma mistura de éster dimetílico etileno glicol e água.

[0044] Na etapa 2, o composto (XXVI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de reação 1. Na etapa 3, o composto (XXVII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 4, o composto (XXVIII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / BIRADICGLIDIGEDISEPEX
Fls 30
Rub

reação 1.

[Esquema de reação 5]

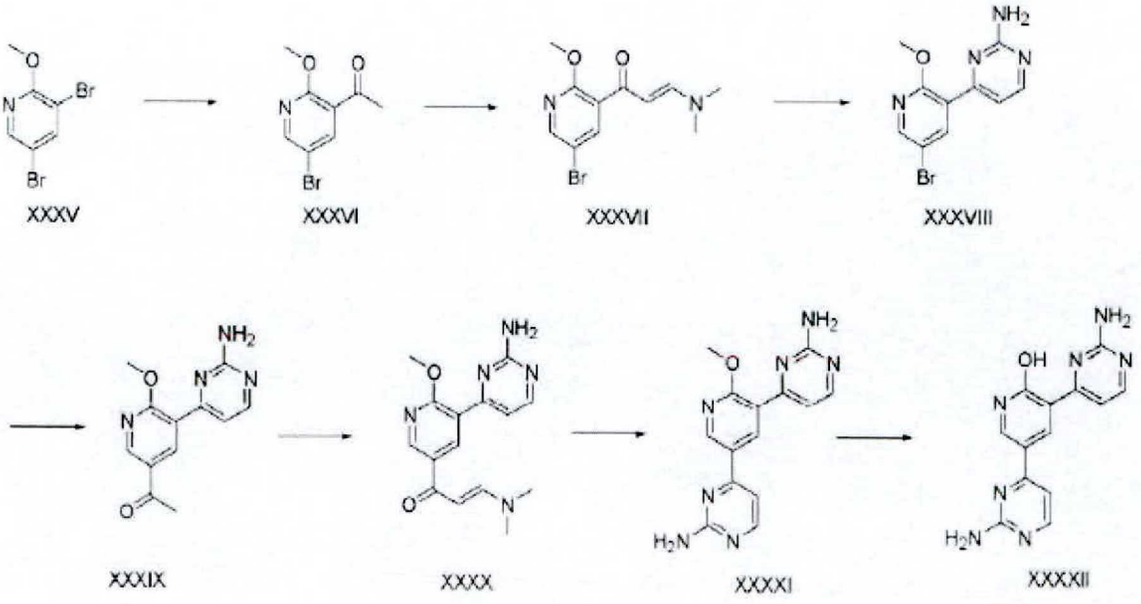


[0045] O Esquema de reação 5 mostra um processo de cinco etapas para a preparação do composto (XXXIV) usando uma 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina disponível comercialmente (XXIX) como um material de partida.

[0046] Na etapa 1, o composto (XXX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 1 do Esquema de reação 4. Na etapa 2, o composto (XXXI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 3 do Esquema de reação 1. Na etapa 3, o composto (XXXII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de reação 1. Na etapa 4, o composto (XXXIII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 5, o composto (XXXIV) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[Esquema de reação 6]

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 31 Rub 9

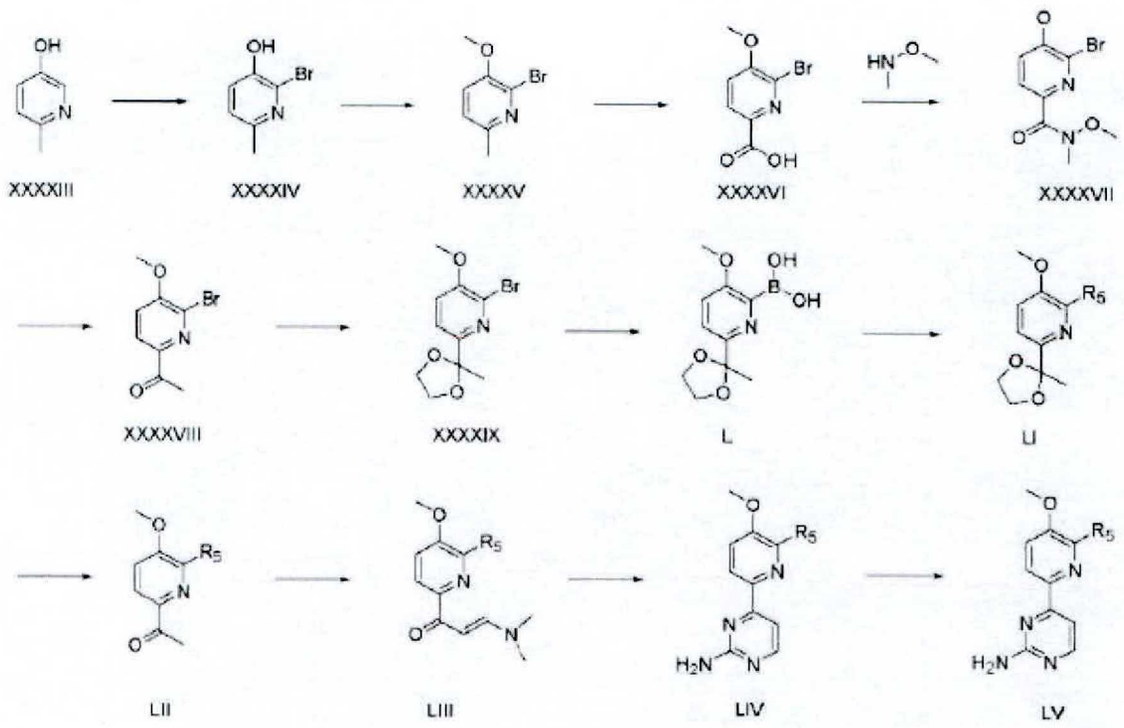


[0047] O Esquema de reação 6 mostra um processo de sete etapas para a preparação do composto (XXXXII) usando uma 3,5-bromo-2-metoxipiridina disponível comercialmente (XXXV) como um material de partida.

[0048] Na etapa 1, o composto (XXXVI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 3 do Esquema de reação 1. Na etapa 2, o composto (XXXVII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de reação 1. Na etapa 3, o composto (XXXVIII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 4, o composto (XXXIX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 3 do Esquema de reação 1. Na etapa 5, o composto (XXXX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de reação 1. Na etapa 6, o composto (XXXXI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 7, o composto (XXXXII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[Esquema de reação 7]

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls. 32
Rub. 8



[0049] O Esquema de reação 7 mostra um processo de doze etapas para a preparação do composto (LV) usando uma 5-hidróxi-2-metilpiridina disponível comercialmente (XXXXIII) como um material de partida.

[0050] Na etapa 1, 5-hidróxi-2-metilpiridina (XXXXIII) é reagido com 0,5 a 3 equivalentes de bromo em solvente de piridina para gerar o composto (XXXXIV).

[0051] Na etapa 2, o composto (XXXXV) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 2 do Esquema de reação 1.

[0052] Na etapa 3, o composto (XXXXV) obtido na etapa 2 é dissolvido em água, e depois 2 a 5 equivalentes de permanganato de potássio ($KMnO_4$) são usados para gerar o composto (XXXXVI).

[0053] Na etapa 4, o composto (XXXXVI) obtido na etapa 3 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois é submetido à reação de acoplamento de 1-etil-3-(3-

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/DIDSEPEX
Fls 33
Rub

dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) com cloridrato de N,O-dimetilhidroxiamina para gerar o composto (XXXXVII). O solvente orgânico pode ser diclorometano, N,N-dimetilformamida etc.

[0054] Na etapa 5, o composto (XXXXVII) obtido na etapa 4 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois 1 a 3 equivalentes de brometo de metilmagnésio são usados para gerar o composto (XXXXVIII). O solvente orgânico pode ser tetrahidrofurano, éster dietílico etc.

[0055] Na etapa 6, o composto (XXXXVIII) obtido na etapa 5 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois um grupo acetil é convertido em um grupo acetal usando uma quantidade em excesso de etileno glicol e 0,1 a 0,5 equivalente de ácido p-toluenossulfônico para gerar o composto (XXXXIX). O solvente orgânico pode ser benzeno, tolueno etc.

[0056] Na etapa 7, o composto (XXXXIX) obtido na etapa 6 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois 2 a 3 equivalentes de triisopropil borato são usados para gerar ácido borônico (L). O solvente orgânico pode ser éster dietílico, tetrahidrofurano etc.

[0057] Na etapa 8, o composto (LI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 1 do Esquema de reação 4.

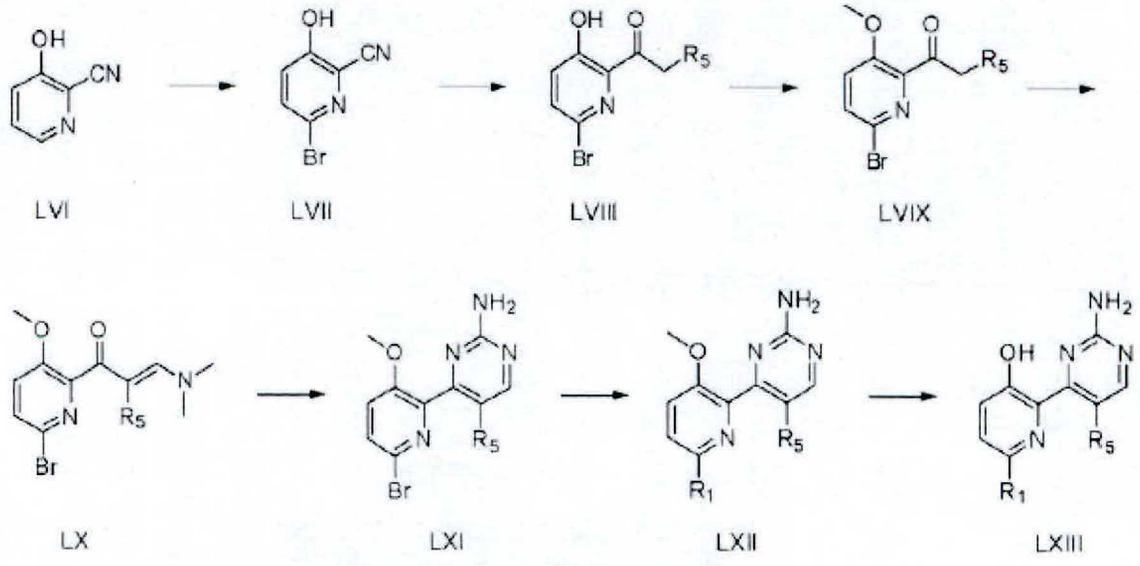
[0058] Na etapa 9, o composto (LI) obtido na etapa 8 é dissolvido em uma mistura de água e acetona e depois ele é reagido com 0,1 a 0,7 equivalente de p-toluenossulfonato de piridínio para remover o grupo acetal para gerar o composto (LII).

[0059] Na etapa 10, o composto (LIII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/DIDESEX
Fls 34
Rub 9

reação 1. Na etapa 11, o composto (LIV) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 12, o composto (LV) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[Esquema de reação 8]



[0060] O Esquema de reação 8 mostra um processo de sete etapas para a preparação do composto (LXIII) usando uma 2-ciano-3-hidroxipiridina disponível comercialmente (LVI) como um material de partida.

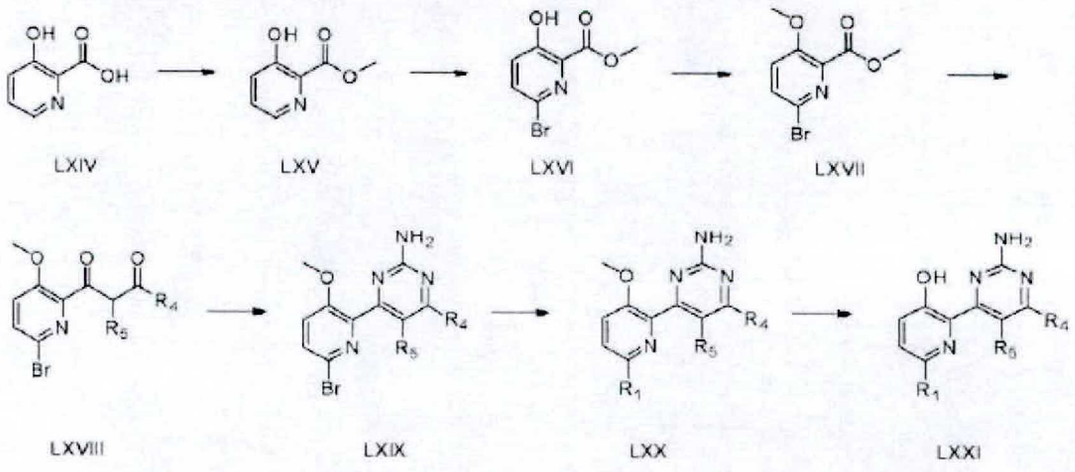
[0061] Na etapa 1, 2-ciano-3-hidroxipiridina (LVI) é dissolvida em água destilada, e depois 0,5 a 2 equivalentes de N-Bromossuccinimida (NBS) são adicionados à solução resultante para gerar o composto (LVII) por meio de uma reação de bromação.

[0062] Na etapa 2, o composto (LVII) obtido na etapa 1 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois 1 a 4 equivalentes de brometo de alquilmagnésio ou cloreto de alquilmagnésio são usados para introduzir um grupo alquilcarbonil para gerar o composto (LVIII). O solvente orgânico pode ser tetrahidrofurano, éster dietílico etc.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 35
Rub

[0063] Na etapa 3, o composto (LIX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 2 do Esquema de reação 1. Na etapa 4, o composto (LX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 4 do Esquema de reação 1. Na etapa 5, o composto (LXI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 5 do Esquema de reação 1. Na etapa 6, o composto (LXII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 1 do Esquema de reação 4. Na etapa 7, o composto (LXIII) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[Esquema de reação 9]



[0064] O Esquema de reação 9 mostra um processo de sete etapas para a preparação do composto (LXXI) usando um ácido 3-hidroxipicolínico disponível comercialmente (LXIV) como um material de partida.

[0065] Na etapa 1, ácido 3-hidroxipicolínico (LXIV) é dissolvido em metanol, e depois 0,5 ml/1 g a 2 ml/1 g de ácido sulfúrico são adicionados à solução resultante para gerar o composto (LXV) por esterificação.

[0066] Na etapa 2, o composto (LXVI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 1 do Esquema de reação 1. Na etapa 3, o composto (LXVII) é preparado de

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 36 Rub

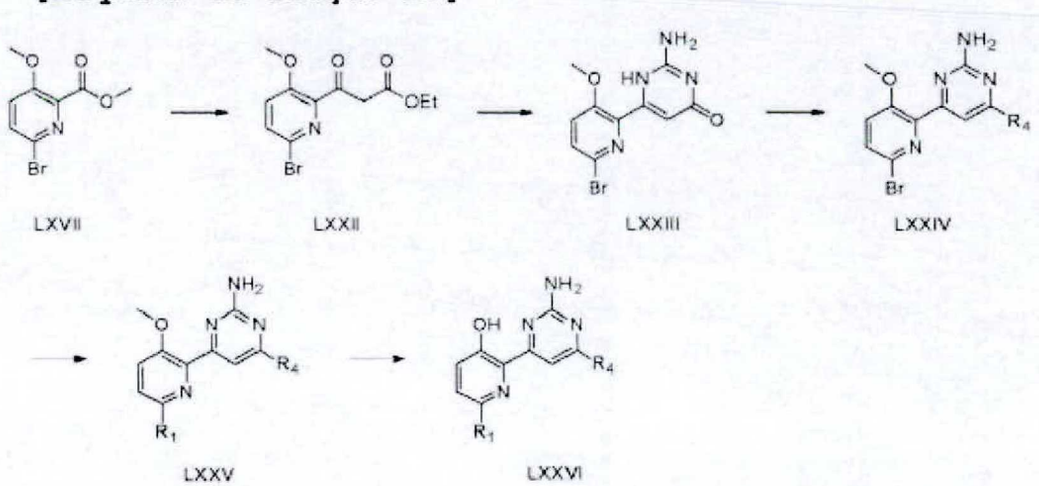
acordo com o mesmo procedimento que a etapa 2 do Esquema de reação 1.

[0067] Na etapa 4, o composto (LXVII) obtido na etapa 3 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois dicetona é introduzida usando 1 a 3 equivalentes de alquil cetona para gerar o composto (LXVIII). O solvente orgânico pode ser tetrahidrofurano, éster dietílico etc.

[0068] Na etapa 5, o composto (LXVIII) obtido na etapa 4 é reagido com 1 a 3 equivalentes de carbonato de guanidina em um solvente orgânico na presença de 0 a 4 equivalentes de uma base para gerar o composto (LXIX). A base pode ser carbonato de potássio (K_2CO_3), carbonato de sódio (Na_2CO_3), metóxido de sódio (NaOMe), etóxido de sódio (NaOEt), hidróxido de potássio (KOH) etc. e o solvente pode ser metanol, etanol etc.

[0069] Na etapa 6, o composto (LXX) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 1 do Esquema de reação 4. Na etapa 7, o composto (LXXI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[Esquema de reação 10]



[0070] O Esquema de reação 10 mostra um processo de cinco etapas para a preparação do composto (LXXVI) usando o

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 37
Rub 9

composto (LXVII) obtido na etapa 3 do Esquema de reação 9 como um material de partida.

[0071] Na etapa 1, o composto (LXVII) obtido na etapa 3 do Esquema de reação 9 é dissolvido in acetato de etila, e depois uma base é usada para gerar dicetona. A base pode ser t-butóxido de potássio (t-BuOK), bis(trimetilsilil)amida de lítio (LiHMDS), diisopropilamina de lítio (LDA) etc.

[0072] Na etapa 2, o composto (LXXII) obtido na etapa 1 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois reagido com 1 a 4 equivalentes de carbonato de guanidina para gerar o composto (LXXIII). O solvente pode ser metanol, etanol, isopropanol etc.

[0073] Na etapa 3, o composto (LXXIII) obtido na etapa 2 é dissolvido em um solvente orgânico, e depois 1 a 4 equivalentes de hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio (BOP) e 1 a 4 equivalentes de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) são adicionados gota a gota à solução resultante, e depois um composto de amina é adicionado à solução para gerar o composto (LXXIV). O solvente pode ser acetonitrila, tetrahidrofurano etc. e a amina pode ser morfolino, piperidina, piperazina etc.

[0074] Na etapa 4, o composto (LXXV) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 1 do Esquema de reação 4. Na etapa 5, o composto (LXXVI) é preparado de acordo com o mesmo procedimento que a etapa 6 do Esquema de reação 1.

[0075] Os compostos de acordo com a presente invenção preparados como descritos acima podem ser preparados como um sal farmaceuticamente aceitável de acordo com um método convencional na técnica.

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEDEX
Fls 38
Rub

[0076] Em uma modalidade da presente invenção, um sal farmaceuticamente aceitável útil pode se um sal de adição ácida formado por um ácido livre. Um sal de adição ácida pode ser preparado por um método convencional na técnica. Por exemplo, um composto é dissolvido em uma quantidade em excesso de solução aquosa de um ácido em temperatura ambiente ou com calor, e o sal resultante é precipitado com um solvente orgânico miscível em água como, por exemplo, metanol, etanol, acetona ou acetonitrila; ou a mistura é evaporada até a secura e recristalizada para gerar um sal.

[0077] Um aspecto da presente invenção está relacionado a uma composição farmacêutica para a inibição de uma quinase ciclina-dependente (CDK), que compreende o composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste junto com um carreador farmaceuticamente aceitável, em particular, uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de cânceres ou doenças cerebrais degenerativas.

[0078] Em uma modalidade da presente invenção, o composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste induz efeito anticâncer por meio da regulação do ciclo celular por inibição de uma CDK e , portanto, pode ser usado para o tratamento de cânceres sanguíneos, incluindo leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfoblástica crônica (CLL), leucemia mielóide aguda (AML), leucemia mielóide crônica (CML), mieloma múltiplo (MM), linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin, e cânceres sólidos incluindo câncer de pulmão de célula não pequena, câncer de pulmão de pequena célula, câncer gástrico, câncer do pâncreas, glioma, câncer do cólon, câncer da mama, câncer de célula escamosa da cabeça e pescoço, câncer hepático, melanoma, câncer uterino, câncer

Nacional da Propriedade Industrial DIRADICGLI/DIGED/SEPEX Fls 39 Rub 9

da próstata, câncer ovariano, câncer da tireóide, câncer do trato biliar, câncer da vesícula biliar, câncer da bexiga, câncer renal, câncer esofágico etc.

[0079] Além disso, o composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste pode passar através da barreira hematencefálica (BBB) e, portanto, pode ser usado para o tratamento de glioma como, por exemplo, astrocitoma, astrocitoma anaplásico e glioblastoma, tumor cerebral como, por exemplo, adenoma da pituitária, meduloblastoma e meningioma, ou tumor cerebral metastático metastizado de câncer de pulmão, câncer da mama, melanoma etc.

[0080] Em uma modalidade da presente invenção, o composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste inibe uma fosforilação da proteína tau e uma geração de Aβ, que são causas de doença de Alzheimer, por inibição de CDK5. Portanto, o composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste pode ser usado para o tratamento de doença de Alzheimer, coréia de Huntington, doença de Parkinson etc.

[0081] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser administrada oralmente, por exemplo, por ingestão ou inalação; ou parenteralmente, por exemplo, injeção, deposição, implantação ou supositórios. A injeção pode ser, por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal. Dependendo da via de administração, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada como comprimidos, cápsulas, granules, pós finos, pós, comprimidos sublinguais, supositórios, pomadas, soluções para injeção, emulsões, suspensões, xaropes, aerossóis etc. As várias formas acima

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 40 Rub

da composição farmacêutica da presente invenção podem ser preparadas de uma forma conhecida na técnica usando um carreador (ou carreadores) farmaceuticamente aceitável que são normalmente usados para cada forma. Exemplos dos carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem excipiente, aglutinante, agente desintegrante, lubrificante, conservante, antioxidante, agente isotônico, tampão, agente de revestimento, agente adoçante, dissolvente, base, agente dispersante, agente umidificante, agente de suspensão, estabilizante, corante etc.

[0082] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção contém 0,01 a 95% do peso do composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste, dependendo da sua forma.

[0083] A dosagem específica da presente composição farmacêutica pode ser variada com espécies de mamíferos, incluindo um ser humano, peso corporal, sexo, gravidade da doença, avaliação do médico etc. É preferível que 0,01 a 50 mg do ingrediente ativo sejam administrados por kg de peso corporal ao dia para uso oral, enquanto 0,01 a 10 mg do ingrediente ativo são administrados por kg de peso corporal ao dia para uso parenteral. A dosagem diária total pode ser administrada uma vez ou ao longo de várias vezes, dependendo da gravidade da doença, avaliação do médico etc.

[0084] Em uma modalidade da presente invenção, o composto da fórmula (I) acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste pode ser administrado em combinação com um ou mais agentes anticâncer selecionados do grupo que consiste em capecitabina, 5-fluoruracil, tioguanina, clorambucil, oxaliplatina, cisplatina, carboplatina, paclitaxel,

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 41 Rub

docetaxel, irinotecan, doxorrubicina, vinorelbina, gemcitabina, pemetrexed, etoposida, vincristina, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, fulvestrant, temozolomida, carmustina, lomustina, epirrubicina, eribulina, toremifeno, goserelina, megestrol, vimblastina, bendamustina, tiotepa, bleomicina, topotecan, leucovorin, trifluridina, tipiracil, mitomicina C, aldesleucina, temsirolimus, everolimus, mitoxantrona, mecloretamina, metotrexato, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, aflibercept, pertuzumab, ramucirumab, panitumumab, nivolumab, necitumumab, pembrolizumab, obinutuzumab, ofatumumab, erlotinib, gefitinib, sorafenib, lapatinib, palbociclib, regorafenib, imatinib, sunitinib, axitinib, pazopanib, lapatinib, ceritinib, crizotinib, osimertinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, hidroxiuréia e procarbazina, ou um ou mais fármacos para o tratamento de uma doença cerebral degenerativa selecionados do grupo que consiste em levodopa, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, rotigotina, triexifenidil, benzotropina, prociclidina, entacapona, selegilina, rasagilina, amantadina, tetrabenazina, donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina, em particular, temozolomida, para melhorar o tratamento. A dosagem específica e o tempo de administração podem ser variados, dependendo de um fármaco combinado.

Efeitos vantajosos

[0085] O composto da fórmula (I) da presente invenção acima ou sal farmaceuticamente aceitável deste pode ser usado em uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de cânceres ou doenças cerebrais degenerativas etc., na

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional Fls. 42 Rub.

medida em que ele possui um efeito de inibição da atividade de CDK.

Breve descrição das Figuras

[0086] A Figura 1 mostra alterações no ciclo celular causadas pelo composto de acordo com a presente invenção em uma célula de câncer e uma célula normal.

[0087] A Figura 2 é um gráfico que mostra um efeito inibidor do crescimento tumoral do composto de acordo com a presente invenção em um modelo animal.

[0088] A Figura 3 é um gráfico que mostra um efeito inibidor do crescimento tumoral do composto de acordo com a presente invenção combinado com um fármaco anticâncer convencional em um modelo animal.

[0089] A Figura 4 mostra um efeito inibidor do composto de acordo com a presente invenção sobre a fosforilação de proteína Tau.

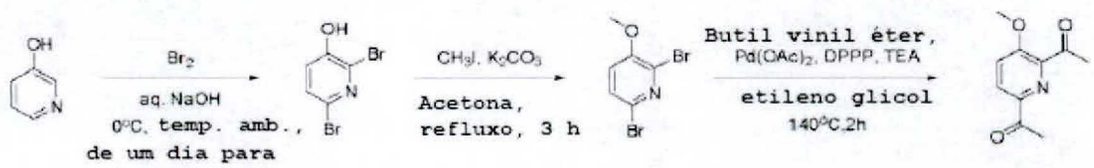
[0090] A Figura 5 mostra um efeito inibidor do composto de acordo com a presente invenção sobre a fosforilação de proteína APP.

[0091] A Figura 6 mostra um efeito inibidor do composto de acordo com a presente invenção sobre a geração de Aβ.

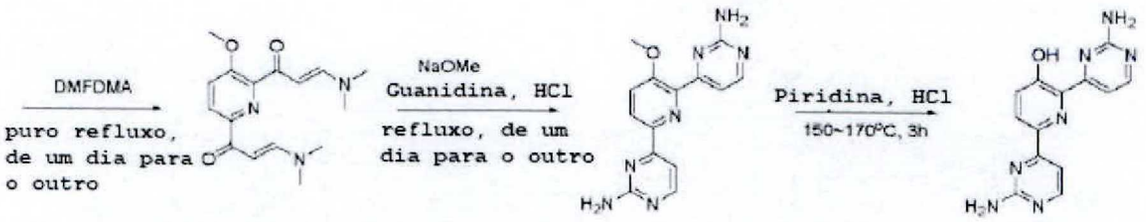
Melhor modo

[0092] A presente invenção é ainda ilustrada pelos exemplos seguintes, que não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção.

Exemplo 1: Preparação de 2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol (VII)



Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 43
Rub 8



Exemplo 1-1: Preparação de 2,6-dibromo-3-metoxipiridina (III)

[0093] Bromo (1,62 ml, 63,09 mmol) foi lentamente adicionado gota a gota a 25 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 20% (NaOH) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C por 15 min. A seguir, 3-hidroxipiridina (I) (2,0 g, 21,03 mmol) dissolvida em solução aquosa de hidróxido de sódio 20% (NaOH) foi lentamente adicionada gota a gota a ela a 0°C, e a mistura foi agitada a 0°C por 2 horas e depois em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi filtrada para remover matéria flutuante e à solução resultante foi lentamente adicionado gota a gota ácido clorídrico 2 N (HCl) para ajustar o pH até 1-2. O sólido resultante foi filtrado e seco para fornecer um sólido branco. O sólido foi dissolvido em 60 ml de acetona e carbonato de potássio (K_2CO_3) (2,64 g, 19,13 mmol) e iodeto de metano (CH_3I) (893,03 µl, 14,34 mmol) foram adicionados gota a gota a ele, e a solução foi agitada com refluxo por 3 horas. A solução resultante foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado, e depois evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 5/1) para gerar o composto do título (1,04 g, 19%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04

Propriedade Industrial Fls 44 Rub Nacional da / SEPEX

(d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Exemplo 1-2: Preparação de 1,1'-(3-metoxipiridin-2,6-diil)dietanona (IV)

[0094] 2,6-Dibromo-3-metoxipiridina (III) (450 mg, 1,69 mmol), acetato de paládio (II) ($Pd(OAc)_2$) (15,14 mg, 67,44 µmol), e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (55,63 mg, 134,87 µmol) foram dissolvidos em 3 ml de etileno glicol. À mistura de reação resultante butil vinil éter (1,09 ml, 8,43 mmol) e trietilamina (TEA) (704,94 µl, 50,6 mmol) foram lentamente adicionados gota a gota. A mistura resultante foi agitada a 125°C por 24 horas e resfriada até a temperatura ambiente. Ácido clorídrico 2 N (HCl) foi lentamente adicionado gota a gota a ela para ajustar o pH até 1-2, e a mistura foi agitada por 30 min e neutralizada. A solução resultante foi diluída com diclorometano e lavada com água. A seguir, o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (120 mg, 37%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Exemplo 1-3: Preparação de 4,4'-(3-metoxipiridin-2,6-diil)bis(pirimidin-2-amina) (VI)

[0095] 1,1'-(3-Metoxipiridin-2,6-diil)dietanona (IV) (80 mg, 414,08 µmol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (831,6 µl, 6,21 mmol) e a solução resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução resultante foi resfriada e evaporada e concentrada sob

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 43 Rub

pressão reduzida para gerar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em metanol (MeOH) (1 ml), e metóxido de sódio 25% (NaOMe) (757,4 µl, 3,31 mmol) e cloridrato de guanidina (118,67 mg, 1,24 mmol) foram adicionados gota a gota a ele. A seguir, a mistura de reação resultante foi agitada com refluxo por 24 horas e resfriada. A solução resultante foi diluída com acetato de etila (EA), lavada com água, e o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (65 mg, 53%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37-8,32 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Exemplo 1-4: Preparação de 2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol (VII)

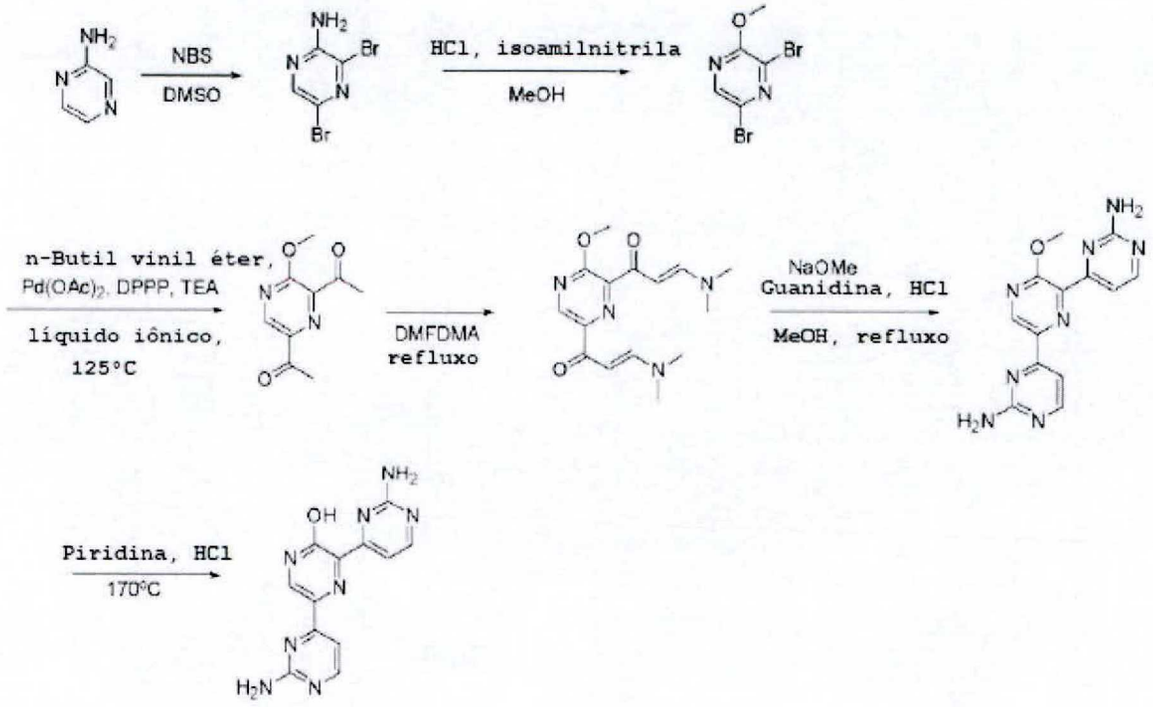
[0096] 4,4'-(3-Metoxipiridin-2,6-diil)bis(pirimidin-2-amina) (VI) (15 mg, 50,80 µmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (58,70 mg, 507,96 µmol) e a mistura foi agitada a 170°C por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH), e diluída com acetato de etila (EA). O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (6,4 mg, 45%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz 1H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Exemplo 2: Preparação de 3,5-bis(2-aminopirimidin-4-

Propriedade Industrial Fls 46 Rub 9 Nacional de DIRAU/CGLI/DIGED/SEPEX

il)pirazin-2-ol (XIV)



Exemplo 2-1: Preparação de 3,5-dibromopirazin-2-amina (IX)

[0097] Pirazin-2-amina (VIII) (1,91 g, 20,08 mmol) foi dissolvida em dimetilsulfóxido (DMSO) (40 ml) e água destilada (1 ml). À solução resultante foi lentamente adicionada gota a gota N-Bromossuccinimida (NBS) (8,20 g, 46,07 mmol) a 0°C e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Gelo foi adicionado à solução e a solução foi agitada para gerar um sólido amarelo, que foi filtrado para gerar o composto do título (3,40 mg, 67%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,05 (br, 2H).

Exemplo 2-2: Preparação de 3,5-dibromo-2-metoxipirazina (X)

[0098] 3,5-Dibromopirazin-2-amina (IX) (1,0 g, 4,0 mmol) foi dissolvida em metanol (MeOH) (10 ml), e solução de 2,5 M de HCl/MeOH (0,32 ml, 0,80 mmol) e isoamilnitrito (1,5 ml, 12 mmol) foram adicionados gota a gota à solução resultante

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 47 Rub 9

e a solução foi agitada com refluxo por 2 horas. A solução de reação foi evaporada e concentrada sob pressão reduzida, diluída com diclorometano, e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 5/1) para gerar o composto do título (500 mg, 47%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

Exemplo 2-3: Preparação de 1,1'-(3-metoxipirazin-2,6-diil)dietanona (XI)

[0099] 3,5-Dibromo-2-metoxipirazina (X) (600 mg, 2,24 mmol), acetato de paládio(II) ($Pd(OAc)_2$) (40,22 mg, 179,16 μmol), e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (147,80 mg, 358,33 μmol) foram dissolvidos em 2,5 ml de tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][BF4]). À solução resultante foram lentamente adicionados gota a gota butil vinil éter (2,32 ml, 17,92 mmol) e trietilamina (TEA) (1,0 ml, 7,17 mmol). A solução foi agitada a 125°C por 24 horas e depois resfriada até a temperatura ambiente. Ácido clorídrico 2 N (HCl) foi lentamente adicionado gota a gota à solução para ajustar o pH até 1-2 e depois a solução foi agitada por 30 min e neutralizada. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (65 mg, 15%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 4,15 (s, 3H),

Fls 48
Rub 9

2,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

Exemplo 2-4: Preparação de 4,4'-(3-metoxipirazin-2,6-diil)bis(pirimidin-2-amina) (XIII)

[00100] 1,1'-(3-Metoxipirazin-2,6-diil)dietanona (XI) (65 mg, 334,72 µmol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (672,23 µl, 5,02 mmol) e a solução resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução foi resfriada e evaporada sob pressão reduzida para concentrar. O sólido amarelo resultante foi dissolvido em metanol (MeOH) (1 ml), e metóxido de sódio 25% (NaOMe) (612,29 µl, 2,68 mmol) e cloridrato de guanidina (95,93 mg, 1,0 mmol) foram adicionados gota a gota à solução. A seguir, a solução foi agitada com refluxo por 24 horas e resfriada. A solução foi diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água, e o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (47 mg, 47%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,32 (s, 2H), 3,17 (s, 3H).

Exemplo 2-5: Preparação de 3,5-bis(2-aminopirimidin-4-il)pirazin-2-ol (XIV)

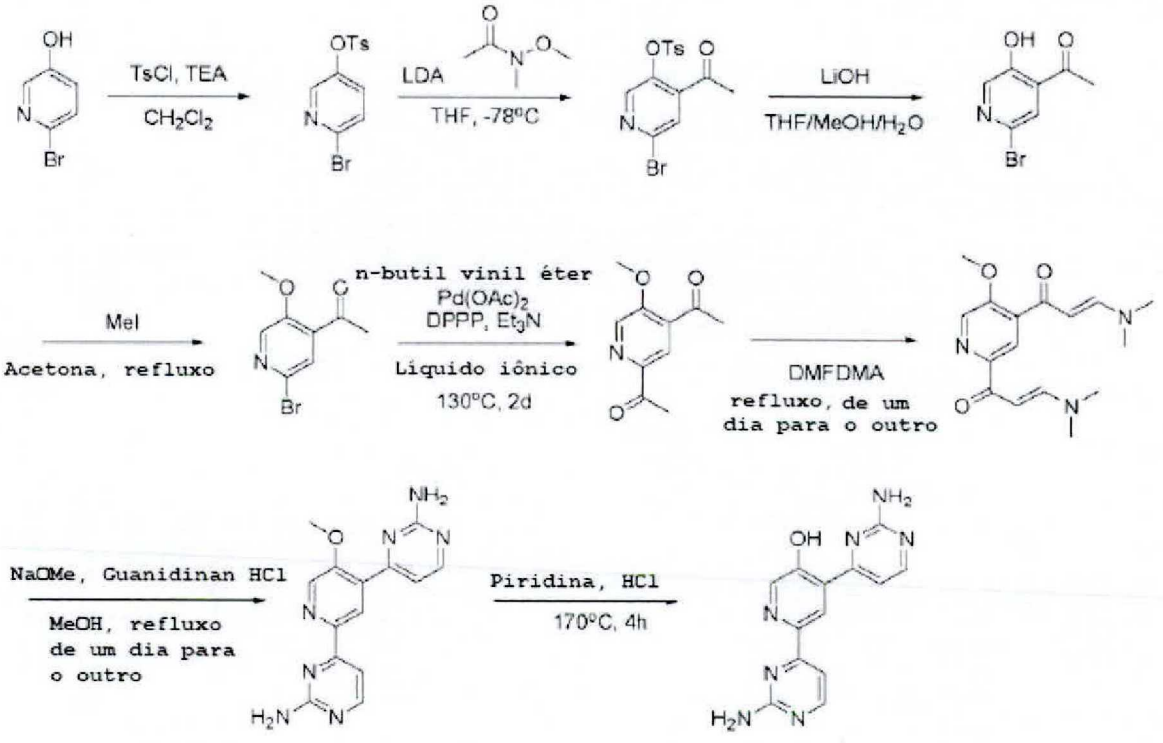
[00101] 4,4'-(3-Metoxipirazin-2,6-diil)bis(pirimidin-2-amina) (XIII) (47 mg, 158.62 µmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (11,3 mg, 40,03 µmol) e a mistura foi agitada a 170°C por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH), e diluída com

Fls 49
Rub

acetato de etila (EA). O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (7,6 mg, 17%).

^{1}H-RNM (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,32 (s, 2H), 3,17 (s, 3H).

Exemplo 3: Preparação de 4,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol (XXIII)



Exemplo 3-1: Preparação de 6-bromo-piridin-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfônico (XVI)

[00102] 6-Bromopiridin-3-ol (XV) (500 mg, 2,87 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 ml). A seguir, trietilamina (TEA) (520 µl, 3,74 mmol) e 4-toluenossulfonil cloreto (TsCl) (657,41 mg, 3,45 mmol) foram lentamente adicionados gota a gota à solução resultante a 0°C e a solução foi agitada em

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRADICGLI/DIGED/SEPEX Fls 50 Rub

temperatura ambiente por 12 horas. A solução foi diluída com diclorometano, lavada com água e hidrogenocarbonato de sódio saturado ($NaHCO_3$). O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (980 mg, 100%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 3H), 2,47 (s, 3H).

Exemplo 3-2: Preparação de 4-acetil-6-bromo-piridin-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfônico (XVII)

[00103] 6-Bromo-piridin-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfônico (XVI) (980 mg, 2,99 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (THF) (3 ml) e a solução resultante foi resfriada até -78°C. Dois M de diisopropilamida de lítio (LDA) (2,24 ml, 4,48 mmol) dissolvidos em tetrahidrofurano foram lentamente adicionados gota a gota à solução e a solução foi agitada a -78°C por 3 horas. A seguir, N-metóxi-N-metil acetamida (609,77 µl, 5,97 mmol) foi lentamente adicionada gota a gota à solução e a solução foi agitada por 2 horas. Solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio ($NaHCO_3$) foi adicionada gota a gota à solução e a solução foi diluída com acetato de etila (EA). A seguir, o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 4/1) para gerar o composto do título (570 mg, 52%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0

Propriedade Industrial Fls 51 Rub DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional

Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Exemplo 3-3: Preparação de 1-(2-bromo-5-hidroxipiridin-4-il)etanona (XVIII)

[00104] 4-Acetil-6-bromo-piridin-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfônico (XVII) (1,3 g, 3,51 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetrahidrofurano (THF) (4 ml), metanol (MeOH) (4 ml) e água (H_2O) (2 ml). À solução resultante foi adicionado gota a gota hidróxido de lítio (LiOH) (294,68 mg, 7,02 mmol) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com acetato de etila (EA). O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (620 mg, 82%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).

Exemplo 3-4: Preparação de 1-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)etanona (XIX)

[00105] 1-(2-Bromo-5-hidroxipiridin-4-il)etanona (XVIII) (365 mg, 1,69 mmol) foi dissolvida em 6 ml de acetona, e depois carbonato de potássio (K_2CO_3) (373,63 mg, 2,70 mmol) e iodometano (CH_3I) (126,22 µl, 2,03 mmol) foram adicionados gota a gota a ela. A solução resultante foi agitada com refluxo por 3 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e

Instituto Nacional da Propriedade Industrial | SEPEX | DIRAD/CGLI/DIGED
Fls 52
Rub 9

evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 5/1) para gerar o composto do título (381,0 mg, 98%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Exemplo 3-5: Preparação de 1,1'-(5-metoxipiridin-2,4-diil)dietanona (XX)

[00106] 1-(2-Bromo-5-metoxipiridin-4-il)etanona (XIX) (260 mg, 1,13 mmol), acetato de paládio(II) ($Pd(OAc)_2$) (10,15 mg, 45,20 μmol), e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (37,29 mg, 90,41 μmol) foram dissolvidos em 1,0 ml de tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][BF4]), e butil vinil éter (731,23 μl, 5,65 mmol) e trietilamina (TEA) (252,03 μl, 1,81 mmol) foram lentamente adicionados a eles. A solução resultante foi agitada 125°C por 24 horas e depois resfriada até a temperatura ambiente. Ácido clorídrico 2 N (HCl) foi lentamente adicionado gota a gota à solução para ajustar o pH até 1-2 e a solução foi agitada por 30 min e neutralizada. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (54 mg, 25%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Exemplo 3-6: Preparação de 4,4'-(5-metoxipiridin-2,4-diil)bis(pirimidin-2-amina) (XXII)

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 53 Rub

[00107] 1,1'-(5-Metoxipiridin-2,4-diil)dietanona (XX) (54 mg, 279,50 µmol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (561,33 µl, 4,19 mmol) e a solução resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução foi resfriada, e evaporada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em metanol (MeOH) (1 ml), e metóxido de sódio 25% (NaOMe) (511,28 µl, 2,24 mmol) e cloridrato de guanidina (80,10 mg, 838,51 µmol) foram adicionados gota a gota à solução resultante. A seguir, a solução foi agitada com refluxo, resfriada, diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (23 mg, 28%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Exemplo 3-7: Preparação de 4,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol (XXIII)

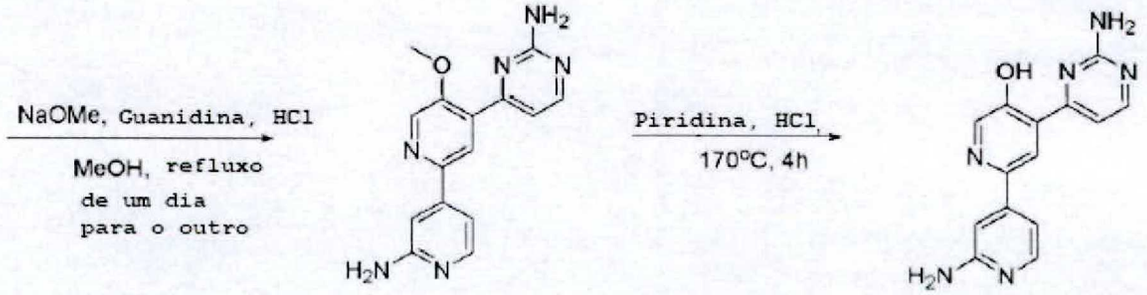
[00108] 4,4'-(5-Metoxipiridin-2,4-diil)bis(pirimidin-2-amina) (XXII) (23 mg, 778,87 µmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (90 mg, 7,79 mmol) e a mistura foi agitada a 170°C por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH) e diluída com acetato de etila (EA). O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 54 Rub 4

título (9,8 mg, 45%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H).

Exemplo 4: Preparação de 2'-amino-4-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol (XXVIII)



Exemplo 4-1: Preparação de 1-(2'-amino-5-metóxi-[2,4']bipiridinil-4-il)-etanona (XXV)

[00109] 1-(2-Bromo-5-metoxipiridin-4-il)etanona (XIX) (1 g, 4,34 mmol) obtida no Exemplo 3-4 e ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-carbâmico-terc-butil éster (1,16 g, 3,62 mmol) foram dissolvidos em solução em éster dimetílico de etileno glicol/água destilada (10 ml/2 ml). À solução resultante foram adicionados carbonato de sódio (1,15 g, 10,86 mmol), e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (125,6 mg, 0,109 mmol) e a solução foi agitada com refluxo por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 55 Rub

extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título marrom (317,2 mg, 30,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

Exemplo 4-2: Preparação de 4-(2-amino-pirimidin-4-il)-5-metóxi[2,4']bipiridinil -2'-ilamina (XXVII)

[00110] 1-(2'-Amino-5-metóxi-[2,4']bipiridinil-4-il)-etanona (XXV) (317 mg, 1,303 mmol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (1,7 ml, 13,03 mmol) e a solução resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução de reação foi resfriada e evaporada e concentrada sob pressão reduzida para gerar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em metanol (MeOH) (1 ml), e à solução resultante foram adicionados metóxido de sódio 25% (NaOMe) (186 µl, 5,212 mmol) e cloridrato de guanidina (498,0 mg, 5,212 mmol). A seguir, a solução foi agitada com refluxo por 24 horas e resfriada. A solução foi diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado, e depois evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (111,2 mg, 29%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H).

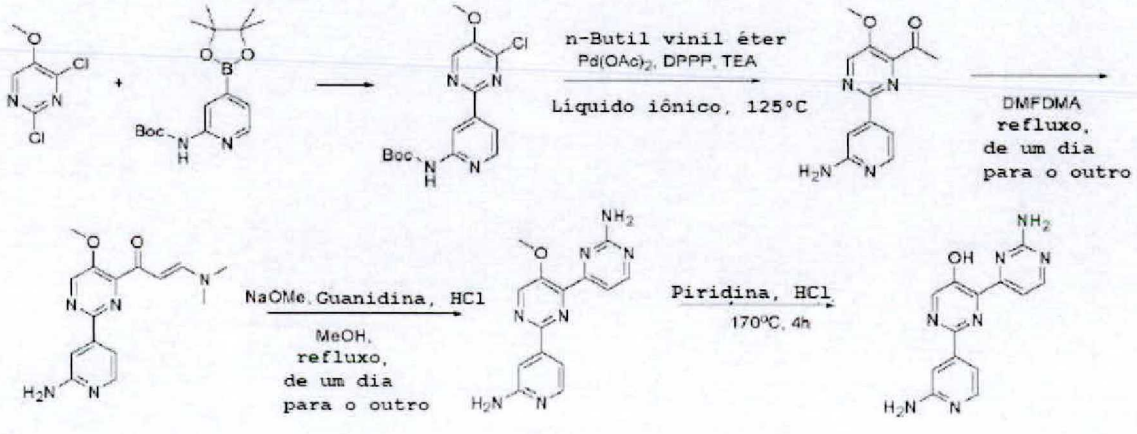
Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 56 Rub

Exemplo 4-3: Preparação de 2'-amino-4-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol (XXVIII)

[00111] 4-(2-Amino-pirimidin-4-il)-5-metóxi[2,4'] bipiridinil-2'-ilamina(XXVII) (30 mg, 0,102 mmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (100 mg, 1,019 mmol) e a mistura foi agitada a 170°C por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH), e diluída com acetato de etila (EA). A seguir, o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado, e depois evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (12,8 mg, 45%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H).

Exemplo 5: Preparação de 2'-amino-2-(2-aminopiridin-4-il)-[4,4'-bipirimidin]-5-ol (XXXIV)



Exemplo 5-1: Preparação de ácido [4-(4-cloro-5-metóxi-pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-carbâmico-terc-butil éster (XXX)

[00112] 2,4-Dicloro-5-metoxipirimidina (XXIX) (800 mg,

Propriedade Industrial DIRADIC/GLI/DIGEDI/SEPEX Nacional da Fls 57 Rub 8

4,34 mmol) e ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-carbâmico-terc-butil éster (XXIV) (1,16 g, 3,62 mmol) foram dissolvidos em solução em éster dimetílico de etileno glicol/água destilada (10 ml/2 ml). Carbonato de sódio (1,15 g, 10,86 mmol) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (125,6 mg, 0,109 mmol) foram adicionados à solução resultante e depois a solução foi agitada com refluxo por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título marrom (302,1 mg, 28,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Exemplo 5-2: Preparação de 1-[2-(2-amino-piridin-4-il)-5-metóxi-pirimidin-4-il]-etanona (XXXI)

[00113] Ácido [4-(4-cloro-5-metóxi-pirimidin-2-il)-piridin-2-il]-carbâmico-terc-butil éster (XXX) (200 mg, 1,13 mmol), acetato de paládio(II) ($Pd(OAc)_2$) (10,15 mg, 45,20 µmol) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (37,29 mg, 90,41 µmol) foram dissolvidos em 1,0 ml de tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][BF4]). À solução resultante foram lentamente adicionados gota a gota butil vinil éter (731,23 µl, 5,65 mmol) e trietilamina (TEA) (252,03 µl, 1,81 mmol). A mistura resultante foi agitada a 125°C por 24 horas e depois resfriada até a temperatura ambiente. Ácido clorídrico 2 N (HCl) foi lentamente

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional de Fls 58 Rub 9

adicionado gota a gota à mistura para ajustar o pH até 1~2 e a mistura foi agitada por 30 min e neutralizada. A solução resultante foi diluída com diclorometano e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado, e depois evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (50 mg, 21%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

Exemplo 5-3: Preparação de 2'-(2-amino-piridin-4-il)-5'-metóxi-[4,4']bipirimidinil-2-ilamina (XXXIII)

[00114] 1-[2-(2-Amino-piridin-4-il)-5-metóxi-pirimidin-4-il]-etanona (XXXI) (200 mg, 1,404 mmol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (1,7 ml, 14,03 mmol) e a solução resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução foi resfriada e evaporada e concentrada sob pressão reduzida para gerar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em metanol (MeOH) (1 ml), e à solução resultante foram adicionados gota a gota metóxido de sódio 25% (NaOMe) (186 µl, 6,212 mmol) e cloridrato de guanidina (498,0 mg, 6,212 mmol). A seguir, a solução foi agitada com refluxo por 24 horas, resfriada, diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água. A seguir, o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado, e depois evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (98,3 mg, 19%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, NH), 8,63 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (s,

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional Fls 59 Rub

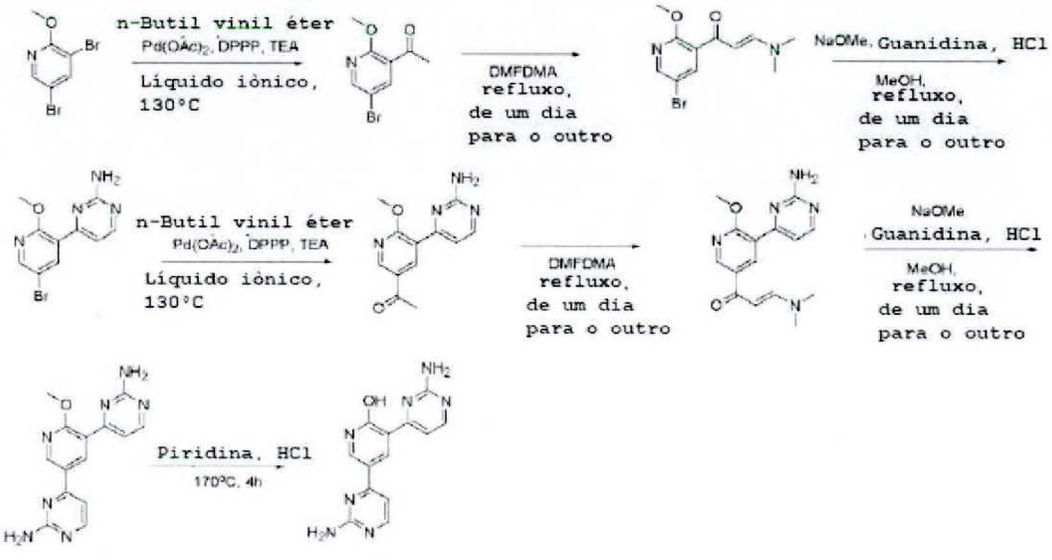
1H), 7,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,68 (s, NH2), 3,98 (s, 3H).

Exemplo 5-4: Preparação de 2'-amino-2-(2-aminopiridin-4-il)-[4,4'-bipirimidin]-5-ol (XXXIV)

[00115] 2'-(2-Amino-piridin-4-il)-5'-metóxi-[4,4'] bipirimidinil-2-ilamina (XXXIII) (30 mg, 0,111 mmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (114 mg, 1,011 mmol) e a mistura foi agitada a 170°C por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH), e diluída com acetato de etila (EA). O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (15,8 mg, 48%).

^{1}H-RNM (600 MHz, CD_3OD) δ 14,88 (s, OH), 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (s, NH2), 6,65 (s, NHJ2), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo 6: Preparação de 3,5-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-ol (XXXXII)



Nacional de Propriedade Industrial DIKADICGLI/DIGEDSEPEX Fls 60 Rub

Exemplo 6-1: Preparação de 1-(5-bromo-2-metóxi-piridin-3-il)-etanona (XXXVI)

[00116] 3,5-Bromo-2-metoxipiridina (XXXV) (100 mg, 1,13 mmol), acetato de paládio(II) ($Pd(OAc)_2$) (5,03 mg, 25,04 µmol) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (14,4 mg, 45,3 µmol) foram dissolvidos em 1,0 ml de tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][BF4]), e butil vinil éter (345 µl, 2,56 mmol) e trietilamina (TEA) (125,03 µl, 0,192 mmol) foram lentamente adicionados gota a gota à solução resultante. A mistura resultante foi agitada a 130°C por 24 horas e resfriada até a temperatura ambiente. Ácido clorídrico 2 N (HCl) foi lentamente adicionado gota a gota à mistura para ajustar o pH até 1-2 e a mistura foi agitada por 30 min e neutralizada. A solução resultante foi diluída com diclorometano, lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (53 mg, 41%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Exemplo 6-2: Preparação de 4-(5-bromo-2-metóxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina (XXXVIII)

[00117] 1-(5-Bromo-2-metóxi-piridin-3-il)etanona (XXXVI) (200 mg, 1,404 mmol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (1,7 ml, 14,03 mmol), e a solução resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução foi resfriada e evaporada e concentrada sob pressão reduzida para gerar um sólido amarelo. O sólido foi

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 61 Rub 9

dissolvido em metanol (MeOH) (1 ml) e metóxido de sódio 25% (NaOMe) (186 µl, 6,212 mmol) e cloridrato de guanidina (498,0 mg, 6,212 mmol) foram adicionados gota a gota à solução resultante. A seguir, a solução foi agitada com refluxo por 24 horas e resfriada. A solução foi diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água, e o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (20,3 mg, 55%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H).

Exemplo 6-3: Preparação de 1-[5-(2-amino-pirimidin-4-il)-6-metóxi-piridin-3-il]-etanona (XXXIX)

[00118] 4-(5-Bromo-2-metóxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina (XXXVIII) (200 mg, 2,22 mmol), acetato de paládio(II) ($Pd(OAc)_2$) (10,1 mg, 50,22 µmol) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (28,33 mg, 90,5 µmol) foram dissolvidos em 1,0 ml de tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][BF4]). À solução resultante foram lentamente adicionados gota a gota butil vinil éter (801 µl, 5,02 mmol) e trietilamina (TEA) (250,4 µl, 0,383 mmol). A mistura resultante foi agitada a 125°C por 24 horas e depois resfriada até a temperatura ambiente. Ácido clorídrico 2 N (HCl) foi lentamente adicionado gota a gota à mistura para ajustar o pH até 1-2 e a mistura foi agitada por 30 min e neutralizada. A solução resultante foi diluída com diclorometano e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / SEPEX / DIGLI/DIRAD
Fls 62
Rub 9

resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-Hex/EA = 3/1) para gerar o composto do título (101 mg, 70,2%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 6-4: Preparação de 4,4'-(2-metoxipiridin-3,5-diil)bis(pirimidin-2-amina) (XXXXI)

[00119] 1-[5-(2-Amino-pirimidin-4-il)-6-metóxi-piridin-3-il]-etanona (XXXIX) (100 mg, 0,712 mmol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (0,8 ml, 7,03 mmol) e a solução resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução foi resfriada e evaporada e concentrada sob pressão reduzida para gerar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em metanol (MeOH) (1 ml), e metóxido de sódio 25% (NaOMe) (98 µl, 3,111 mmol) e cloridrato de guanidina (249,2 mg, 3,111 mmol) foram adicionados gota a gota à solução resultante. A seguir, a solução foi agitada com refluxo por 24 horas e resfriada. A solução foi diluída com acetato de etila (EA) e lavada com água, e o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (80 mg, 54%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35-8,30 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,07 (s, 3H).

Exemplo 6-5: Preparação de 3,5-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-ol (XXXXII)

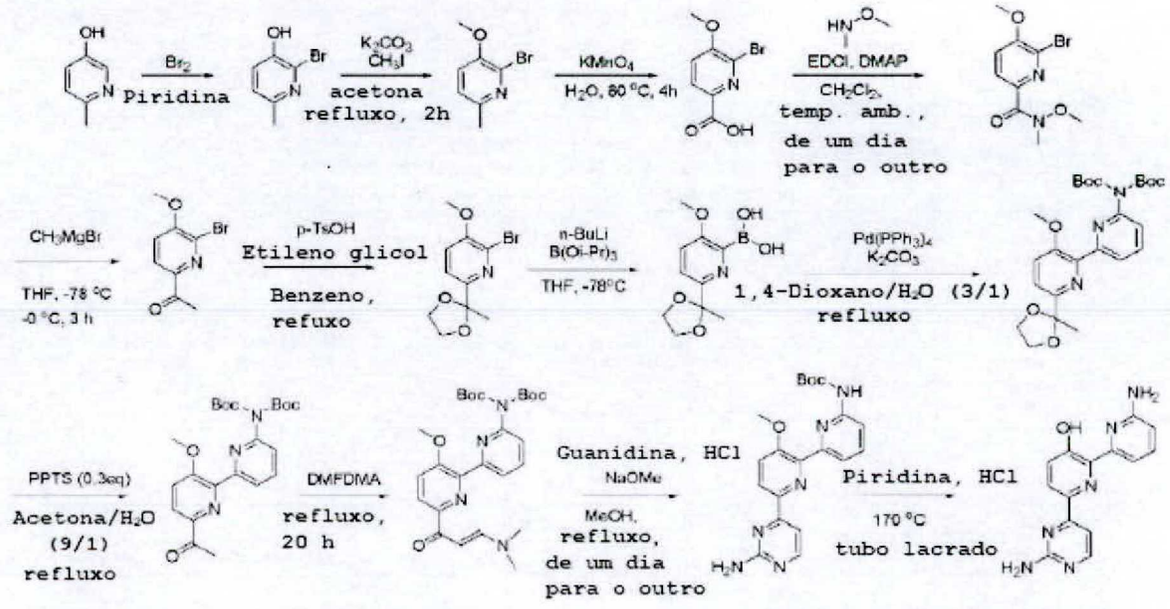
[00120] 4,4'-(2-Metoxipiridin-3,5-diil)bis(pirimidin-2-amina) (XXXXI) (80 mg, 0,333 mmol) foi misturada com

Fls 63
Rub 9

cloridrato de piridina (Piridina HCl) (328 mg, 3,332 mmol) e a mistura foi agitada a 170°C por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH), e diluída com acetato de etila (EA). O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado e concentrado sob pressão reduzida para gerar o composto do título (43,3 mg, 32%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Exemplo 7: Preparação de 6'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,2'-bipiridin]-3-ol (LV)



Exemplo 7-1: Preparação de 2-bromo-6-metilpiridin-3-ol (XXXXIV)

[00121] 5-Hidróxi-2-metilpiridina (XXXXIII) (1,0 g, 9,16 mmol) foi dissolvida em 30 ml de piridina. À solução resultante foi lentamente adicionado bromo (879 mg, 5,50 mmol) a 0°C e a solução foi agitada em temperatura ambiente

Nacional da Propriedade Industrial / INPI/DIGED/SEPEX Fls 64 Rub 9

por 16 horas. Após piridina ter sido removida, a solução foi extraída com 60 ml de acetato de etila (EA) e 60 ml de água. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$), filtrada e concentrada para uma reação seguinte.

Exemplo 7-2: Preparação de 2-bromo-3-metóxi-6-metilpiridina (XXXXV)

[00122] Ao 2-bromo-6-metilpiridin-3-ol (XXXXIV) foram adicionados 50 ml de acetona, carbonato de potássio (K_2CO_3) (2,0 g, 14,66 mmol) e iodometano (684 µl, 10,99 mmol), e a mistura resultante foi agitada com refluxo por 2 horas. Após TLC ter sido realizada, o solvente foi removido e a mistura foi extraída com 60 ml de acetato de etila (EA) e 60 ml de água. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e filtrada, e a solução foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em sílica gel (normal hexano: acetato de etila = 10:1, v/v) para gerar o composto do título como cristais amarelos pálidos (772 mg, 3,82 mmol, 42%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Exemplo 7-3: Preparação de ácido 6-bromo-5-metoxipicolínico (XXXXVI)

[00123] 2-Bromo-3-metóxi-6-metilpiridina (XXXXV) 760 mg (3,76 mmol) foi dissolvida em 15 ml de água, e à solução resultante foi adicionado permanganato de potássio (KMnO4) (1,49 g, 9,40 mmol) e a mistura foi aquecida a 80°C por 3 horas. Após TLC ter sido realizada, o pH foi ajustado até 4 com ácido clorídrico 10% (HCl) e a filtração foi realizada com celite. O filtrado foi extraído com 50 ml de acetato de etila (EA). A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e filtrada, e a solução foi concentrada para

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 65
Rub

gerar o composto do título como um sólido branco (665 mg, 2,87 mmol, 75%) sem purificação.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, OH), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

Exemplo 7-4: Preparação de 6-bromo-N,5-dimetoxi-N-metilpicolinamida (XXXXVII)

[00124] Ácido 6-bromo-5-metoxipicolínico (XXXXVI) (665 mg, 2,87 mmol) foi dissolvido em 10 ml de diclorometano. Cloridrato de N,O-dimetilhidroxiamina (336 mg, 3,44 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (659 mg, 3,44 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (105 mg, 0,86 mmol) e trietilamina (TEA) (479 µl, 3,44 mmol) foram adicionados à solução resultante e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A seguir, a solução foi extraída com 30 ml de diclorometano e 30 ml de água. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e filtrada, e a solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (normal hexano: acetato de etila = 3: 1, v/v) para gerar o composto do título como cristais incolores (515 mg, 1,87 mmol, 65%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Exemplo 7-5: Preparação de 1-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)etanona (XXXXVIII)

[00125] 6-Bromo-N,5-dimetoxi-N-metilpicolinamida (XXXXVII) (2,29 g, 8,32 mmol) foi dissolvida em 30 ml de tetrahidrofurano (THF) e a solução resultante foi resfriada até -78°C. À solução foi lentamente adicionado brometo de metilmagnésio (1,4 M) (7,73 ml, 10,82 mmol) e a solução foi

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEDEX Fls 66 Rub 8

agitada a 0°C por 1 hora. Sessenta ml de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl saturado) foram adicionados à solução e a solução foi extraída com 60 ml de acetato de etila (EA). A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e filtrada, e a solução resultante foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (normal hexano: acetato de etila = 3: 1, v/v) para gerar o composto do título como um sólido branco (1,88 g, 8,17 mmol, 98%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Exemplo 7-6: Preparação de 2-bromo-3-metóxi-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina (XXXXIX)

[00126] 1-(6-Bromo-5-metoxipiridin-2-il)etanona (XXXXVIII) (3,22 g, 14,00 mmol) foi dissolvida em 30 ml de benzeno. À solução resultante foram adicionados 3,9 ml de etileno glicol e ácido p-toluenossulfônico (p-TsOH) (799 mg, 4,20 mmol) e a solução foi agitada com refluxo por 40 horas. Após o término da reação, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida e extraído com 60 ml de água e 60 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$), e filtrada, e a solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (normal hexano: acetato de etila = 10: 1, v/v) para gerar o composto do título como um sólido branco (2,18 g, 7,95 mmol, 57%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,06-4,10 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86-3,92 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

Exemplo 7-7: Preparação de ácido (3-metóxi-6-(2-metil-

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional de Fls 67 Rub 8

1,3- dioxolan-2-il)piridin-2-il)borônico (L)

[00127] 2-Bromo-3-metóxi-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina (XXXXIX) (300 mg, 1,09 mmol) obtido na etapa 6 foi dissolvida em 10 ml de tetrahidrofurano e a solução resultante foi resfriada até -78°C. À solução foi adicionado n-butillítio (n-BuLi) (820 µl, 1,31 mmol) e a solução foi agitada na mesma temperatura por 90 min. Borato de triisopropila (0,302 ml, 2,18 mmol) foi adicionado à solução e a solução foi agitada na mesma temperatura por 5 min e depois em temperatura ambiente por 90 min. Após resfriamento até 0°C, hidróxido de sódio 5% (NaOH) foi adicionado à solução e a solução foi agitada por 10 min e extraída com uma pequena quantidade de água. Após remoção da camada orgânica, a camada aquosa foi neutralizada com ácido clorídrico 2 N (HCl) até pH 7 e usada para a etapa seguinte.

Exemplo 7-8: Preparação de terc-butil-(3-metóxi-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-[2,2'-piridin]-6-il)carbamato (LI)

[00128] À solução de ácido (3-metóxi-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)borônico (L) (1,09 mmol) foram adicionados ácido 2-(6-cloro-2-piridinil)-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster imidodicarbônico (358 mg, 1,09 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (63 mg, 0,05 mmol) e carbonato de potássio (K_2CO_3) (1,0 g, 7,30 mmol). A seguir, a mistura resultante foi refluída com calor junto com 1,4-dioxano por 3 horas. Após o término da reação, a solução foi extraída 50 ml de água e 50 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$), e filtrada, e a solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (normal hexano:

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 68 Rub

acetato de etila = 1: 1, v/v) para gerar o composto do título como um sólido branco (120 mg, 0,25 mmol, 23%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,48 (s, 18H).

Exemplo 7-9: Preparação de 1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster de ácido (6'-acetil-3'-metóxi-[2,2']bipiridinil-6-il)-imidocarbônico (LII)

[00129] Terc-butil-(3-metóxi-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-[2,2'-piridina]-6-il)carbamato (LI) (82 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em 3 ml de acetona e 330 µl de água. p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) (13 mg, 0,05 mmol) foram adicionados à solução resultante e a solução foi refluída com calor por 20 horas. A solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (normal hexano: acetato de etila = 3: 1, v/v) para gerar o composto do título como um sólido branco (55 mg, 0,12 mmol, 73%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,50 (s, 18H).

Exemplo 7-10: Preparação de 1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster de ácido [6'-(3-dimetilamino-acriloil)-3'-metóxi-[2,2']bipiridinil-6-il-imidocarbônico (LIII)

[00130] Ácido (6'-acetil-3'-metóxi-[2,2']bipiridinil-6-il)-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (LII) (55 mg, 0,12 mmol) foi adicionado a 3 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) e a mistura

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 69
Rub 9

resultante foi agitada com refluxo por 20 horas. A seguir, a mistura foi extraída com 30 ml de água e 30 ml de etil acetato. A camada orgânica foi lavada com salmoura duas vezes. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e filtrada, e a solução resultante foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (normal hexano: acetato de etila = 1: 1, v/v) para gerar o composto do título como um sólido (38 mg, 0,08 mmol, 67%).

^{1}H-RNM (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 1H), 6,41 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,16 (brs, 3H), 2,99 (brs, 3H), 1,47 (s, 18H).

Exemplo 7-11: Preparação de terc-butil-(6'-(2-amino-pirimidin-4-il)-3'-metóxi-[2,2'-bipiridin]-6-il)carbamato (LIV)

[00131] Ácido [6'-(3-dimetilamino-acriloil)-3'-metóxi-[2,2']bipiridinil-6-il-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (LIII) (38 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em 3 ml de metanol, e cloridrato de guanidina (7,6 mg, 0,08 mmol) e metóxido de sódio 25% (NaOMe) (18 µl, 0,08 mmol) foram adicionados à solução resultante, e a solução foi agitada com refluxo por 20 horas. Após o término da reação, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. A seguir, uma pequena quantidade de água foi adicionada, e a solução resultante foi acidificada com 4 M de ácido clorídrico (HCl) até pH 4. O sólido resultante foi filtrado para gerar o composto do título como um sólido (22 mg, 0,06 mmol, 70%) sem cromatografia em coluna de sílica gel.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, NH), 8,64 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,84

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 70 Rub

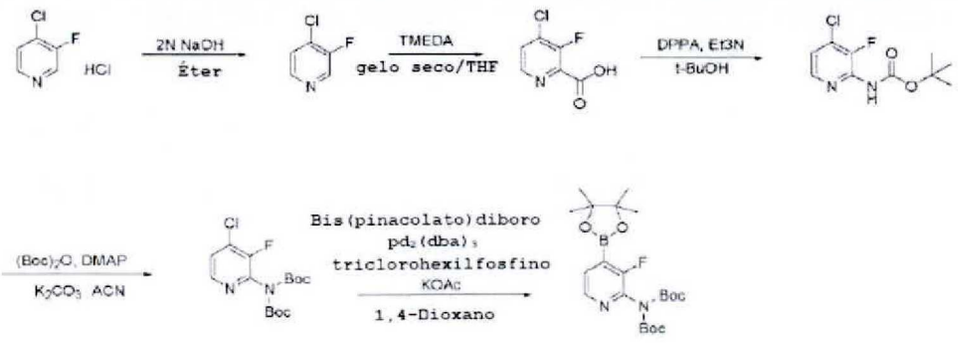
(dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,66 (s, NH2), 4,04 (s, 3H).

Exemplo 7-12: Preparação de 6'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,2'-bipiridin]-3-ol (LV)

[00132] Terc-butil-(6'-(2-amino-pirimidin-4-il)-3'-metóxi-[2,2'-bipiridin]-6-il)carbamato (LIV) (22 mg, 0,06 mmol) foi misturado com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (104 mg, 0,90 mmol) em um tubo lacrado a 170°C por 30 min. Hidróxido de sódio 2 N (NaOH) foi adicionado para neutralizar a mistura resultante até pH 7, e depois a mistura foi extraída com 30 ml de água e 30 ml de acetato de etila. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$), e filtrada, e a solução resultante foi concentrada para gerar o composto do título como um sólido amarelo (6,7 mg, 0,02 mmol, 33%) sem cromatografia em coluna de sílica gel.

^{1}H-RNM (600 MHz, CD_3OD) δ 14,88 (s, OH), 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (s, NH2), 6,65 (s, NHJ2), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplo de preparação 1: Preparação de ácido 2-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster



Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 71 Rub

Exemplo de preparação 1-1: Preparação de 4-cloro-3-fluorpiridina

[00133] Cloridrato de 4-cloro-3-fluorpiridina (50 g, 0,298 mol) foi dissolvido em água destilada (200 ml) e solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH) aquosa foi adicionada gota a gota para alcalinizar a solução resultante (pH = 14). A seguir, a solução foi extraída com éter dietílico, seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$), e concentrada sob pressão reduzida para usar em uma reação seguinte sem isolamento.

Exemplo de preparação 1-2: Preparação de ácido 4-cloro-3-flúor-piridin-2-carboxílico

[00134] 2,2,6,6,-Tetrametilpiperidina (430 ml, 0,357 mol) foi adicionado gota a gota a tetrahidrofurano (THF) (74 ml) a -78°C, e depois solução de 1,6 M de n-butillítio hexano (220 ml, 0,357 mol) foi adicionada gota a gota a ela e a mistura resultante foi agitada por 30 min. À mistura foi lentamente adicionada gota a gota solução em éter dietílico de 4-cloro-3-fluorpiridina obtida no Exemplo de preparação 1-1 e a solução resultante foi agitada a -78°C por 1 hora. Gás de dióxido de carbono foi passado através da solução a -78°C por 1 hora, a solução foi aquecida até a temperatura ambiente e depois agitada por 1 hora. Após o término da reação por adição de água, a camada orgânica foi separada com éter dietílico e a camada aquosa foi acidificada até pH 2 usando solução aquosa de ácido clorídrico 2 N. A seguir, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi recristalizado com hexano/acetato de etila (1/1) para gerar o composto do título

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 72 Rub 1

branco (13,06 g, 25,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H).

Exemplo de preparação 1-3: Preparação de ácido (4-cloro-3-flúor-piridin-2-il)-carbâmico-terc-butil éster

[00135] Ácido 4-cloro-3-flúor-piridin-2-carboxílico (13,06 g, 0,074 mol) foi dissolvido em terc-butanol (370 ml) e a temperatura foi reduzida até 0°C. À solução resultante foi adicionada gota a gota trietilamina (15,56 ml, 0,112 mol). A seguir, a solução foi agitada em temperatura ambiente por 40 min e a temperatura de reação foi reduzida até 0°C. Difenilfosforilazida (DPPA) (24,09 ml, 0,112 mol) foi adicionada gota a gota à solução e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora, e depois com refluxo por 18 horas. Após o término da reação, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e depois seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 2/1) para gerar o composto do título marrom (5,51 g, 30,0%).

^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, NH), 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H).

Exemplo de preparação 1-4: Preparação de ácido 2-(3-flúor-4-cloropiridinil)-imidocarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster

[00136] Ácido (4-cloro-3-flúor-piridin-2-il)-carbâmico-terc-butil éster (5,51 g, 0,022 mol) foi dissolvido em acetonitrila (110 ml), e di-t-butil dicarbonato ($(Boc)_2O$) (7,31 g, 0,033 mol), carbonato de potássio (K_2CO_3) (9,62 g,

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 73 Rub

0,67 mol) e 4-dimetilaminopiridina(820 mg, 0,007 mol) foram adicionados à solução resultante. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 3/1) para gerar o composto do título marrom (7,36 g, 95,0%).

^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 1,43 (m, 18H).

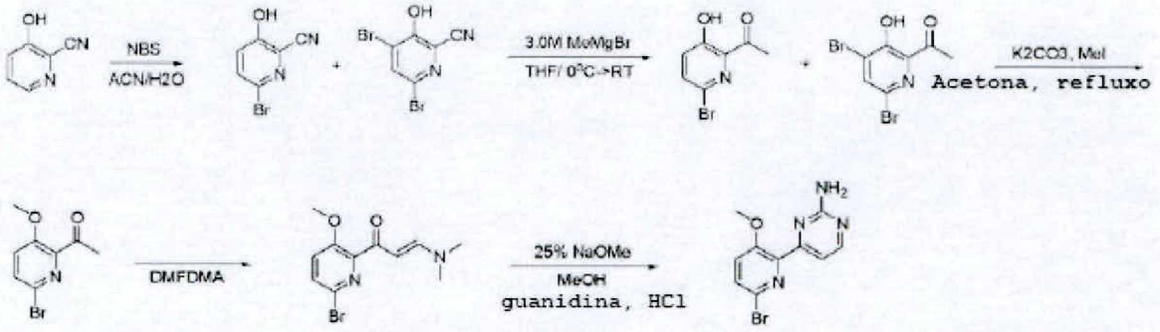
Exemplo de preparação 1-5: Preparação de ácido 2-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster

[00137] Ácido 2-(3-flúor-4-cloropiridinil)-imidocarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (7,36 g, 0,021 mol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (20 ml), e bis(pinacolato)diboro (10,78 g, 0,042 mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (970 mg, 1,0 mmol), triciclohexilfosfino (450 mg, 1,607 mmol) e acetato de potássio (8,33 g, 0,085 mol) foram adicionados à solução resultante. A solução foi agitada com refluxo por 18 horas. Após o término da reação, o sólido foi removido através de filtro de celite e o solvente foi seco sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etila/metanol = 10/1) para gerar o composto do título marrom (2,05 g, 22,0%).

^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 1,42 (s, 18H), 1,37 (s, 12H).

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 74
Rub

Exemplo de preparação 2: Preparação de 4-(6-bromo-3-metóxi-piridin-2-il)-pirimidin-2-ilamina (LXI)



Exemplo de preparação 2-1: Preparação de 6-bromo-3-hidróxi-piridin-2-carbonitrila e 4,6-dibromo-3-hidróxi-piridin-2-carbonitrila (LVII)

[00138] 2-Ciano-3-hidroxipiridina (5 g, 0,042 mol) foi dissolvida em uma mistura de acetonitrila (50 ml) e água destilada (10 ml) e a solução resultante foi resfriada até 0°C. N-bromossuccinimida (6 g, 0,050 mol) foi lentamente adicionada à solução e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi lavado com uma pequena quantidade de acetato de etila e hexano para gerar o composto do título branco (8,28 g, 99,9%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,03 (s, OH), 7,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Exemplo de preparação 2-2: Preparação de 1-(6-bromo-3-hidróxi-piridin-2-il)-etanona e 1-(4,6-dibromo-3-hidróxi-piridin-2-il)-etanona (LVIII)

[00139] 6-Bromo-3-hidróxi-piridin-2-carbonitrila e 4,6-dibromo-3-hidróxi-piridin-2-carbonitrila (8,28 g, 0,042 mol)

Propriedade Industrial Fls 75 Rub Nacional da SEPEX / DIRAD/CGLI/DIGED

foram dissolvidas em tetrahidrofurano (THF) (140 ml), e a solução resultante foi resfriada até 0°C. A solução de 3 M de brometo de metilmagnésio tetrahidrofurano (THF) (40 ml) foi adicionada à solução e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Após o término da reação por solução aquosa de ácido clorídrico 5 N (pH=2), a camada aquosa foi alcalinizada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila/diclorometano = 10/2/3) para gerar o composto do título branco (3,15 g, 35,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,79 (s, OH), 7,54 (m, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H).

Exemplo de preparação 2-3: Preparação de 1-(6-bromo-3-metóxi-piridin-2-il)-etanona (LVIX)

[00140] 1-(6-Bromo-3-hidróxi-piridin-2-il)-etanona e 1-(4,6-dibromo-3-hidróxi-piridin-2-il)-etanona (3,15 g, 0,012 mol) foram dissolvidas em acetona (60 ml). Carbonato de potássio (K_2CO_3) (6,04 g, 0,044 mol) e iodometano (CH_3I) (1,81 ml, 0,026 mol) foram adicionados à solução resultante e a solução foi agitada com refluxo por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título branco (3,18 g, 95,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64

Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLW/DIGED/SEPEX
Fls 76
Rub

(d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H).

Exemplo de preparação 2-4: Preparação de 1-(6-bromo-3-metóxi-piridin-2-il)-3-dimetilamino-propenona (LX)

[00141] 1-(6-Bromo-3-metóxi-piridin-2-il)-etanona (3,18 g, 0,014 mol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (18,53 ml) e a solução foi agitada com refluxo por 18 horas. Após o término da reação, N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) foi removido por secagem sob pressão reduzida, e a solução resultante foi recristalizada com acetato de etila/hexano para gerar o composto do título marrom (3,55 g, 90%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,8-7,5(br, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,61 (br, 1H), 3,85 (s, 3H).

Exemplo de preparação 2-5: Preparação de 4-(6-bromo-3-metóxi-piridin-2-il)-pirimidin-2-ilamina (LXI)

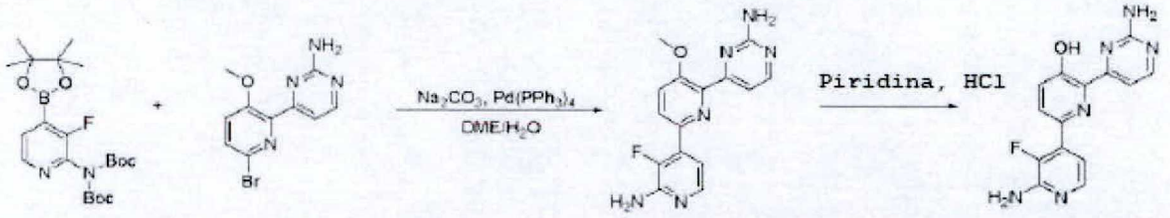
[00142] 1-(6-Bromo-3-metóxi-piridin-2-il)-3-dimetilamino-propenona (3,55 g, 0,012 mol) foi dissolvida em metanol (60 ml). Metóxido de sódio 25% (8,55 ml, 0,037 mol) e cloridrato de guanidina (1,79 g, 0,019 mol) foram adicionados à solução resultante e a solução foi agitada com refluxo por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título marrom (2,98 g, 85,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, 1H), 7,66(d, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,61 (br,

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 77 Rub

1H), 3,85 (s, 3H).

Exemplo 8: Preparação de 2'-amino-6'-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol (LXIII)



Exemplo 8-1: Preparação de 6-(2-amino-pirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4']bipiridin-2'-ilamina (LXII)

[00143] 4-(6-Bromo-3-metóxi-piridin-2-il)-pirimidin-2-ilamina (830 mg, 2,95 mmol) obtido no Exemplo de preparação 2 e ácido 2-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (1,0 g, 2,281 mmol) obtido no Exemplo de preparação 1 foram dissolvidos em solução em éster dimetílico de etileno glicol/água destilada (10 ml/2 ml). Carbonato de sódio (730 mg, 6,887 mmol) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (80 mg, 0,069 mmol) foram adicionados à solução resultante e a solução foi agitada com refluxo por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título marrom (210 mg, 30,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Exemplo 8-2: Preparação de 2'-amino-6'-(2-

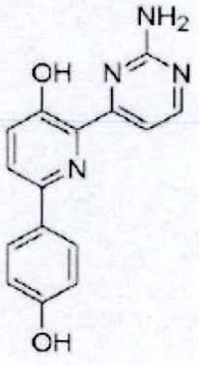
Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 78 Rub 9

aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol (LXIII)

[00144] 6-(2-Amino-pirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4']bipiridin-2'-ilamina (LXII) (210 mg, 0,672 mmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (790 mg, 6,720 mmol) e a mistura foi agitada a 170°C por 1 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio 2 N (NaOH), e diluída com acetato de etila (EA). A seguir, o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar, para gerar o composto do título (170 mg, 85%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 3,2 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (br, 2H), 7,12 (m, 1H).

Exemplo 9: Preparação de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(4-hidroxifenil)piridin-3-ol



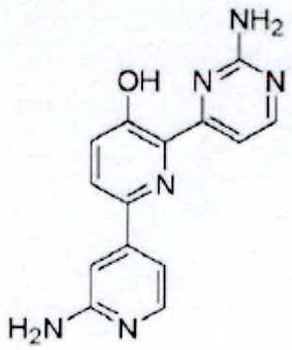
[00145] O composto do título como um sólido amarelo (4,6 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 2-(4-metóxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 13,54 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d,

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 79
Rub 0

J = 12,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

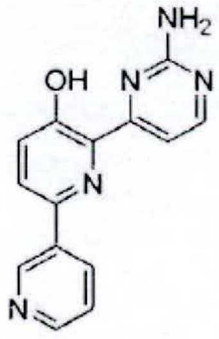
Exemplo 10: Preparação de 2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00146] O composto do título como um sólido amarelo (5,3 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-piridin-2-ilamina ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 13,56 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 6,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H).

Exemplo 11: Preparação de 6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,3'-bipiridin]-5-ol



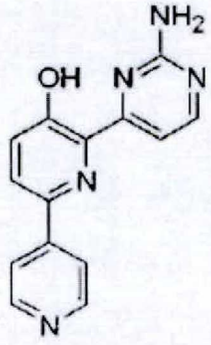
[00147] O composto do título como um sólido amarelo (8,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 3-(4,4,5,5-tetrametil-

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional de Fls 80 Rub 9

[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 13,81 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,11 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (br, 2H).

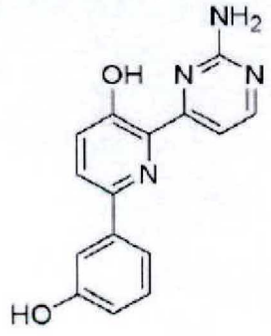
Exemplo 12: Preparação de 6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00148] O composto do título como um sólido amarelo (7,3 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 13,99 (s, 1H), 8,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,36 (br, 2H)

Exemplo 13: Preparação de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-hidroxifenil)piridin-3-ol

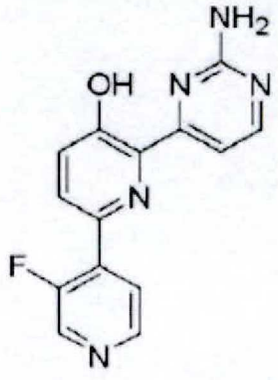


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 88
Rub 9

[00149] O composto do título como um sólido amarelo (11,2 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 2-(3-metóxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 13,66 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 14: Preparação de 6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

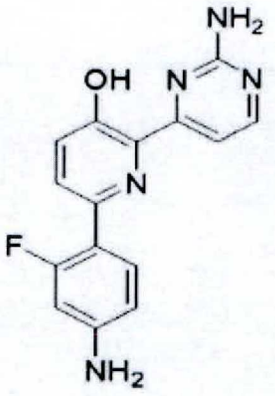


[00150] O composto do título como um sólido amarelo (10,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

Exemplo 15: Preparação de 6-(4-amino-2-fluorfenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol

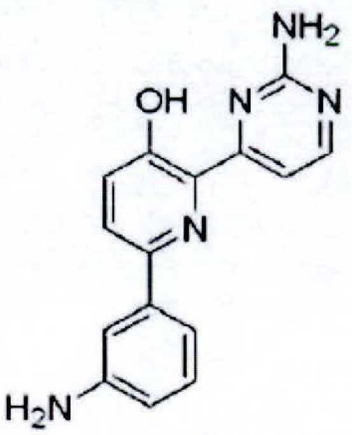
Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional da
Fls 82
Rub



[00151] O composto do título como um sólido amarelo (7,9 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de N-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-fenil-acetamida ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 13,49 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (br, 2H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H).

Exemplo 16: Preparação de 6-(3-aminofenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol



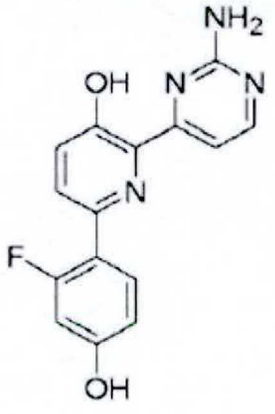
[00152] O composto do título como um sólido amarelo (5,2 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o

Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Fls 83
Rub 9

Exemplo 8, exceto pela utilização de ácido 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-bis(1,1-dimetiletil)-ester-imidodicarbônico ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 13,62 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

Exemplo 17: Preparação de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol

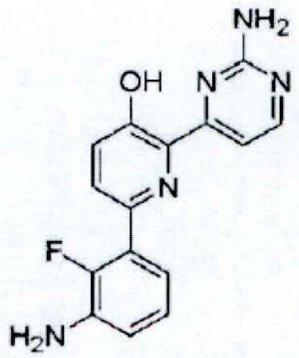


[00153] O composto do título como um sólido amarelo (27 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 2-(2-flúor-4-metóxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 13,63 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,24 (br, 2H), 6,76 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 19,8 Hz, 1H).

Exemplo 18: Preparação de 6-(3-amino-2-fluorfenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol

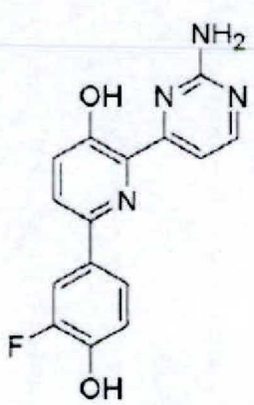
Fls 84
Rub 9



[00154] O composto do título como um sólido amarelo (26 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de ácido 2-flúor-3-[(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-bis(1,1-dimetiletil)-ester-imidodicarbônico ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 8,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (m, 1H).

Exemplo 19: Preparação de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-flúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol

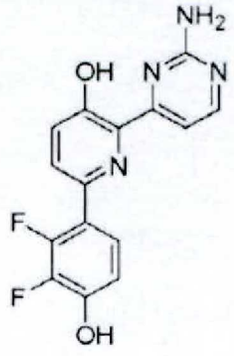


[00155] O composto do título como um sólido amarelo (50,2 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 2-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

Propriedade Industrial Fls 85 Rub Nacional da DIRAD/CGLI/DIGEDI/SEPEX

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 13,64 (s, 1H), 10,16(s, 1H), 8,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,07 (m, 1H).

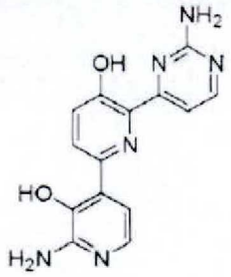
Exemplo 20: Preparação de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2,3-diflúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol



[00156] O composto do título como um sólido amarelo (12,6 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 8, exceto pela utilização de 2-(2,3-diflúor-4-metóxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ 13,71 (s, 1H), 10,50 (br, 1H), 8,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 6,92 (m, 1H).

Exemplo 21: Preparação de 2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-3',5-diol



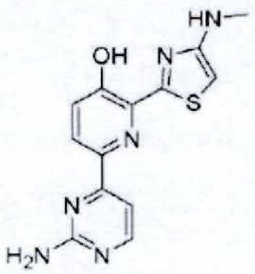
[00157] O composto do título como um sólido amarelo (2,1 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o

Nacional da Propriedade Industrial
Fls 86
Rub
DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX

Exemplo 8, exceto pela utilização de ácido 2-[3-hidróxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H).

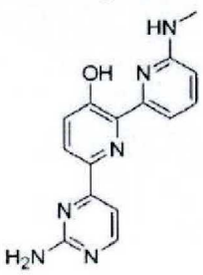
Exemplo 22: Preparação de 6-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(4-(metilamino)tiazol-2-il)piridin-3-ol



[00158] O composto do título como um sólido amarelo (3,2 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 7, exceto pela utilização de (2-cloro-tiazol-4-il)-metilamina ao invés de ácido 2-(6-cloro-2-piridinil)-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster imidodicarbônico no Exemplo 7-8.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H).

Exemplo 23: Preparação de 6-(2-aminopirimidin-4-il)-6'-(metilamino)-[2,2'-bipiridin]-3-ol

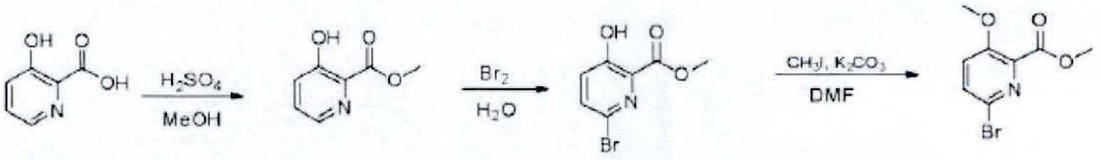


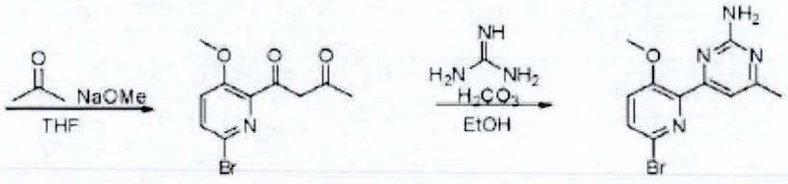
Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional da Fls 87 Rub 9

[00159] O composto do título como um sólido amarelo (8,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 7-12 usando o subproduto [6'-(2-amino-pirimidin-4-il)-3'-metóxi-[2,2']bipiridinil-6-il]-metilamina obtido no Exemplo 7-11.

^{1}H-RNM (600 MHz, CD_3OD) δ 14,88 (s, OH), 8,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (s, NH2), 6,65 (s, NH2), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H).

Exemplo de preparação 3: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-metilpirimidin-2-amina (LXIX)





Exemplo de preparação 3-1: Preparação de metil 3-hidróxi-picolinato (LXV)

[00160] Ácido 3-hidróxipicolínico (5,0 g, 35,94 mmol) foi dissolvido em metanol (120 ml). À solução resultante foi lentamente adicionado gota a gota ácido sulfúrico (5,75 ml, 107,83 mmol) a 0°C e a solução foi refluída com calor por 24 horas, resfriada até a temperatura ambiente, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com diclorometano e água destilada, neutralizado com hidróxido de sódio 6 N, e extraído com diclorometano. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$)

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 88 Rub 9

para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título branco (4,62 g, 83%).

^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 1,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 4,2, 4,2 Hz, 1H), 7,38, (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

Exemplo de preparação 3-2: Preparação de metil 6-bromo-3-hidróxi-picolinato (LXVI)

[00161] Metil 3-hidróxi-picolinato (4,62 g, 30,17 mmol) foi dissolvido em água destilada (200 ml). À solução resultante foi lentamente adicionado gota a gota bromo em água (1,7 ml, 33,18 mmol) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 3/1) para gerar o composto do título branco (5,07 g, 72%).

^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Exemplo de preparação 3-3: Preparação de metil 6-bromo-3-metoxipicolinato (LXVII)

[00162] Metil 6-bromo-3-hidróxi-picolinato (5,07 g, 21,85 mmol) foi dissolvido em acetona (75 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota carbonato de potássio (K_2CO_3) (4,83 g, 34,96 mmol) e iodometano (CH_3I) (1,77 ml, 28,41 mmol) e a solução foi refluída com calor por 3 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 89 Rub 9

concentrar, diluída com EtOAc, e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 3/1) para gerar o composto do título branco (4,18 g, 78%).

^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Exemplo de preparação 3-4: Preparação de 1-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)butan-1,3-diona (LXVIII)

[00163] Metil 6-bromo-3-metoxipicolinato (3,79 g, 15,40 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (THF). Acetona (1,52 g, 26,18 mmol) e metóxido de sódio 30% (NaOMe 30%) (3,81 ml, 20,02 mmol) foram adicionados à solução resultante e a solução foi agitada em temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi diluído com água destilada, acidificado com solução de ácido clorídrico 2 N (HCl), e extraído com diclorometano. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título (2,51 g, 60%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, J = 6,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 6,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Exemplo de preparação 3-5: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-metilpirimidin-2-amina (LXIX)

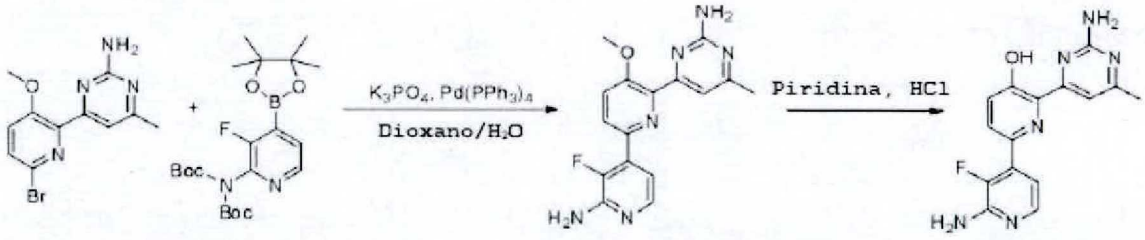
[00164] 1-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)butan-1,3-diona (2,51 g, 9,22 mmol) e carbonato de guanidina (1,83 g, 20,28

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / INPI/DIGEDISEX
Fls 90
Rub

mmol) foram dissolvidos em etanol (EtOH). A solução resultante foi agitada com refluxo por 20 horas, resfriada até a temperatura ambiente, e evaporada sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etila/metanol = 9/1) para gerar o composto do título (680 mg, 25%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Exemplo 24: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol (LXXI)



Exemplo 24-1: Preparação de 6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-2'-amina (LXX)

[00165] 4-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-metilpirimidin-2-amina (2,34 g, 7,93 mmol) obtida no Exemplo de preparação 3 e ácido 2-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster obtido no Exemplo de preparação 1 (5,21 g, 11,89 mmol) foram dissolvidos em solução de dioxano/água destilada (6 ml/4 ml). À solução resultante foram adicionados fosfato de potássio (5,48 g, 23,78 mmol) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (458 mg, 0,4 mmol) e a solução de reação foi agitada com refluxo por 24 horas, resfriada até a temperatura

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 91
Rub

ambiente, e filtrada com celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (dimetil cloreto/metanol = 9/1) para gerar o composto do título (1,94 g, 75%).

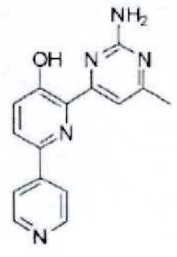
^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Exemplo 24-2: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol (LXXI)

[00166] 6-(2-Amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-2'-amina (LXX) (1,94 g, 5,94 mmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (10 g) e a mistura foi agitada a 170°C por 1 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de hidróxido de sódio (NaOH) 6 N. O sólido resultante foi filtrado e seco para gerar o composto do título (1,67 g, 90%).

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 25: Preparação de 6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol



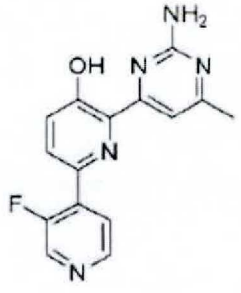
[00167] O composto do título como um sólido amarelo (15,2

Fls 92
Rub 8

mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

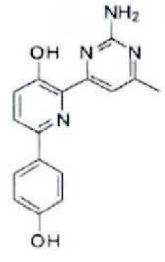
Exemplo 26: Preparação de 6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00168] O composto do título como um sólido amarelo (9,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,14 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 27: Preparação de 2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(4-hidroxifenil)piridin-3-ol

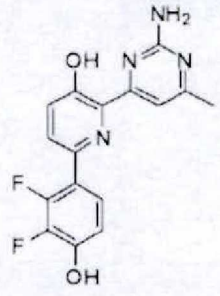


Fls 93
Rub 9

[00169] O composto do título como um sólido amarelo (6,1 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 2-(4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 28: Preparação de 2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(2,3-diflúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol



[00170] O composto do título como um sólido amarelo (6,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 2-(2,3-diflúor-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,2 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

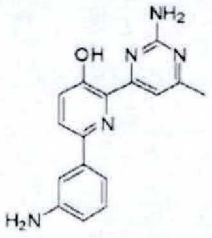
Exemplo 29: Preparação de 2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol

Fls 94
Rub

[00171] O composto do título como um sólido amarelo (6,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 2-(2-flúor-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (t, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,76 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 30: Preparação de 2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(3-aminofenil)piridin-3-ol



[00172] O composto do título como um sólido amarelo (6,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de ácido 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-bis(1,1-dimetiletil)-ester-imidodicarbônico ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,58 (d, J= 6,0 Hz, 1H)15.084 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

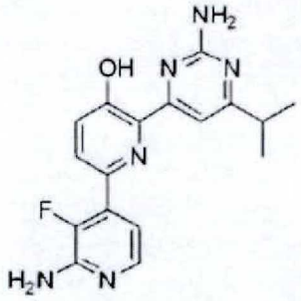
Exemplo de preparação 4: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-isopropilpirimidin-2-amina (LXIX)

Fls 95
Rub

[00173] O composto do título como um sólido amarelo (1,8 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 3-metilbutan-2-ona ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, J= 13,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 12,6 Hz, 1H), 7,23 (br, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,02 (d, J= 10,8 Hz, 6H).

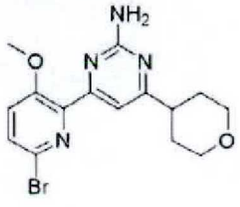
Exemplo 31: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00174] O composto do título como um sólido amarelo (8,1 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-isopropilpirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 4 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,15 (m, 1H), 0,99 (d, J = 8,4 Hz, 6H).

Exemplo de preparação 5: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina (LXIX)

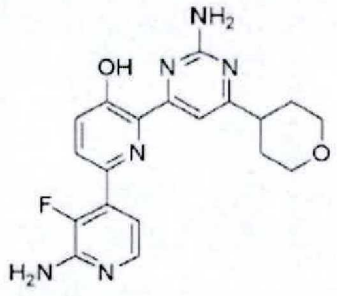


Fls 96
Rub 9

[00175] O composto do título como um sólido amarelo (6,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

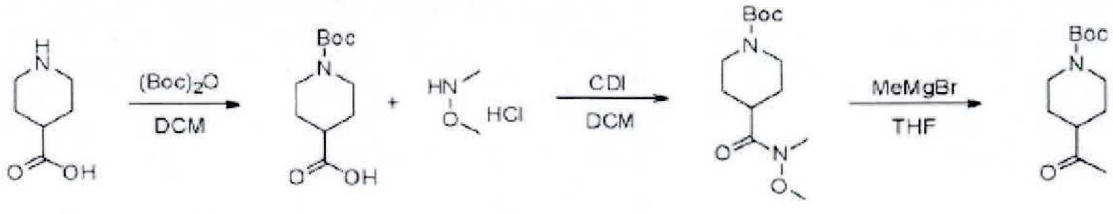
Exemplo 32: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



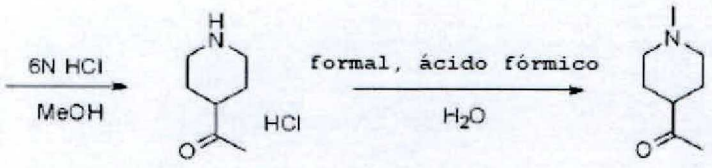
[00176] O composto do título como um sólido amarelo (8,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 5 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (br, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,70-3,68 (m, 4H), 3,64-3,63 (m, 4H).

Exemplo de preparação 6: Preparação de 1-(1-metilpiperidin-4-il)etanona



Fls 97
Rub 9



Exemplo de preparação 6-1: Preparação de ácido 1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico

[00177] Ácido isonipecótico (5,51 g, 0,022 mol) foi dissolvido em diclorometano (110 ml). Di-t-butil dicarbonato ($(Boc)_2O$) (7,31 g, 0,033 mol) e carbonato de potássio (K_2CO_3) (9,62 g, 0,67 mol) foram adicionados à solução resultante e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com acetato de etila, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano/metanol, 10/1) para gerar o composto do título branco (7,36 g, 95,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, CD_3OD) δ 3,97 (m, 2H), 2,88 (br, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Exemplo de preparação 6-2: Preparação de terc-butil-4-(metóxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato

[00178] Ácido 1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (6,51 g, 0,022 mol) foi dissolvida em diclorometano (50 ml). À solução resultante foram adicionados 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (6,31 g, 0,033 mol) e cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (9,62 g, 0,67 mol) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Após o término da reação por adição de água, a solução foi extraída com diclorometano, lavada com água destilada, e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) para concentrar. O

Fls 98
Rub

resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano/metanol = 10/1) para gerar o composto do título branco (5,36 g, 95,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,14 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,79 (m, 5H), 1,42 (s, 9H).

Exemplo de preparação 6-3: Preparação de terc-butil 4-acetilpiperidina-1-carboxilato

[00179] Terc-butil-4-(metóxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato (2,29 g, 8,32 mmol) foi dissolvido em 30 ml de tetrahidrofurano (THF) e a solução resultante foi resfriada até -78°C. À solução foi lentamente adicionado brometo de metilmagnésio (3,0 M) (7,73 ml, 10,82 mmol) e a solução foi agitada a 0°C por 1 hora. Após o término da reação por solução aquosa de ácido clorídrico 2 N, solução de hidróxido de sódio 6 N foi adicionada para ajustar o pH até 10 e depois a solução foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi tratada com sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e filtrada e a solução foi concentrada. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano/metanol = 10/1) para gerar o composto do título branco (6,36 g, 94,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,15(s, 3H), 1,67 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Exemplo de preparação 6-4: Preparação de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona

[00180] Terc-butil 4-acetilpiperidina-1-carboxilato (3,29 g, 8,32 mmol) foi dissolvida em 30 ml de metanol. À solução resultante foi lentamente adicionada solução aquosa de ácido clorídrico 6 N e a solução foi agitada em

Fls 99
Rub 9

temperatura ambiente por 18 horas. Após remoção do solvente, acetona foi adicionada e o sólido resultante foi filtrado para gerar o composto do título branco (4,36 g, 95,0%).

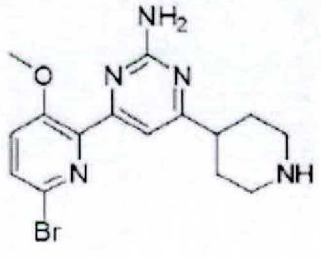
^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Exemplo de preparação 6-5: Preparação de 1-(1-metilpiperidin-4-il)etanona

[00181] Cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona (4,5 g, 8,32 mmol) foi adicionada a 30 ml de ácido fórmico e 30 ml de formaldeído, e a mistura foi agitada com refluxo por 18 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e à solução foram adicionados ácido clorídrico e acetona. O sólido resultante foi filtrado para gerar o composto do título branco (6,36 g, 95,0%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

Exemplo de preparação 7: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(piperidin-4-il)pirimidin-2-amina (LXIX)



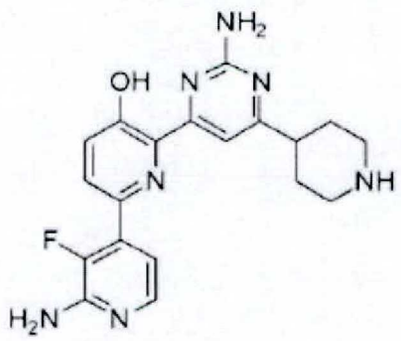
[00182] O composto do título como um sólido amarelo (21 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 1-(piperidin-4-il)etanona obtida no Exemplo de preparação 6-4 ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H),

Fls 100
Rub 9
Nacional da Propriedade Industrial / GLIVIGEO/SEPEX

7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

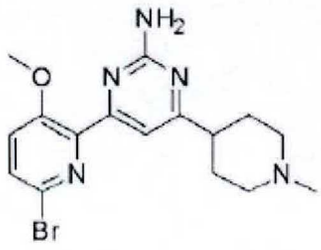
Exemplo 33: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00183] O composto do título como um sólido amarelo (6,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(piperidin-4-il)pirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 7 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (br, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Exemplo de preparação 8: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina (LXIX)



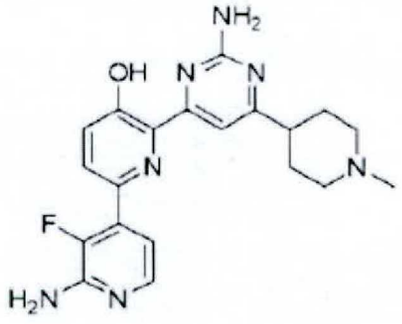
[00184] O composto do título como um sólido amarelo (21,7

Fls 101
Rub

mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 1-(1-metilpiperidin-4-il)etanona obtida no Exemplo de preparação 6 ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,49 (m, 2H).

Exemplo 34: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

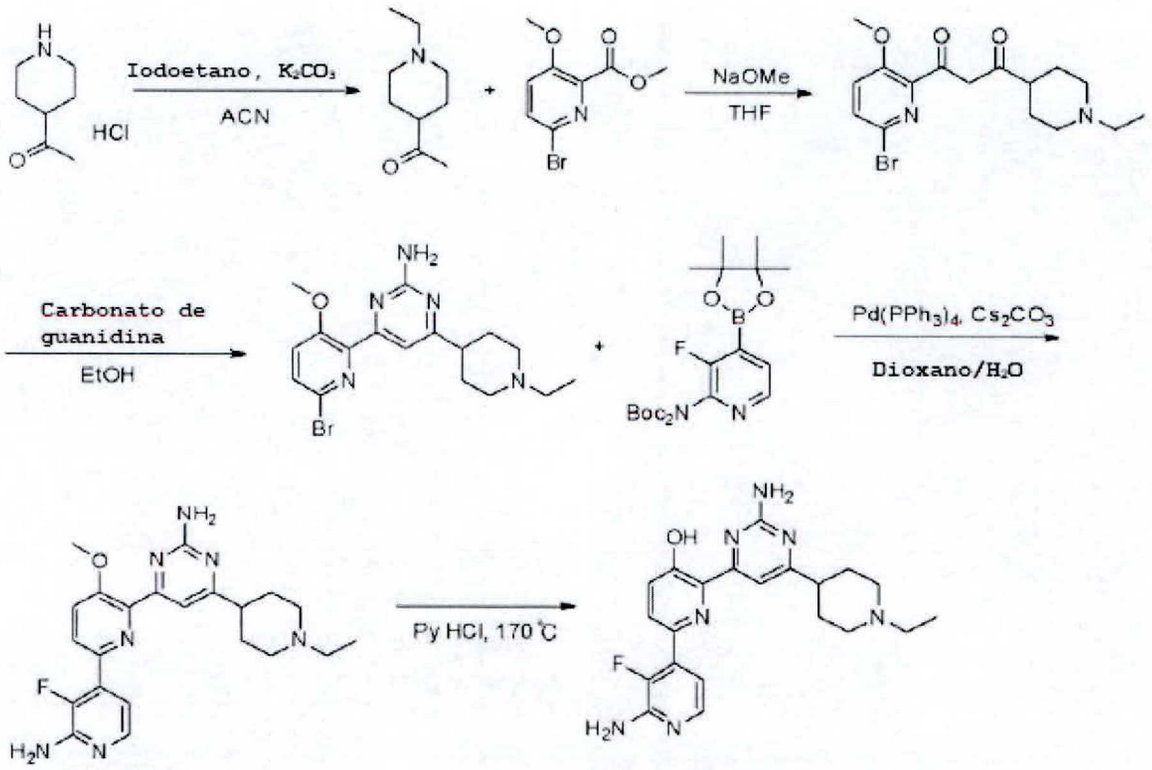


[00185] O composto do título como um sólido amarelo (11,5 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 8 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Exemplo 35: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

Nacional da Propriedade Industrial
Fls 102
Rub
CGLI/DIGED/SEPEX



Exemplo 35-1: Preparação de 1-(1-etilpiperidin-4-il)etanona

[00186] Cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona (6,07 g 21,85 mmol) obtido no Exemplo de preparação 6-4 foi dissolvido em acetonitrila (75 ml). Carbonato de potássio (K_2CO_3) (5,83 g, 34,96 mmol) e iodoetano (CH_3CH_2I) (2,77 ml, 28,41 mmol) foram adicionados gota a gota à solução resultante e a solução foi agitada por 18 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com EtOAc, e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (dimetil cloreto/metanol = 10/1) para gerar o composto do título branco (5,18 g, 76%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,81 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60

Fls 103
Rub 9

(m, 2H), 1,48 (m, 3H).

Exemplo 35-2: Preparação de 1-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(1-etilpiperidin-4-il)propan-1,3-diona

[00187] Metil 6-bromo-3-metoxipicolinato (4,79 g, 15,40 mmol) obtido no Exemplo de preparação 3-3 foi dissolvido em tetrahidrofurano (THF). À solução resultante foram adicionados 1-(1-etilpiperidin-4-il)etanona (5,52 g, 15,42 mmol) obtida no Exemplo 35-1 e metóxido de sódio 30% (NaOMe 30%) (4,81 ml, 20,02 mmol), e a solução foi agitada em temperatura ambiente. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi diluído com água destilada, acidificado com solução de ácido clorídrico 2 N (HCl) e extraído com diclorometano. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 1/1) para gerar o composto do título (3,41 g, 61%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,44 (m, 3H).

Exemplo 35-3: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina

[00188] 1-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(1-etilpiperidin-4-il)propan-1,3-diona (3,41 g, 9,22 mmol) e carbonato de guanidina (2,75 g, 20,28 mmol) foram dissolvidos em etanol (EtOH) e a solução resultante foi agitada com refluxo por 20 horas. A solução foi resfriada até a

Fls 104
Rub

temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etila/metanol = 10/1) para gerar o composto do título (752 mg, 28%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,24 (s 1H), 6,84 (s 2H), 3,89 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 3H).

Exemplo 35-4: Preparação de 6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

[00189] 4-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina (2,34 g, 7,93 mmol) e ácido 2-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (5,21 g, 11,89 mmol) obtido no Exemplo de preparação 1 foram dissolvidos em solução de dioxano/água destilada (6 ml/4 ml). À solução resultante foram adicionados carbonato de césio (Cs_2CO_3) (5,48 g, 23,78 mmol) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (458 mg, 0,4 mmol) e a solução de reação resultante foi agitada com refluxo por 24 horas. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada com celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (dimetil cloreto/metanol = 9/1) para gerar o composto do título (1,94 g, 75%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89

Fls 105
Rub 6

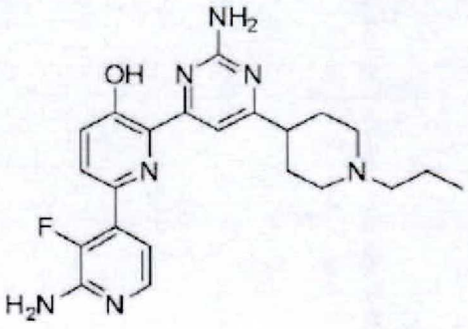
(s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 3H).

Exemplo 35-5: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

[00190] 6-(2-Amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-2'-amina (3,88 g, 21,88 mmol) foi misturada com cloridrato de piridina (Piridina HCl) (20 g) e a mistura foi agitada a 170°C por 1 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e depois neutralizada com solução de hidróxido de sódio (NaOH) 6 N. O sólido resultante foi filtrado e seco para gerar o composto do título (3,34 g, 89%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 3H).

Exemplo 36: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

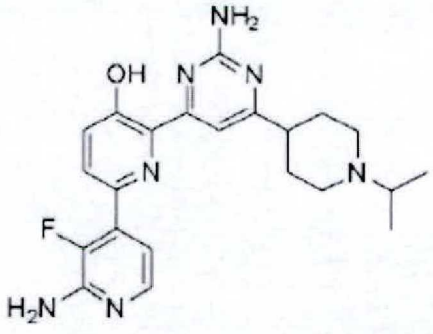


[00191] O composto do título como um sólido amarelo (14,5 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-iodopropano ($CH_3CH_2CH_2I$) ao invés de iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

Fls 106
Rub

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 3H).

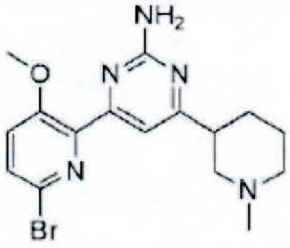
Exemplo 37: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00192] O composto do título como um sólido amarelo (27,5 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 2-iodopropano ($CH_3CH(I)CH_3$) ao invés de iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 6H).

Exemplo de preparação 9: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-3-il)-pirimidin-2-amina (LXIX)



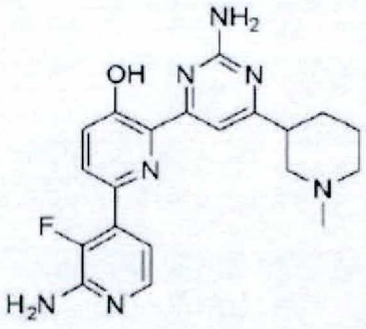
[00193] O composto do título como um sólido amarelo (45,3

Propriedade Industrial Fls 107 Rub 8 Nacional/CGLI/DIGED/SEPEX

mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 1-(1-metilpiperidin-3-il)etanona ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,14 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

Exemplo 38: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

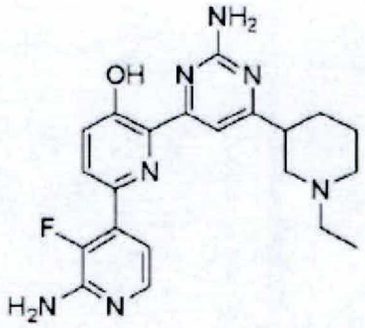


[00194] O composto do título como um sólido amarelo (12,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-3-il)-pirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 9 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Exemplo 39: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

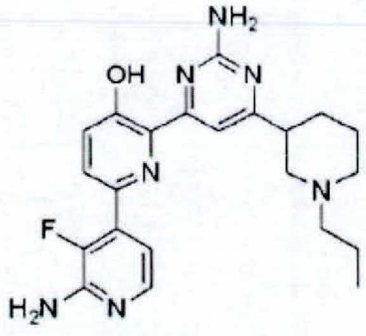
Fls 108
Rub 8



[00195] O composto do título como um sólido amarelo (21,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-3-il)etanona ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,21 (m, 3H).

Exemplo 40: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

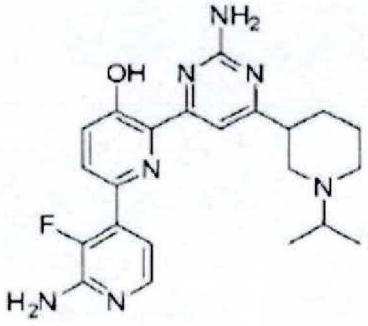


[00196] O composto do título como um sólido amarelo (3,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-3-il)etanona e 1-iodopropano ($CH_3CH_2CH_2I$) ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona e iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional Fls 109 Rub 8

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,20 (m, 3H).

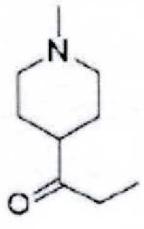
Exemplo 41: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00197] O composto do título como um sólido amarelo (32,5 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-3-il)etanona e 2-iodopropano ($CH_3CH(I)CH_3$) ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona e iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,20 (m, 9H).

Exemplo de preparação 10: Preparação de 1-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ona



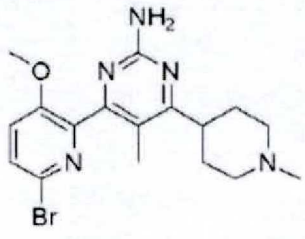
[00198] O composto do título como um sólido amarelo (3,5

Fls 110
Rub 8

g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 6, exceto pela utilização de brometo de etilmagnésio ao invés de brometo de metilmagnésio no Exemplo de preparação 6-3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 3,10 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

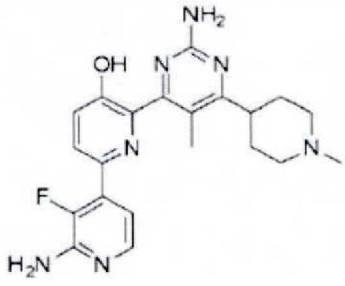
Exemplo de preparação 11: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina (LXIX)



[00199] O composto do título como um sólido amarelo (26,2 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 1-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ona obtida no Exemplo de preparação 10 ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Exemplo 42: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

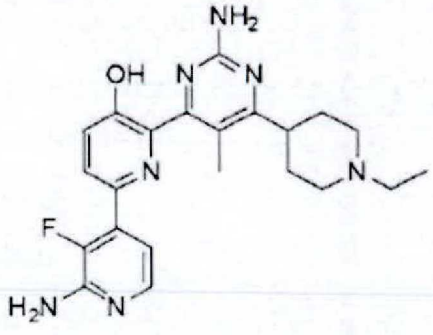


Nacional de Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 111
Rub

[00200] O composto do título como um sólido amarelo (11,3 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 11 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Exemplo 43: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

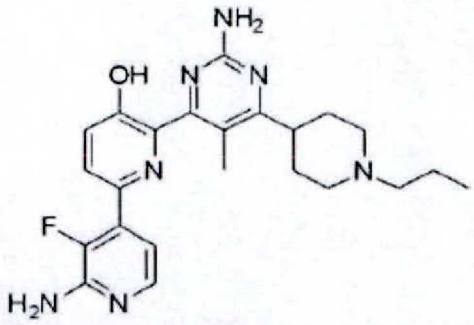


[00201] O composto do título como um sólido amarelo (42,1 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-4-il)propan-1-ona ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,48 (t, 3H).

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 112 Rub 8

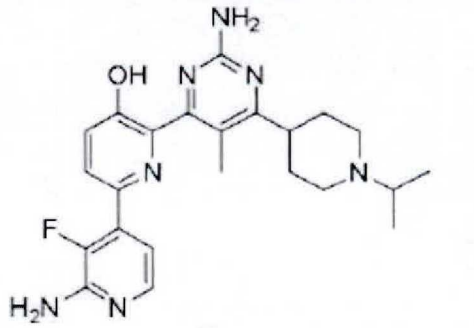
Exemplo 44: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00202] O composto do título como um sólido amarelo (44,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-4-il)propan-1-ona e 1-iodopropano ($CH_3CH_3CH_3I$) ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona e iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,45 (t, 3H).

Exemplo 45: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



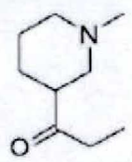
[00203] O composto do título como um sólido amarelo (54,1 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/DIGED/SEPEX Fls 113 Rub 9

Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-4-il)propan-1-ona e 2-iodopropano ($CH_3CH(I)CH_3$) ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona e iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,15 (d, 6H).

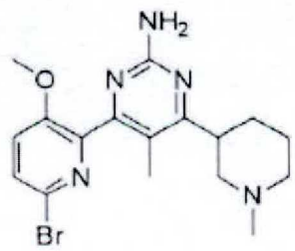
Exemplo de preparação 12: Preparação de 1-(1-metilpiperidin-3-il)propan-1-ona



[00204] O composto do título como um sólido amarelo (2,8 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 6, exceto pela utilização de ácido nipecótico e brometo de etilmagnésio ao invés de ácido isonipecótico no Exemplo de preparação 6-1 e brometo de metilmagnésio no Exemplo de preparação 6-3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 3,11 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

Exemplo de preparação 13: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-2-amina (LXIX)

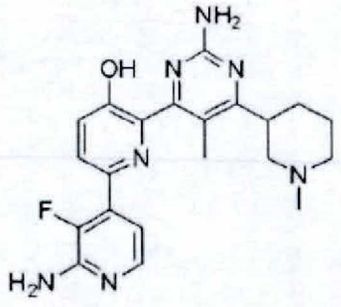


Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 114
Rub

[00205] O composto do título como um sólido amarelo (1,42 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 1-(1-metilpiperidin-3-il)propan-1-ona obtida no Exemplo de preparação 12 ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Exemplo 46: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-3-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



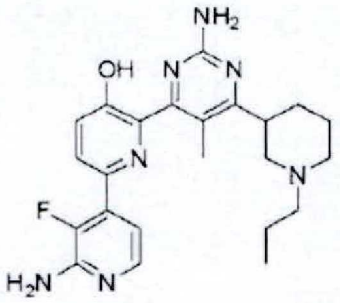
[00206] O composto do título como um sólido amarelo (33,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 13 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Exemplo 47: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metil-

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 115
Rub 9

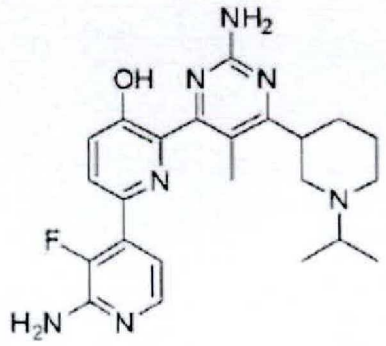
6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



[00207] O composto do título como um sólido amarelo (18,2 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-3-il)propan-1-ona e 1-iodopropano ($CH_3CH_3CH_3I$) ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona e iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

Exemplo 48: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



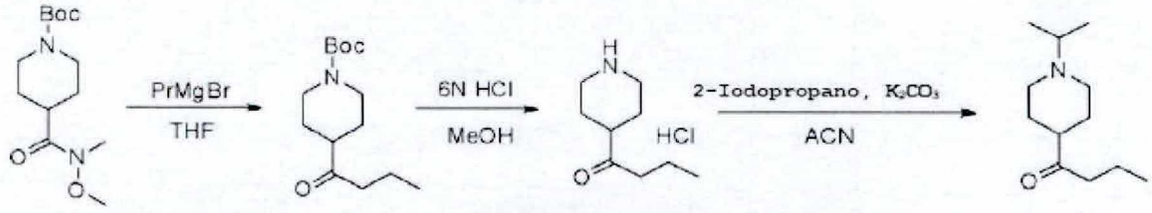
[00208] O composto do título como um sólido amarelo (32 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(piperidin-3-

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional Fls 116 Rub

il)propan-1-ona e 2-iodopropano ($CH_3CH(I)CH_3$) ao invés de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)etanona e iodoetano (CH_3CH_2I) no Exemplo 35-1.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,11 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,15 (d, 6H).

Exemplo de preparação 14: Preparação de 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)butan-1-ona



Exemplo de preparação 14-1: Preparação de terc-butil 4-butanoilpiperidina-1-carboxilato

[00209] O composto do título como um sólido amarelo (10,5 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 6-3, exceto pela utilização de brometo de propilmagnésio ao invés de brometo de metilmagnésio no Exemplo de preparação 6-3.

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,76 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Exemplo de preparação 14-2: Preparação de cloridrato de 1-(piperidin-4-il)butan-1-ona

[00210] O composto do título como um sólido amarelo (5,07 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 6-4, exceto pela utilização de terc-butil 4-butanoilpiperidina-1-carboxilato ao invés de terc-

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 117
Rub

butil 4-acetilpiperidina-1-carboxilato no Exemplo de preparação 6-4.

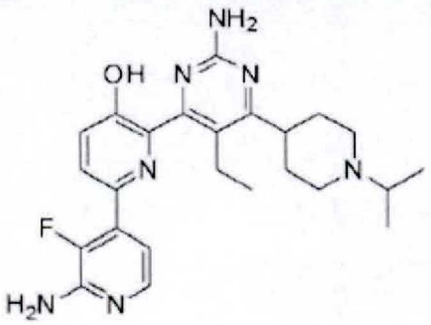
^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,86 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,24 (m, 4H), 1,45 (m, 3H).

Exemplo de preparação 14-3: Preparação de 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)butan-1-ona

[00211] Cloridrato de 1-(piperidin-4-il)butan-1-ona (2,51 g, 10,9 mmol) obtido no Exemplo de preparação 14-2 foi dissolvido em acetonitrila (35 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota carbonato de potássio (K_2CO_3) (2,08 g, 18,9 mmol) e 2-iodopropano ($CH_3CH(I)CH_3$) (0,99 ml, 14,2 mmol) e a solução foi agitada por 18 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com EtOAc, e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (dimetil cloreto/metanol = 10/1) para gerar o composto do título branco (2,09 g, 81%).

^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,88 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,51 (m, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 1,45 (m, 3H), 1,24 (d, 6H).

Exemplo 49: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

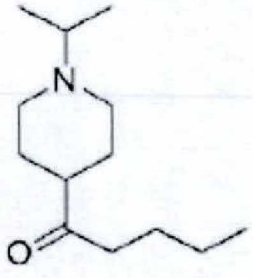


Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/DED/SEPEX Fls 118 Rub 9

[00212] O composto do título como um sólido amarelo (21,5 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)butan-1-ona obtida no Exemplo de preparação 14 ao invés de 1-(1-etilpiperidin-4-il)etanona no Exemplo 35-2.

^{1}H-RNM (400 MHz, MeOD-d_4) δ 10,0 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,04 (d, 6H).

Exemplo de preparação 15: Preparação de 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)pentan-1-ona

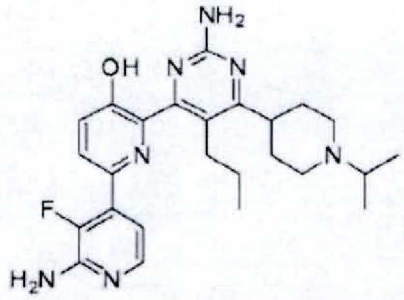


[00213] O composto do título como um sólido amarelo (10,8 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 14, exceto pela utilização de cloreto de butilmagnésio ao invés de brometo de propilmagnésio no Exemplo de preparação 14-1.

^{1}H-RNM (400 MHz, MeOD-d_4) δ 3,43 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 0,71 (m, 3H).

Exemplo 50: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

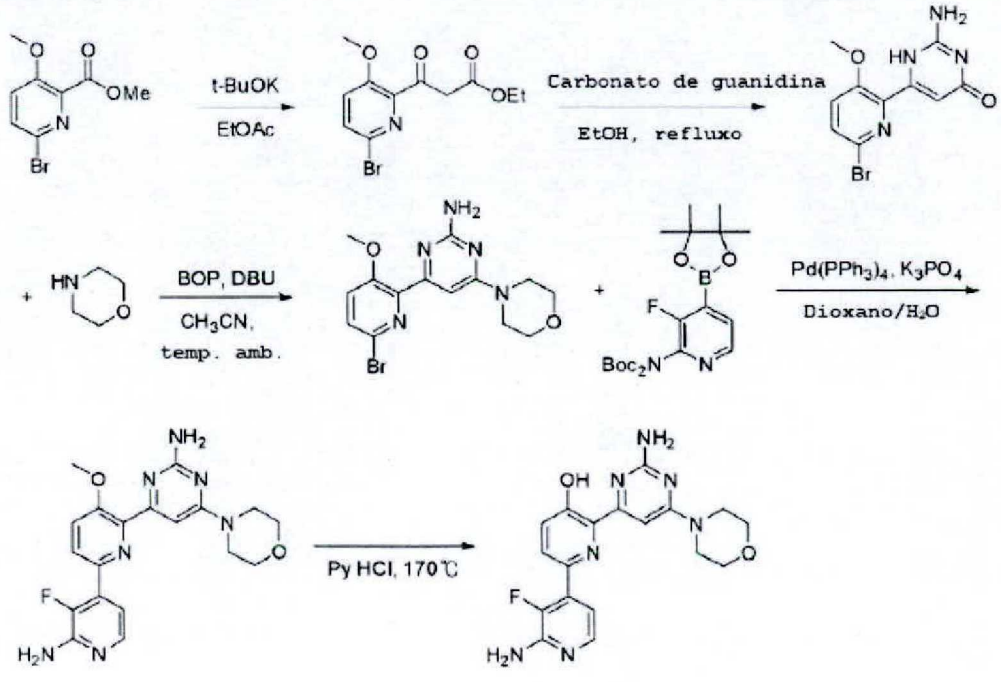
Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 119
Rub 9



[00214] O composto do título como um sólido amarelo (32,1 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 35, exceto pela utilização de 1-(1-isopropilpiperidin-4-il)pentan-1-ona obtida no Exemplo de preparação 15 ao invés de 1-(1-etilpiperidin-4-il)etanona no Exemplo 35-2.

^{1}H-RNM (400 MHz, MeOD-d_4) δ 10,1 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,02 (d, 6H).

Exemplo 51: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol (LXXVI)



Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/DIGED/SEPEX Fls 120 Rub

Exemplo 51-1: Preparação de etil 3-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-oxopropanoato (LXXII)

[00215] Metil 6-bromo-3-metoxipicolinato (4,18 g, 16,99 mmol) obtido no Exemplo de preparação 3-3 foi dissolvido em etanol (85 ml). A solução resultante foi resfriada até 0°C e terc-butóxido de potássio (t-BuOK) foi adicionado gota a gota a ela. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água destilada e ácido acético (5 ml) foram adicionados gota a gota à solução e a solução foi agitada por 10 min. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 2/1) para gerar o composto do título branco (3,41 g, 66%).

^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 51-2: Preparação de 2-amino-6-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)pirimidin-4-(1H)-ona (LXXIII)

[00216] Etil 3-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-oxopropanoato (3,41 g, 11,29 mmol) foi dissolvido em etanol (40 ml). À solução resultante foi adicionado gota a gota carbonato de guanidina (2,64 g, 14,67 mmol) e a solução foi refluída com calor por 24 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi diluído com água destilada e neutralizado com HCl concentrado para fornecer um sólido. O sólido foi filtrado para gerar o composto do título (3,47 g, 100%).

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/CGED/SEPEX
Fls 121
Rub 9

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Exemplo 51-3: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-morfolinopirimidin-2-amina (LXXIV)

[00217] 2-Amino-6-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)pirimidin-4-(1H)-ona (100,0 mg, 336,58 µmol) foi dissolvida em acetonitrila (3,36 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio (BOP) (193,52 mg, 437,55 µmol), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (75,5 µl, 504,86 µmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. Morfolino (44,43 µl, 504,86 µmol) foi adicionado gota a gota à mistura e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A solução resultante foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com acetato de etila, e lavada com água destilada. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano/metanol = 15/1) para gerar o composto do título (98 mg, 80%).

^{1}H-RNM (600 MHz, MeOH-d4) δ 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,79 (m, 4H).

Exemplo 51-4: Preparação de 6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-2'-amina (LXXV)

[00218] 4-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 122 Rub 9

morfolinopirimidin-2-amina (157.91 mg, 431,21 µmol) e ácido 2-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (378 mg, 862,42 µmol) obtido no Exemplo de preparação 1 foram dissolvidos em dioxano (4 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota fosfato de potássio (K_3PO_4) (274,6 mg, 1,29 mmol) dissolvido em água destilada (2 ml) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (24,94 mg, 21,56 µmol). A solução foi refluída com calor por 24 horas, resfriada e evaporada sob pressão reduzida para concentrar. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com água. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etila/hexano, 6/1) para gerar o composto do título (47 mg, 27%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,99 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,23 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,53 (m, 4H).

Exemplo 51-5: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol (LXXVI)

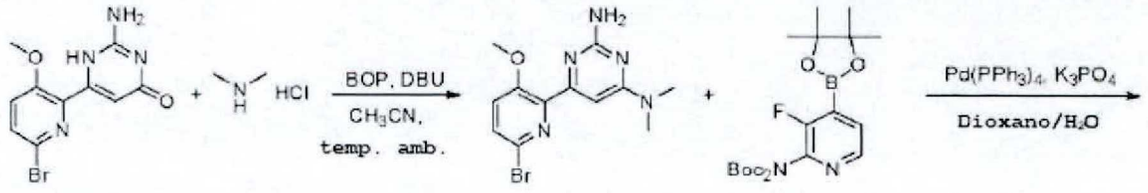
[00219] 6-(2-Amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-2'-amina (120 mg, 301,95 µmol) e cloridrato de piridina (Piridina HCl) (523,41 mg, 4,53 mmol) foram agitadas em um tubo lacrado a 170°C por 30 min. A mistura resultante foi resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com solução de NaOH 2 N para fornecer um sólido.

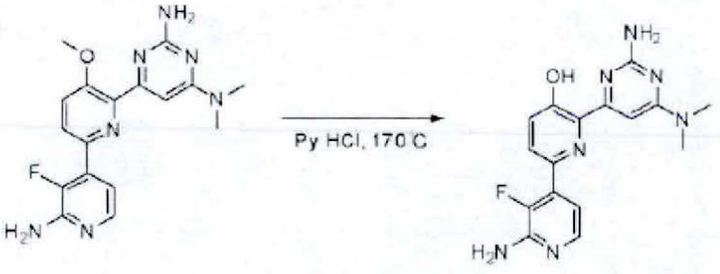
Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 123 Rub 9

O sólido foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco para gerar o composto do título (72 mg, 62%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (br, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,70-3,68 (m, 4H), 3,64-3,63 (m, 4H).

Exemplo 52: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol





Exemplo 52-1: Preparação de 6-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (LXXIV)

[00220] 2-Amino-6-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il) pirimidin-4(1H)-ona (400,0 mg, 1,35 mmol) obtida no Exemplo 51-2 foi dissolvida em acetonitrila (136,5 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio (BOP) (774,09 mg, 1,75 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (604,1 µl, 4,04 mmol), e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. Cloridrato de Dimetilamina (164,69 mg, 2,02 mmol) foi adicionado gota a gota à solução, e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 124 Rub 8

A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com acetato de etila, e lavada com água destilada. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano/metanol = 15/1) para gerar o composto do título (436 mg, 99%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,31 (s, 6H).

Exemplo 52-2: Preparação de 6-(2'-amino-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-6-il-N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (LXXV)

[00221] 6-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)-N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (214,49 mg, 661,65 µmol) e ácido 2-[3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-imidodicarbônico-1,3-bis(1,1-dimetiletil)éster (580 mg, 1,32 mmol) obtido no Exemplo de preparação 1 foram dissolvidos em dioxano (6 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota fosfato de potássio (K_3PO_4) (421,34 mg, 1,98 mmol) dissolvido em água destilada (3 ml) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (38,26 mg, 33,08 µmol). A solução foi refluída com calor por 24 horas, resfriada, e evaporada sob pressão reduzida para concentrar. A solução foi diluída com água destilada e diclorometano e depois o sólido resultante foi filtrado, lavado com éter dietílico, e seco para gerar o composto do título (96 mg, 41%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 125 Rub 8

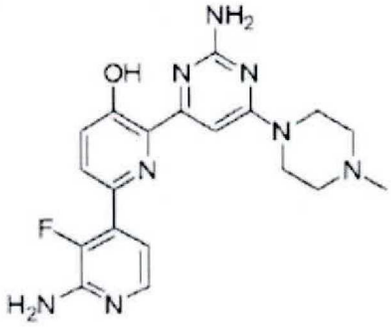
7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,08 (s, 6H).

Exemplo 52-3: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol (LXXVI)

[00222] 6-(2'-Amino-3'-flúor-5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-6-il-N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (96 mg, 270,13 µmol) e cloridrato de piridina (Piridina HCl) (936,5 mg, 8,10 mmol) foram agitados em um tubo lacrado a 170°C por 2 horas. A mistura resultante foi resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com solução de NaOH 2 N para fornecer um sólido. O sólido foi filtrado, lavado com éter dietílico, e seco para gerar o composto do título (22 mg, 24%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (br, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,11 (s, 6H).

Exemplo 53: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



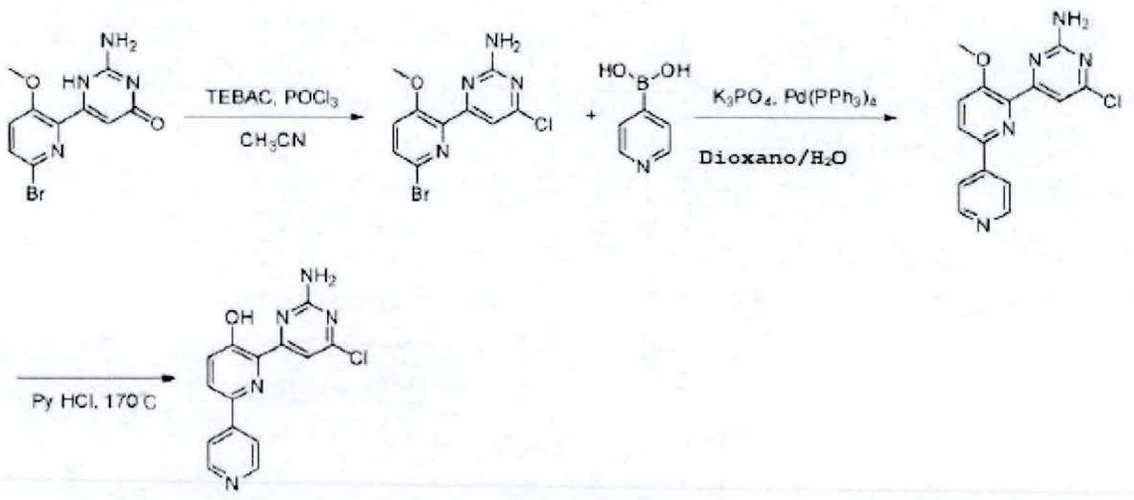
[00223] O composto do título como um sólido amarelo (28 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 52, exceto pela utilização de 4-metilpiperazina ao

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 126
Rub 9

invés de cloridrato de dimetilamina no Exemplo 52-1.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84-7,82 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (br, 2H), 6,30 (br, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,79 (s, 3H).

Exemplo 54: Preparação de 6-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol



Exemplo 54-1: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-cloropirimidin-2-amina

[00224] 2-Amino-6-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 336,58 mol) obtido no Exemplo 51-2 foi dissolvida em acetonitrila (2 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota benziltrietilcloreto de amônio (TEBAC) (153,33 mg, 673,15 µmol), trietilamina (93,82 µl, 673,15 µmol) e fosforil cloreto (POCl3) (313,72 µl, 3,37 mmol) e a solução foi refluída com calor por 4 horas e resfriada até a temperatura ambiente. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, e neutralizada com hidróxido de sódio 6 N. Após extração da solução com diclorometano, o solvente orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrado

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 127
Rub

e evaporado sob pressão reduzida para concentrar. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico para gerar o composto do título (26 mg, 24%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (br, 2H), 6,93 (s, 1H).

Exemplo 54-2: Preparação de 4-cloro-6-(5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-6-il)pirimidin-2-amina

[00225] 4-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)-6-cloropirimidin-2-amina (26 mg, 82.39 µmol) e ácido piridin-4-ilborônico (12,15 mg, 98,87 µmol) foram dissolvidos em dioxano (300 µl). À solução resultante foram adicionados gota a gota fosfato de potássio (K_3PO_4) (52,47 mg, 247,18 µmol) dissolvido em água destilada (100 µl) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (4,76 mg, 4,12 µmol). A solução foi refluída com calor por 24 horas, resfriada, evaporada sob pressão reduzida para concentrar, e diluída com água destilada e diclorometano. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter dietílico, e seco para gerar o composto do título (7,6 mg, 29%).

^{1}H-RNM (600 MHz, MeOD-d_4) δ 8,60 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).

Exemplo 54-3: Preparação de 6-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol

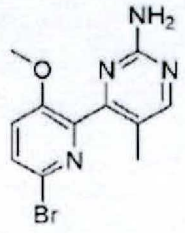
[00226] 4-Cloro-6-(5-metóxi-[2,4'-bipiridin]-6-il) pirimidin-2-amina (20 mg, 63,74 µmol) e cloridrato de piridina (Piridina HCl) (73,66 mg, 637,45 mmol) foram agitados em um tubo lacrado a 170°C por 3 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com solução de NaOH 2 N. O sólido resultante foi filtrado, lavado

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLIC/SEPEX Fls 128 Rub 9

com éter dietílico, e seco para gerar o composto do título (6 mg, 31%).

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (m, 2H), 8,16 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H).

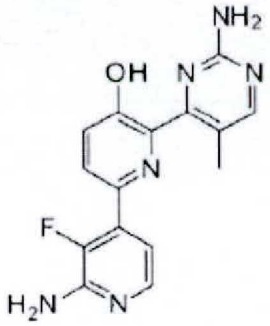
Exemplo de preparação 16: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-metilpirimidin-2-amina (LXIX)



[00227] O composto do título como um sólido amarelo (4,1 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 2, exceto pela utilização de solução de 3 M de brometo de etilmagnésio em éter dietílico ao invés de solução de 3 M de brometo de metilmagnésio-tetrahidrofurano (THF) no Exemplo de preparação 2-2.

^{1}H-RNM (600 MHz, MeOH-d4) δ 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Exemplo 55: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



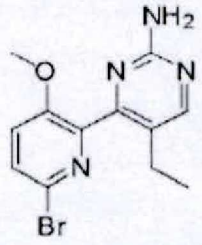
[00228] O composto do título como um sólido amarelo (8,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 129 Rub 9

Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-metilpirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 16 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (t, 1H), 2,64 (s, 3H).

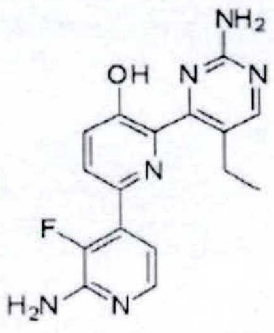
Exemplo de preparação 17: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-etilpirimidin-2-amina (LXIX)



[00229] O composto do título como um sólido amarelo (451 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 2, exceto pela utilização de solução de 3 M de brometo de propilmagnésio em éter dietílico ao invés de solução de 3 M de brometo de metilmagnésio-tetrahidrofurano (THF) no Exemplo de preparação 2-2.

^{1}H-RNM (600 MHz, MeOH-d4) δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 0,73 (t, 3H).

Exemplo 56: Preparação de 2′-amino-6-(2-amino-5-etilpirimidin-4-il)-3′-flúor-[2,4′-bipiridin]-5-ol

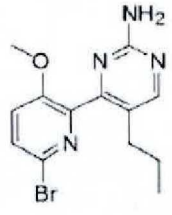


Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 130 Rub

[00230] O composto do título como um sólido amarelo (18,9 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-etilpirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 17 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).

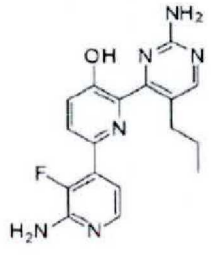
Exemplo de preparação 18: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-propilpirimidin-2-amina (LXIX)



[00231] O composto do título como um sólido amarelo (28 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 2, exceto pela utilização de solução de 3 M de cloreto de butilmagnésio em éter dietílico ao invés de solução de 3 M de brometo de metilmagnésio-tetrahidrofurano (THF) no Exemplo de preparação 2-2.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 7,51 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).

Exemplo 57: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

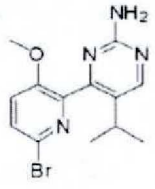


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 131
Rub

[00232] O composto do título como um sólido amarelo (6,4 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-propilpirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 18 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,93 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,51 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).

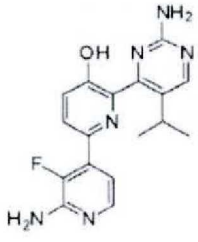
Exemplo de preparação 19: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-isopropilpirimidin-2-amina (LXIX)



[00233] O composto do título como um sólido amarelo (120 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 2, exceto pela utilização de solução de 3 M de cloreto de isobutilmagnésio em éter dietílico ao invés de solução de 3 M de brometo de metilmagnésio-tetrahidrofurano (THF) no Exemplo de preparação 2-2.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 1,04 (d, 6H).

Exemplo 58: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-isopropilpirimidin-5-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol

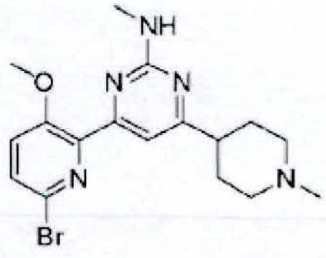


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 132 Rub 8

[00234] O composto do título como um sólido amarelo (21,8 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5-isopropilpirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 19 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,51 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,11 (d, 6H).

Exemplo de preparação 20: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-N-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina (LXIX)

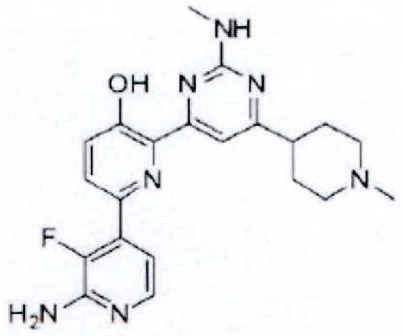


[00235] O composto do título como um sólido amarelo (331 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3, exceto pela utilização de 1-(1-metilpiperidin-4-il)etanona obtida no Exemplo de preparação 6 ao invés de acetona no Exemplo de preparação 3-4 e usando 1-metilguanidina ao invés de guanidina no Exemplo de preparação 3-5.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,32 (t, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Exemplo 59: Preparação de 2'-amino-3'-flúor-6-(2-(metilamino)-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol

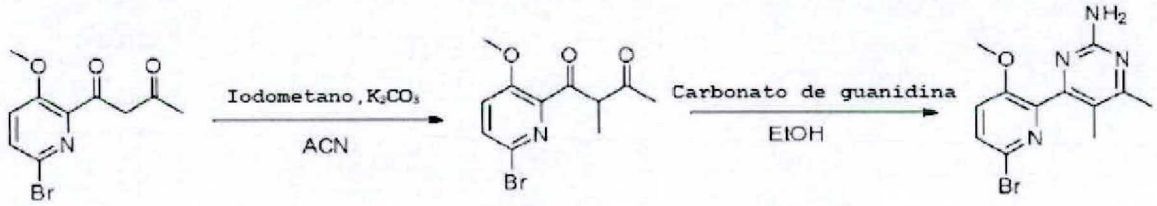
Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 133 Rub 9



[00236] O composto do título como um sólido amarelo (29,9 mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-N-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 20 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Exemplo de preparação 21: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5,6-dimetilpirimidin-2-amina



Exemplo de preparação 21-1: Preparação de 1-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-metilbutan-1,3-diona

[00237] 1-(6-Bromo-3-metoxipiridin-2-il)butan-1,3-diona (15,41 g, 45,21 mmol) obtida no Exemplo de preparação 3-4 foi dissolvida em acetonitrila (100 ml). À solução resultante foram adicionados gota a gota carbonato de potássio (K_2CO_3) (16,88 g, 135,63 mmol) e iodometano (CH_3I) (4,56 ml, 90,42

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 134
Rub 4

mmol) e a solução foi agitada por 18 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para concentrar, diluída com EtOAc, e lavada com água. O solvente orgânico lavado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) para concentrar. O resíduo resultante foi isolado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etila = 3/1) para gerar o composto do título branco (15,18 g, 67%).

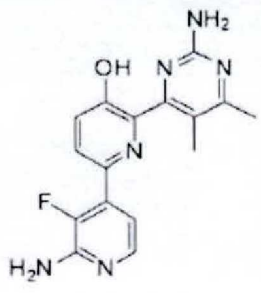
^{1}H-RNM (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Exemplo de preparação 21-2: Preparação de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5,6-dimetilpirimidin-2-amina

[00238] O composto do título como um sólido amarelo (3,12 g) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo de preparação 3-5, exceto pela utilização de 1-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2-metilbutan-1,3-diona obtida no Exemplo de preparação 21-1 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3-4.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Exemplo 60: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol



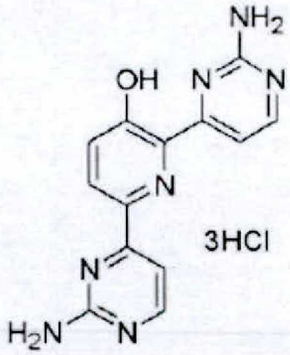
[00239] O composto do título como um sólido amarelo (34,8

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional de Fls 135 Rub 9

mg) foi obtido de acordo com o mesmo procedimento que o Exemplo 24, exceto pela utilização de 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5,6-dimetilpirimidin-2-amina obtida no Exemplo de preparação 21 ao invés do composto obtido no Exemplo de preparação 3.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

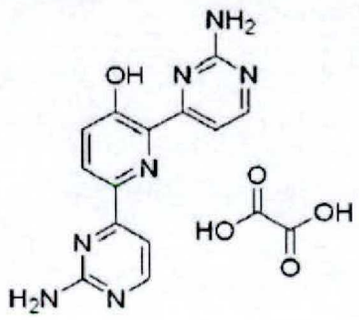
Exemplo 61: Preparação de 2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol 3-cloridrato



[00240] O composto do título como um sólido amarelo (4,6 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 1 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz 1H), 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (br, 7H).

Exemplo 62: Preparação de 2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol oxalato

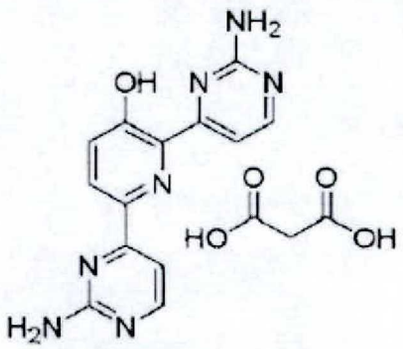


Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 136
Rub 9

[00241] O composto do título como um sólido amarelo (3,2 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 1 com ácido oxálico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz 1H), 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

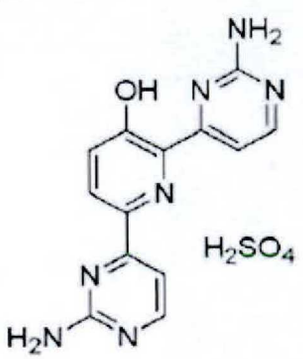
Exemplo 63: Preparação de 2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol malonato



[00242] O composto do título como um sólido amarelo (4,9 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 1 com ácido malônico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz 1H), 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H).

Exemplo 64: Preparação de 2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol sulfato

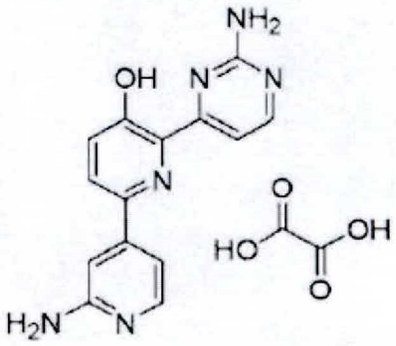


Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 137 Rub 9

[00243] O composto do título como um sólido amarelo (3,2 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 1 com ácido sulfúrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz 1H), 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

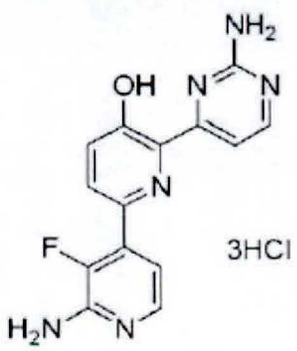
Exemplo 65: Preparação de 2'-amino-4-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4'-bipiridin]-5-ol oxalato



[00244] O composto do título como um sólido amarelo (1,9 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 10 com ácido oxálico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 13,55 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,25 (br, 2H), 6,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H).

Exemplo 66: Preparação de 2'-amino-6'-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato

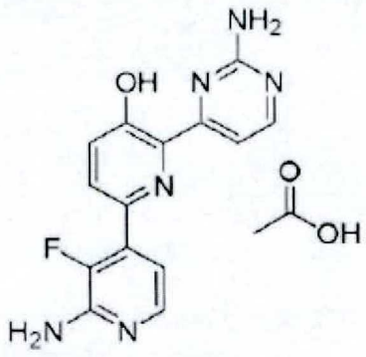


Propriedade Industrial Fls 138 Rub 9 Nacional da DIRAD/GEDIG/SEPEX

[00245] O composto do título como um sólido amarelo (58 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 8 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 14,10 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (m, 3H).

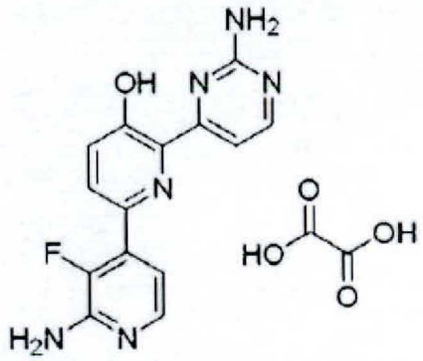
Exemplo 67: Preparação de 2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato



[00246] O composto do título como um sólido amarelo (12,5 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 8 com ácido acético.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 14,11 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 68: Preparação de 2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol oxalato



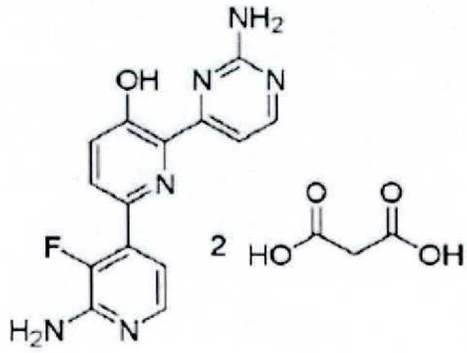
[00247] O composto do título como um sólido amarelo (12,4 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 8

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGEO/SEPEX Nacional da Fls 139 Rub 8

com ácido oxálico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 14,10 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (m, 3H).

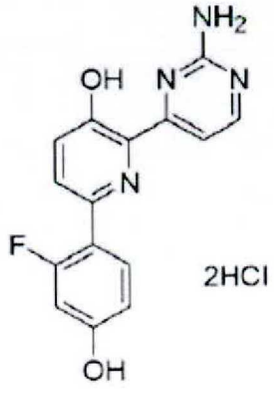
Exemplo 69: Preparação de 2'-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 2-malonato



[00248] O composto do título como um sólido amarelo (9,1 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 8 com ácido malônico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 14,11 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 3,12 (s, 3H).

Exemplo 70: Preparação de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol 2-cloridrato

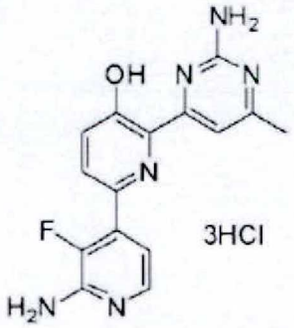


[00249] O composto do título como um sólido amarelo (10,1 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 17 com ácido clorídrico.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 140
Rub

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 13,2 Hz, 1H).

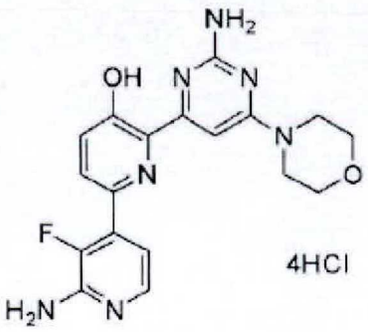
Exemplo 71: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato



[00250] O composto do título como um sólido amarelo (10,1 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 24 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,20 (br, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,28 (br, 2H), 2,38 (s, 3H).

Exemplo 72: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

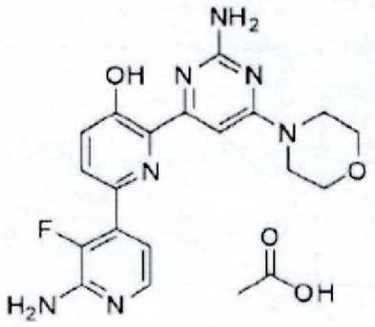


[00251] O composto do título como um sólido amarelo (203 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 51 com ácido clorídrico.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls. 141 Rub

^{1}H-RNM (600 MHz, MeOD-d_4) δ 8,17 (dd, J = 1.8, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 6H).

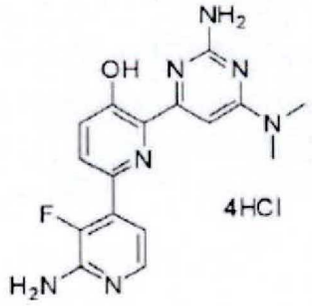
Exemplo 73: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato



[00252] O composto do título como um sólido amarelo (203 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 51 com ácido acético.

^{1}H-RNM (600 MHz, MeOD-d_4) δ 7,84 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,78-3,72 (m, 8H), 1,99 (s, 3H).

Exemplo 74: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

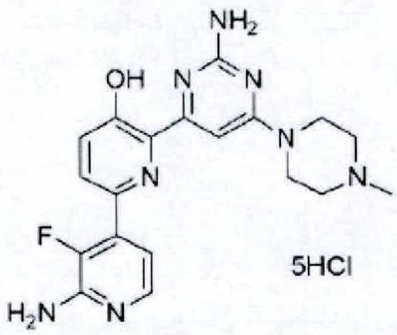


[00253] O composto do título como um sólido amarelo (242 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 52 com ácido clorídrico.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 142
Rub

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (br, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,41 (s, 6H).

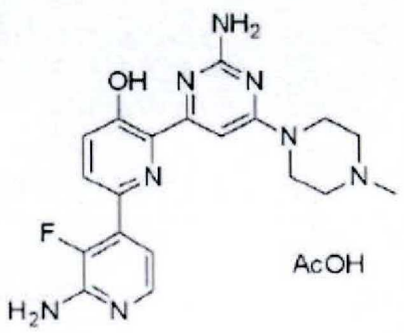
Exemplo 75: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 5-cloridrato



[00254] O composto do título como um sólido amarelo (48 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 53 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

Exemplo 76: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato



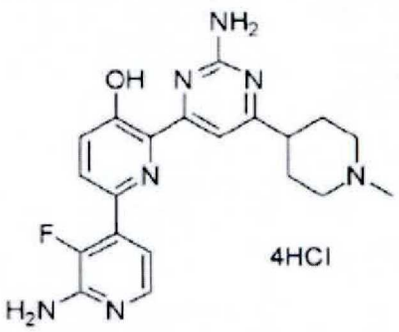
[00255] O composto do título como um sólido amarelo (32

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 143 Rub 8

mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 53 com ácido acético.

^{1}H-RNM (600 MHz, MeOD-d_4) δ 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,53-3,37 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

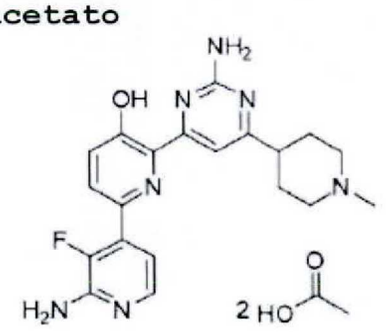
Exemplo 77: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-(6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00256] O composto do título como um sólido amarelo (32 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 34 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Exemplo 78: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 2-acetato



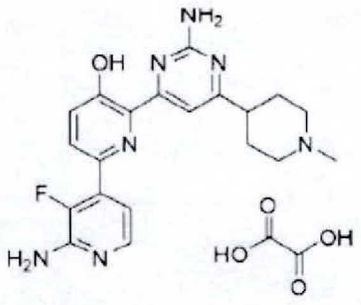
[00257] O composto do título como um sólido amarelo (31

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 144
Rub

mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 34 com ácido acético.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,22 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,49 (m, 2H).

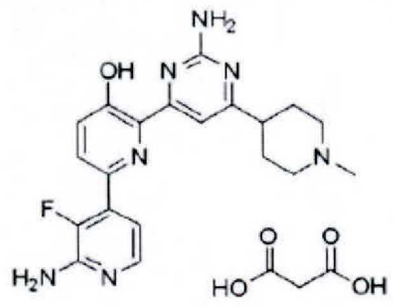
Exemplo 79: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol oxalato



[00258] O composto do título como um sólido amarelo (21 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 34 com ácido oxálico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Exemplo 80: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol malonato

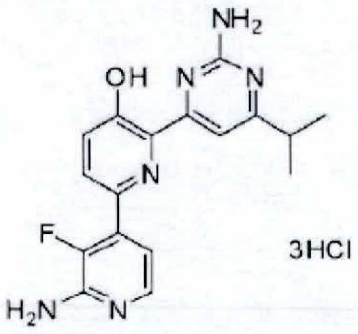


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 145
Rub

[00259] O composto do título como um sólido amarelo (19 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 34 com ácido malônico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (br, 2H), 6,13 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

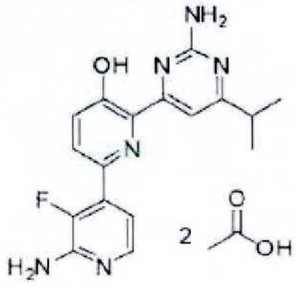
Exemplo 81: Preparação de 2′-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3′-flúor-[2,4′-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato



[00260] O composto do título como um sólido amarelo (45 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 31 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,15 (m, 1H), 0,97 (d, J = 8,4 Hz, 6H).

Exemplo 82: Preparação de 2′-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3′-flúor-[2,4′-bipiridin]-5-ol 2-acetato

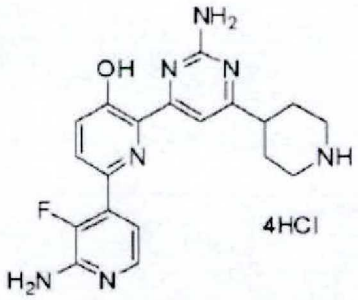


Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DGED/SEPEX Nacional da Fls 146 Rub 9

[00261] O composto do título como um sólido amarelo (28,3 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 31 com ácido acético.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,13 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,32 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,28 (d, J = 8,0 Hz, 6H).

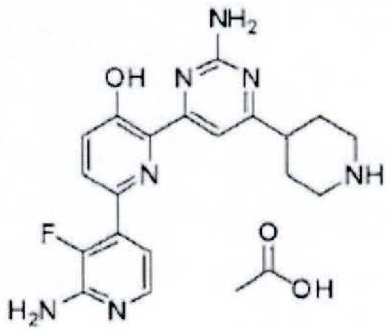
Exemplo 83: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00262] O composto do título como um sólido amarelo (12,5 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 33 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (m, 2H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,99 (br, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

Exemplo 84: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol acetato

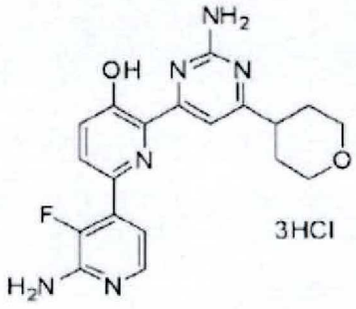


Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional Fls 147 Rub

[00263] O composto do título como um sólido amarelo (9,8 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 33 com ácido acético.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (br, 2H), 6,25 (br, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

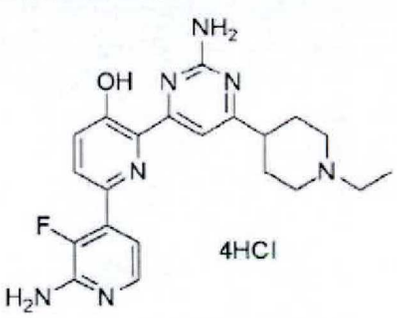
Exemplo 85: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato



[00264] O composto do título como um sólido amarelo (8,2 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 32 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,33 (sr, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,65 (m, 4H).

Exemplo 86: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



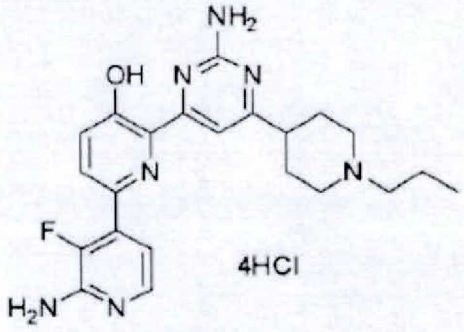
[00265] O composto do título como um sólido amarelo (18,6

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 148 Rub

mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 35 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (br, 2H), 222 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,54 (m, 3H).

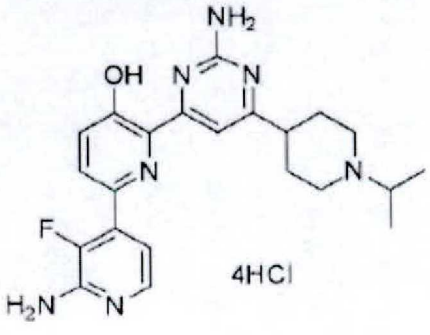
Exemplo 87: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00266] O composto do título como um sólido amarelo (11,8 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 36 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (br, 2H), 7,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (m, 3H).

Exemplo 88: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

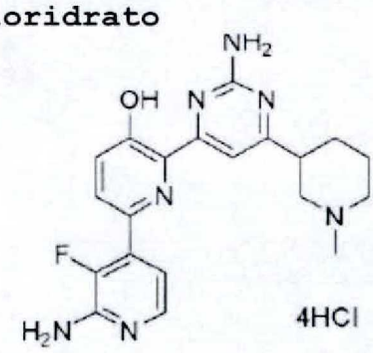


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 149
Rub 9

[00267] O composto do título como um sólido amarelo (11,4 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 37 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (br, 2H), 7,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 6H).

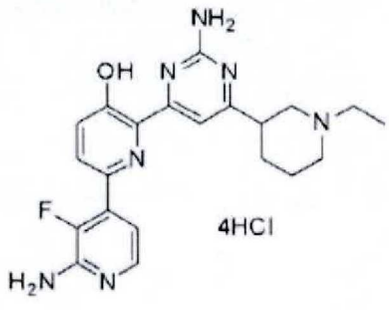
Exemplo 89: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00268] O composto do título como um sólido amarelo (9,8 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 38 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55 (br, 2H), 7,13 (br, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Exemplo 90: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

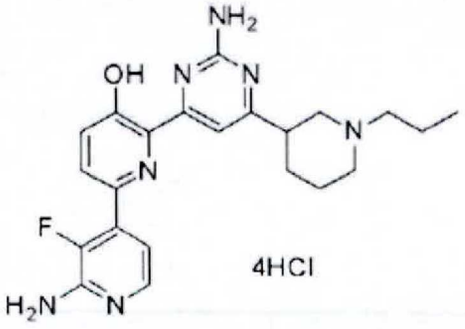


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/GED/SEPEX Fls 150 Rub

[00269] O composto do título como um sólido amarelo (9,2 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 39 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (br, 2H), 7,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,21 (t, 3H).

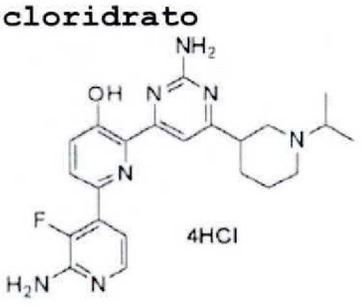
Exemplo 91: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00270] O composto do título como um sólido amarelo (18,6 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 40 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (br, 2H), 7,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,20 (t, 3H).

Exemplo 92: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

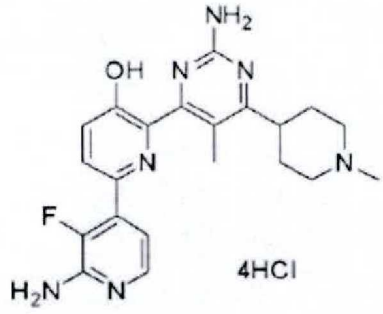


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 151
Rub

[00271] O composto do título como um sólido amarelo (25,1 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 41 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,13 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,20 (m, 9H).

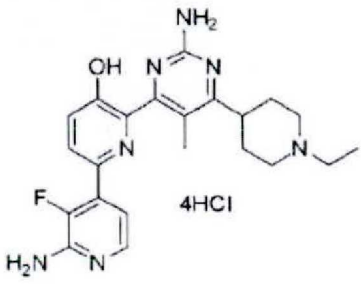
Exemplo 93: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00272] O composto do título como um sólido amarelo (28,9 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 42 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,00 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 754 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

Exemplo 94: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

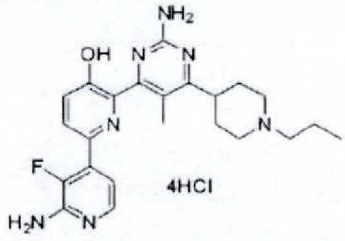


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 152
Rub 9

[00273] O composto do título como um sólido amarelo (42,1 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 43 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

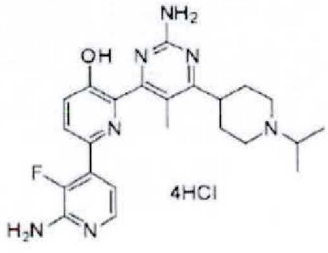
Exemplo 95: Preparação de 2′-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3′-flúor-[2,4′-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00274] O composto do título como um sólido amarelo (45,9 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 44 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,65 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,45 (t, 3H).

Exemplo 96: Preparação de 2′-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3′-flúor-[2,4′-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

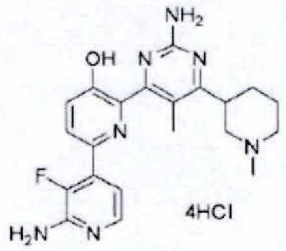


Fls 153
Rub

[00275] O composto do título como um sólido amarelo (84,3 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 45 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) 8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,35 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,15 (d, 6H).

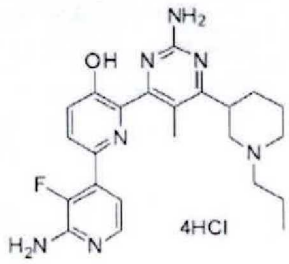
Exemplo 97: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-3-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00276] O composto do título como um sólido amarelo (28,1 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 46 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

Exemplo 98: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato

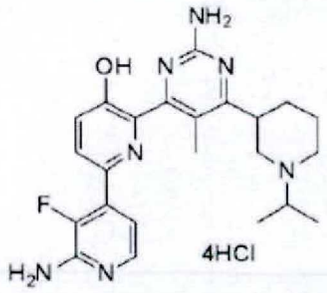


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGEDISEPEX Fls 154 Rub 8

[00277] O composto do título como um sólido amarelo (33,6 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 47 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

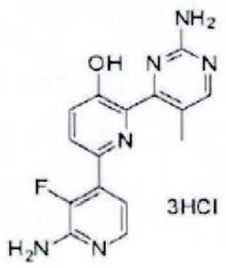
Exemplo 99: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00278] O composto do título como um sólido amarelo (21,4 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 48 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,08 (d, 6H).

Exemplo 100: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato

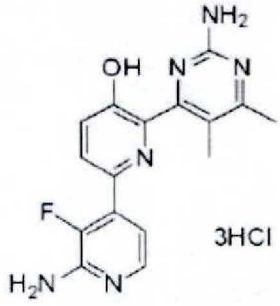


Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 135
Rub

[00279] O composto do título como um sólido amarelo (22,2 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 55 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (t, 1H), 2,45 (s, 3H).

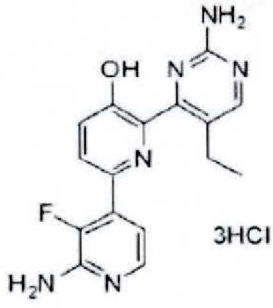
Exemplo 101: Preparação de 2′-amino-6-(2-amino-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-3′-flúor-[2,4′-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato



[00280] O composto do título como um sólido amarelo (18,7 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 60 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Exemplo 102: Preparação de 2′-amino-6-(2-amino-5-etilpirimidin-4-il)-3′-flúor-[2,4′-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato



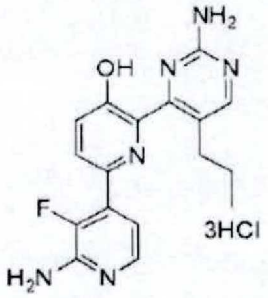
[00281] O composto do título como um sólido amarelo (13,0 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 56

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 156 Rub

com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,0 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 0,92 (m, 3H).

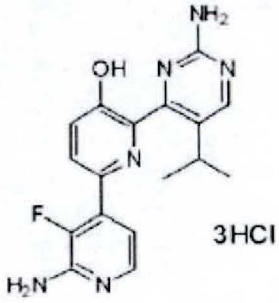
Exemplo 103: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato



[00282] O composto do título como um sólido amarelo (28,4 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 57 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,0 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,21 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 0,92 (m, 3H).

Exemplo 104: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-isopropilpirimidin-5-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato



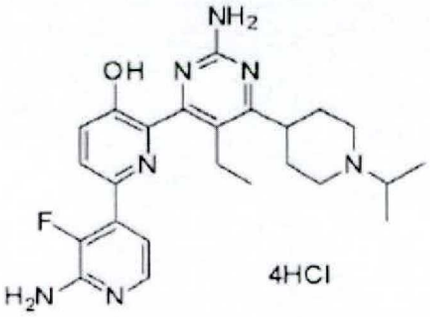
[00283] O composto do título como um sólido amarelo (22,2 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 58

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/COGED/SEPEX Fls 157 Rub

com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

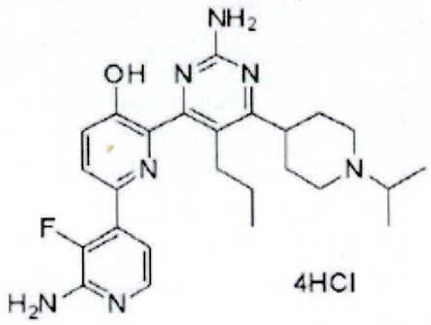
Exemplo 105: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-5-etil-6-(1-isopropilpirimidin-4-il)pirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00284] O composto do título como um sólido amarelo (65,3 mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 49 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,71 (m, 3H).

Exemplo 106: Preparação de 2'-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-propilpirimidin-4-il)-3'-flúor-[2,4'-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato



[00285] O composto do título como um sólido amarelo (18,8

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 158 Rub 9

mg) foi obtido por reação do composto obtido no Exemplo 50 com ácido clorídrico.

^{1}H-RNM (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,0 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,21 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,95 (m, 3H).

Exemplo experimental 1: Análise para inibição da atividade da enzima CDK

[00286] O experimento seguinte foi realizado para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção inibem as atividades de CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 e CDK6, que são isótipos de uma CDK.

[00287] Os compostos de teste foram preparados por dissolução dos compostos obtidos nos Exemplos acima em dimetilsulfóxido (DMSO) em uma concentração de 10 mM. Os compostos de teste foram diluídos até 200 nM, 50 nM, 1,5 nM, 3,13 nM, 0,78 nM, e 0,2 nM e usados em uma reação enzimática.

[00288] A reação da enzima CDK foi realizada em um tampão contendo 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, 1 mM de EDTA e 2 mM de DTT. Enzimas CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina E, CDK5/p25 e CDK6/ciclina D3 disponíveis comercialmente por Merck Millipore foram usadas para as enzimas CDK1, CDK2, CDK5 e CDK6, respectivamente, e a enzima CDK4/ciclina D1 disponível comercialmente por Signalchem (US) foi usada para CDK4. Para CDK1, uma reação procedeu por adição de 10 nM de CDK1/ciclina B e 0,125 mg/ml de substrato de histona H1 (Merck Millipore) ao tampão, e depois adição de 10 μM de ATP a ele. Para CDK2, uma reação foi procedida por adição de 10 nM de CDK2/ciclina E e 0,125 mg/ml de

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/GEDISEPEX
Fls 159
Rub

substrato de histona H1 ao tampão, e depois adição de 10 µM de ATP a ele. Para CDK5, uma reação foi procedida por adição de 10 nM de CDK5/p25 e 0,125 mg/ml de substrato de histona H1 ao tampão, e depois adição de 10 µM de ATP a ele. Para CDK4, uma reação foi procedida por adição de 20 nM de CDK4/ciclina D1 e 0,125 mg/ml de proteína Rb (Merck Millipore) ao tampão, e depois adição de 10 µM de ATP a ele. Para CDK6, uma reação foi procedida por adição de 50 nM de CDK6/ciclina D3 e 0,125 mg/ml de substrato de histona H1 ao tampão, e depois adição de 10 µM de ATP a ele. Cada reação enzimática foi incubada a 30°C por 60 min. A seguir, a quantidade de ADP produzida foi medida usando o instrumento Victor X4 (Perkin Elmer) após geração de luminescência usando o kit de ensaio de quinase ADP-Glo (Promega, US). Um efeito de inibição em cada enzima foi representado como uma percentagem do valor da luminescência na presença dos compostos de teste em relação ao valor da luminescência sem os compostos de teste. A IC_{50} (nM) é a concentração do composto para inibir 50% da atividade da enzima. Os resultados são mostrados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

IC_{50} (nM)	CDK1/ ciclina B	CDK2/ ciclina E	CDK4/ ciclina D	CDK5/p25	CDK6/ ciclina D
Ex. 1	1,5	1,5	854,5	2,4	>200
Ex. 8	2,1	2,1	107,8	0,22	47
Ex. 9	11,6	6,4	287,1	2,3	44,8
Ex. 10	3,6	2,6	202,6	1,2	>200
Ex. 12	12,6	6,6	>200	5,9	50,7
Ex. 17	30,8	9,4	>200	3,3	65,3
Ex. 18	26,8	10,7	>200	6,1	180,5

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 160 Rub 8

Ex. 19	19,6	14,6	>200	6,4	128,8
Ex. 21	6,1	4,5	402,8	1,5	73,6
Ex. 24	0,6	0,9	341,5	0,7	33,8
Ex. 31	2,3	0,59	35,9	3,13	61,5
Ex. 33	17,1	3,7	39,3	9,89	239,8
Ex. 34	2,1	2,2	31,5	2,2	176,3
Ex. 51	1,0	4,5	81,3	2,8	35,8
Ex. 52	0,7	14,6	63,7	1,9	59,6
Ex. 53	4,0	10,8	>200	2,8	86,8
Ex. 61	0,4	0,5		0,9	
Ex. 66	0,6	1,0		0,3	
Ex. 71	0,2	0,3	124,9	0,3	29,8
Ex. 104	1,3	1,6	15,2	0,8	54,1

[00289] Pela Tabela 1 acima, é demonstrado que os compostos de acordo com a presente invenção efetivamente inibem a atividade de uma enzima CDK. Além disso, também é demonstrado que a atividade de inibição dos compostos de acordo com a presente invenção é mais seletiva para CDK1, CDK2 e CDK5.

Exemplo experimental 2: Análise para inibição da proliferação de célula de câncer

[00290] O experimento seguinte foi realizado para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção inibem a proliferação de uma célula de câncer e, dessa forma, exibem efeito anticâncer.

[00291] Foi realizado um teste para confirmar se os compostos obtidos nos Exemplos acima podem inibir a proliferação de linhagem de célula de carcinoma do cólon humano HCT116, linhagens de células de glioblastoma U-87MG e T98G, linhagens de células de neuroblastoma SH-SY5Y e SK-

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGED/SEPEX
Fls 161
Rub

N-SH e linhagens de células de câncer de pulmão A549 e NCI-H23.

[00292] Células HCT116, U-87MG, SH-SY5Y, SK-N-SH e A549 foram cultivadas em meio DMEM contendo FBS 10%. Células T98G foram cultivadas em meio MEM contendo FBS 10% e células NCI-H23 foram cultivadas em meio RPMI1664 contendo FBS 10%. A fim de analisar a inibição da proliferação, células HCT116 foram dispensadas a 2.000 células/poço em uma placa de 96 poços, e células SH-SY5Y, SK-N-SH, U-87MG, T98G, A549 e NCI-H23 foram dispensadas a 3.000 células/poço em uma placa de 96 poços. A seguir, as células foram cultivadas em CO_2 5% e 37°C por 16 horas para permitir que as células aderissem aos poços. Os compostos dos Exemplos acima foram adicionados a cada poço em uma concentração de 0,004, 0,013, 0,04, 0,12, 0,37, 1,1, 3,3, e 10 µM, e o volume da cultura foi ajustado até 100 µl. Um grupo de controle foi tratado com dimetilsulfóxido (DMSO) na mesma concentração, 0,08%, como usada para tratar os compostos de teste. A seguir, as células foram cultivadas em CO_2 5% e 37°C por 72 horas. A seguir, 10 µl da solução de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) dissolvido em PBS a 5 mg/ml foram adicionados a cada poço para identificar células viáveis, e as células foram cultivadas por mais 2 horas. A solução de cultura foi removida, 100 µl de DMSO foram adicionados para dissolver o formazan formado e depois a absorbância foi medida a 535 nm. Com base na absorbância das células de controle não tratadas com os compostos, as quantidades das células viáveis de acordo com a concentração dos compostos foram calculadas. O valor da GI_{50} (inibição do crescimento de 50%), que é a concentração do composto para inibir a

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGEDISEPEX Fls 162 Rub

proliferação de células de câncer por 50%, foi calculado usando o programa Graphpad Prism 5.0. Os resultados são mostrados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

	GI_{50} (μM)						
	HCT116	**SH-SY5Y**	**SK-N-SH**	**U-87 MG**	**T98G**	**T98G**	**NCI-H23**
Exemplo 1	0,15	0,15	0,28	0,85			
Exemplo 3	1,15	0,88	1,43	2,64			
Exemplo 5	3,59						
Exemplo 6	2,30						
Exemplo 7	0,67						
Exemplo 8	0,01	0,01	0,01	0,06	0,19		
Exemplo 9	0,20	0,09	0,20	0,63			
Exemplo 10	0,26	0,11	0,24	0,38			
Exemplo 11	6,08						
Exemplo 12	0,23	0,24	0,42	0,79	1,83		
Exemplo 13	6,97	0,68	7,22	4,60			
Exemplo	0,59	0,54	1,04	3,41			

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 163
Rub 8

14							
Exemplo 16	1,33	0,57	2,91	3,60			
Exemplo 17	0,61	0,29	0,84	1,70			
Exemplo 18	0,34	0,20	0,78	5,86			
Exemplo 19	0,46	0,12	0,21	0,44	2,61		
Exemplo 20	0,52	0,19	0,39	1,18	4,31		
Exemplo 21	0,14	0,11	0,31	0,89			
Exemplo 24	0,02						
Exemplo 25	0,29						
Exemplo 26	1,18						
Exemplo 27	0,29						
Exemplo 29	1,26						
Exemplo 30	0,72						
Exemplo 31	0,03					0,18	0,10
Exemplo 32	0,03			0,10	0,11	0,08	0,19
Exemplo	0,05			0,15	0,26	0,19	1,71

Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 164
Rub

33							
Exemplo 34	0,02			0,03	0,15	0,04	0,07
Exemplo 35	0,01			0,03	0,21	0,02	0,06
Exemplo 36	0,01			0,01	0,02	0,02	0,05
Exemplo 37	0,01			0,01	0,03	0,02	0,06
Exemplo 38	0,002			0,004	0,02	0,005	0,02
Exemplo 39	0,17			0,39	0,69	0,40	1,79
Exemplo 40	0,01			0,02	0,05	0,01	0,03
Exemplo 41	0,02			0,04	0,11	0,04	0,07
Exemplo 42	0,18			0,27	0,40	0,38	0,89
Exemplo 43	0,23			0,28	0,46	0,46	0,96
Exemplo 44	0,06			0,09	0,13	0,14	0,33
Exemplo 45	0,09			0,10	0,16	0,15	0,40
Exemplo 46	0,14			0,15	0,25	0,21	0,41
Exemplo 47	0,81			1,09	1,41	1,44	2,23
Exemplo	2,91			3,82			

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 165
Rub 8

48							
Exemplo 49	0,02			0,03	0,05	0,05	0,07
Exemplo 50	0,04			0,07	0,13	0,15	0,16
Exemplo 51	0,003			0,01	0,01	0,01	0,01
Exemplo 52	0,01					0,02	0,03
Exemplo 53	0,01			0,03		0,02	0,04
Exemplo 55	0,05			0,11	0,13	0,16	0,18
Exemplo 56	0,03			0,06	0,13	0,08	0,09
Exemplo 57	0,02			0,02	0,06	0,04	0,04
Exemplo 58	0,03			0,06	0,04	0,07	0,06
Exemplo 59	0,04			0,07	0,11	0,07	0,13
Exemplo 60	0,05			0,22	0,26	0,12	0,22
Exemplo 61	0,09					0,21	0,43
Exemplo 62	0,19						
Exemplo 63	0,19						
Exemplo	0,19						

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 156
Rub

64							
Exemplo 65	0,39						
Exemplo 66	0,01			0,02	0,03	0,03	0,03
Exemplo 67	0,01	0,01	0,02	0,09			
Exemplo 68	0,01	0,01	0,03	0,1			
Exemplo 69	0,08	0,004	0,02	0,09			
Exemplo 70	0,53	0,16	0,58	1,65			
Exemplo 71	0,01			0,01	0,06	0,02	0,04
Exemplo 77	0,003			0,01	0,03	0,01	0,03
Exemplo 78	0,04						
Exemplo 79	0,04						
Exemplo 80	0,14						
Exemplo 81	0,02					0,14	0,07
Exemplo 82	0,02					0,17	0,09
Exemplo 83	0,03			0,09	0,15	0,12	1,18
Exemplo	0,06			0,18	0,29	0,22	2,03

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional
Fls 167
Rub

84							
Exemplo 85	0,02			0,07	0,09	0,06	0,14
Exemplo 86	0,01			0,03	0,19	0,02	0,05
Exemplo 87	0,003			0,01	0,02	0,01	0,04
Exemplo 88	0,04			0,01	0,02	0,02	0,04
Exemplo 89	0,00			0,00	0,02	0,01	0,02
Exemplo 90	0,04			0,10	0,19	0,11	0,39
Exemplo 91	0,02			0,03	0,07	0,03	0,05
Exemplo 92	0,02			0,03	0,09	0,03	0,05
Exemplo 93	0,07			0,11	0,10	0,10	0,23
Exemplo 94	0,15			0,32	0,48	0,23	0,52
Exemplo 95	0,06			0,10	0,16	0,08	0,15
Exemplo 96	0,06			0,08	0,19	0,13	0,21
Exemplo 97	0,11			0,12	0,16	0,16	0,29
Exemplo 98	0,89			0,97	1,75	1,30	2,06
Exemplo	2,03			2,57	3,79		

Fls 168
Rub 8
Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLI/DIGE/SEPEX

99							
Exemplo 100	0,03			0,06	0,05	0,07	0,07
Exemplo 101	0,06			0,23	0,29	0,12	0,23
Exemplo 102	0,01			0,03	0,02	0,04	0,03
Exemplo 103	0,01			0,01	0,01	0,01	0,02
Exemplo 104	0,03			0,07	0,05	0,08	0,08
Exemplo 105	0,03			0,04	0,06	0,06	0,09
Exemplo 106	0,06			0,09	0,14	0,82	0,17

[00293] Como mostrado na Tabela 2 acima, os compostos de acordo com a presente invenção podem efetivamente inibir a proliferação de células de câncer. Na medida em que os compostos efetivamente inibem células de neuroblastoma e glioblastoma, bem como células de câncer do cólon e células de câncer de pulmão, os compostos podem ser efetivamente usados para tratar tumor cerebral.

Exemplo experimental 3: Análise para a alteração do ciclo celular

[00294] O experimento seguinte foi realizado para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção interrompem o ciclo celular de uma célula de câncer em fase G2/M.

[00295] Uma linhagem de célula de carcinoma do cólon humano HCT116 e a linhagem de células de pulmão humano normal

Propriedade Industrial Fls 169 Rub 9

MRC5 foram cultivadas em meio DMEM contendo FBS 10%. Cada uma das células cultivadas foi coletada, colocada em uma placa de 6 poços a 1 x 10^6 células/poço e cultivada em CO_2 5% e 37°C por 16 horas. Os compostos dos Exemplos acima a 75 nM e 150 nM em DMEM contendo FBS 5% foram adicionados às células em cada poço e, após 24 horas, uma alteração no ciclo celular foi analisada usando citometria de fluxo. Os meios de grupos de tratamento e de um grupo de controle foram removidos, tripsina foi adicionada para isolar as células das placas e as células foram centrifugadas a 1.000 g por 3 min. As células isoladas foram lavadas com um tampão fosfato gelado (PBS) duas vezes. A seguir, 1 ml de etanol 70% foi adicionado às células, e as células foram mantidas a 4°C por 30 min ou mais para fixar as células. As células fixadas foram centrifugadas a 1.000 g por 3 min para remover etanol, e lavadas com tampão fosfato (PBS) duas vezes para remover o etanol completamente. As células lavadas foram suspensas em 250 µl de PBS, 6,25 µl de 10 mg/ml de RNaseA foram adicionados à suspensão e reagidos por 15 min em temperatura ambiente para degradar todo o RNA. 12,5 µl de 1 mg/ml de iodeto de propídio (PI, sigma) foram adicionados para corar DNA intracelular. Os ciclos celulares de 10.000 células coradas foram medidos usando FACS Calibur (Becton-Dickinson, EUA) e os números de células presentes nas fases G1, S e G2/M foram calculados como percentagem usando um programa de análise do ciclo celular. As Tabelas 3 e 4 mostram os resultados da análise do ciclo celular para o composto obtido no Exemplo 1 em células de câncer e células normais, respectivamente.

Tabela 3

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional Fls 170 Rub

	Sub-G1	G1	S	G2/M	Poliploidia
Controle	1,5	54,0	8,0	26,8	10,1
Exemplo 1 - 75 nM	4,9	22,3	5,3	51,5	16,3
Exemplo 1 - 150 nM	5,8	4,3	2,6	54,4	23,3

Tabela 4

	Sub-G1	G1	S	G2/M	Poliploidia
Controle	5,5	60,4	8,0	20,4	6,0
Exemplo 1 - 75 nM	8,8	50,7	9,1	22,8	8,8
Exemplo 1 - 150 nM	12,8	44,0	6,8	26,6	10,2

[00296] As Tabelas 3 e 4 acima e a Figura 1 mostram que os compostos de acordo com a presente invenção efetivamente interrompem o ciclo celular de uma célula de câncer em fase G2/M. Em particular, enquanto o composto em concentração baixa de 75 nM interrompeu o ciclo celular da linhagem de células de carcinoma do cólon HCT116 em fase G2/M, a linhagem de célula normal MRC5 exibiu o ciclo celular similar ao grupo de controle, até mesmo a 150 nM do composto. Portanto, espera-se que os compostos de acordo com a presente invenção possam matar uma célula de câncer por interrupção do ciclo celular das células de câncer em fase G2/M, mas possam não afetar o ciclo celular de uma célula normal e, dessa forma, sejam seguros.

Exemplo experimental 4: Análise para inibição do crescimento tumoral em um modelo animal

[00297] O experimento seguinte foi realizado para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 171 Rub 9

inibem o crescimento tumoral em um modelo animal injetado com células de câncer.

[00298] A linhagem de células de carcinoma do cólon humano HCT116 de 5 x 10^6 células/0,1 ml (Matrigel: PBS = 6:4) foi injetada por via subcutânea no flanco direito de um camundongo Balb/c *nude*. Quando um tumor cresceu até 220 mm^3, 5 camundongos foram designados para cada grupo de modo que os tamanhos do tumor de todos os grupos fossem consistentes e um composto de teste foi oralmente administrado diariamente por 12 dias. O tamanho do tumor foi medido duas vezes por semana usando um compasso de calibre. O composto de teste foi aquele obtido no Exemplo 61 a 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg e 30 mg/kg. Um controle de veículo foi propileno glicol 20% (PG) e um controle positivo foi Xeloda a 100 mg/kg. O tamanho do tumor (volume) foi calculado a partir do comprimento do tumor medido em cada animal usando a Equação 1 seguinte.

[Equação 1]

Volume do tumor = (comprimento do eixo principal X comprimento do eixo menor^2)/2

[00299] A Tabela 5 abaixo e a Figura 2 mostram os tamanhos reais do tumor medidos ao longo do tempo e a inibição do crescimento tumoral, TGI (%), com base no tamanho do tumor para cada grupo, comparada com o grupo de controle de veículo.

Tabela 5

Grupo experimental		Tamanho do tumor (mm^3)	Inibição do crescimento do tumor (%)
1	Controle de veículo	1842,6 ± 302,4	0

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 172
Rub

2	Xeloda - 100 mpk	994,7 ± 405,5	46,0
3	Exemplo 61 - 1 mpk	1082,4 ± 994,6	41,3
4	Exemplo 61 - 3 mpk	773,7 ± 253,9	58,0
5	Exemplo 61 - 10 mpk	647,4 ± 462,1	64,9
6	Exemplo 61 - 30 mpk	403,4 ± 224,1	78,1

[00300] Como mostrado na Tabela 5 acima e na Figura 2, após o final da administração, Xeloda a 100 mg/kg usado como um controle positivo exibiu 46% de inibição do crescimento tumoral, comparado com o tamanho do tumor do controle de veículo. No entanto, o composto do Exemplo 61 a 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg e 30 mg/kg exibiu 41,3%, 58,0%, 64,9% e 78,1% de inibição do crescimento tumoral, respectivamente e, portanto, mostrou um efeito de inibição do crescimento tumoral superior comparado com Xeloda usado como um controle positivo.

[00301] Consequentemente, espera-se que os compostos de acordo com a presente invenção possam exibir um efeito anticâncer superior contra vários cânceres, incluindo câncer do cólon.

Exemplo experimental 5: Análise para inibição do crescimento tumoral por administração combinada em um modelo animal

[00302] O experimento seguinte foi realizado para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção exibem efeito anticâncer sinérgico por administração combinada em um modelo animal injetado com uma célula

Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 173
Rub 9

tumoral.

[00303] A linhagem de células de glioblastoma humano U-87MG de 5 x 10^6 células/0,1 ml de PBS foi injetada por via subcutânea no flanco direito de um camundongo Balb/c *nude*. Quando um tumor cresceu até 150 mm^3, 5 camundongos foram designados para cada grupo de modo que os tamanhos do tumor de todos os grupos fossem consistentes e um composto de teste foi oralmente administrado diariamente. O tamanho do tumor foi medido três vezes por semana usando um compasso de calibre. O composto de teste foi aquele obtido no Exemplo 61 a 15 mg/kg e 30 mg/kg. Temozolomida (TMZ) a 2,5 mg/kg como um controle positivo foi oralmente administrada diariamente pelos primeiros 5 dias. Além disso, a fim de analisar o efeito da administração combinada de TMZ e do composto do Exemplo 61, um teste de inibição do crescimento tumoral foi realizado com o grupo de TMZ a 2,5 mg/kg combinada com o composto do Exemplo 61 a 15 mg/kg e o grupo de TMZ a 2,5 mg/kg combinada com o composto do Exemplo 61 a 30 mg/kg. Para a administração combinada, TMZ foi oralmente administrada diariamente pelos primeiros 5 dias. Para a administração única, o composto do Exemplo 61 foi oralmente administrado diariamente por 30 dias. Para a administração combinada, o composto do Exemplo 61 foi administrado oralmente diariamente por 34 dias. Propileno glicol 20% (PG) foi usado como um controle de veículo. O tamanho do tumor (volume) foi calculado a partir do comprimento do tumor medido em cada animal usando a Equação 1 seguinte.

[Equação 1]

Volume do tumor = (comprimento do eixo principal X comprimento do eixo menor^2)/2

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional de Fls 174 Rub

[00304] A Tabela 6 abaixo e a Figura 3 mostram os tamanhos reais do tumor medidos ao longo do tempo e a inibição do crescimento tumoral, TGI (%), com base no tamanho do tumor para cada grupo, comparada com o grupo de controle de veículo.

Tabela 6

Grupo experimental		**Tamanho do tumor (mm3)**	**Inibição do crescimento tumoral (%)**
1	Controle de veículo	4211,7 ± 813,8	0,0
2	Temozolomida - 2,5 mpk	926,7 ± 604,4	78,0
3	Exemplo 61 - 15 mpk	3503,3 ± 674,9	16,8
4	Exemplo 61 - 30 mpk	2015,0 ± 1023	52,2
5	TMZ 2,5 mpk + Exemplo 61 - 10 mpk	62,3 ± 74,6	98,5
6	TMZ 2,5 mpk + Exemplo 61 - 30 mpk	5,0 ± 5,0	99,9

[00305] Como mostrado na Tabela 6 acima e na Figura 3, o composto do Exemplo 61 administrado isoladamente a 15 mg/kg e 30 mg/kg exibiu 16,8% e 52,2% de inibição do crescimento tumoral, respectivamente, comparado com o tamanho do tumor do controle de veículo administrado por 30 dias. Além disso, TMZ administrada isoladamente a 2,5 mg/kg pareceu diminuir o tumor, mas o tumor começou a crescer novamente após 23

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX / Nacional Fls 175 Rub 9

dias. O composto do Exemplo 61 administrado a 15 mg/kg em combinação com TMZ diminuiu o tumor, mas o tumor começou a crescer novamente após 32 dias. No entanto, o composto do Exemplo 61 administrado a 30 mg/kg em combinação com TMZ diminuiu o tumor e não houve crescimento tumoral até 34 dias. Dessa forma, está confirmado que o composto do Exemplo 61 possui um efeito anticâncer para inibir o crescimento tumoral de glioblastoma. Além disso, enquanto temozolomida (TMZ) é usada como uma medicação para o tratamento de glioblastoma, ela é administrada por apenas 5 dias em uma administração de ciclo de 28 dias, na medida em que sua eficácia é fraca e ela exibe efeitos colaterais graves em função de citotoxicidade. Está confirmado que o composto do Exemplo 61 combinado com TMZ possui um efeito inibidor do crescimento tumoral sinérgico e retarda a recorrência de células de câncer.

[00306] Consequentemente, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados em combinação com vários agentes anticâncer, incluindo um agente molecular direcionado, um agente citotóxico ou um agente hormonal, bem como em uma terapia única. Além disso, espera-se que o composto exibirá um efeito anticâncer superior no tratamento de tumor cerebral.

Exemplo experimental 6: Análise para permeação da barreira hematencefálica

[00307] O experimento seguinte foi realizado para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção penetram a barreira hematencefálica e migram para o cérebro.

[00308] Com o uso de machos de camundongos ICR com 9 semanas de idade, os compostos obtidos nos Exemplos acima

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 176 Rub

foram administrados oralmente uma vez em uma dose de 10 mg/kg ou 30 mg/kg e, após 1 hora e 4 horas, as concentrações dos compostos no sangue e no cérebro dos camundongos foram determinadas. Três camundongos ICR foram designados para cada grupo. Plasma foi separado do sangue obtido após sacrifício dos camundongos em cada tempo, o cérebro dos camundongos foi extraído, e o sangue foi lavado com PBS, seguido por pulverização do tecido cerebral. O sangue foi colocado em um tubo de ensaio contendo heparina para evitar coagulação, e depois foi centrifugado a 12.000 rpm a 4°C por 3 min para gerar um sobrenadante do qual o plasma foi coletado. O tecido cerebral foi pesado, e o cérebro foi pulverizado usando um homogeneizador de Dounce após adição de 3 vezes o volume de PBS que o peso do cérebro. Cada uma das amostras analíticas obtidas foi analisada quantitativamente usando cromatografia líquida-espectrômetro de massa em tandem (Tandem LC/MS/MS, séries API3000 & Agilent 1100). A permeabilidade cerebral de um composto é expressa como um valor obtido por divisão da concentração do composto no cérebro pela concentração do composto no plasma (proporção B/P) e, quando a proporção B/P é maior do que 1, isso significa que a concentração no cérebro é maior do que aquela no sangue.

A Tabela 7 abaixo mostra as proporções B/P para os compostos representativos obtidos nos Exemplos.

Tabela 7

	1 hora			4 horas		
	Concentração no cérebro	**Concentração no plasma**	**Proporção B/P**	**Concentração no cérebro**	**Concentração no plasma**	**Proporção B/P**

Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional da Fls 177 Rub

	(ng/g)	(ng/ml)		(ng/g)	(ng/ml)	
Exemplo 8 - 30 mg/kg	144,4	94,3	1,53	70,9	29,4	2,41
Exemplo 12 - 10 mg/kg	71,1	17,3	4,10	9,1	2,6	3,54
Exemplo 10 - 30 mg/kg	128,7	82,6	1,56	23,2	8,3	2,78
Exemplo 61 - 10 mg/kg	296,4	283,0	1,05	90,3	86,5	1,04
Exemplo 67 - 10 mg/kg	55,1	24,9	2,21	15,5	3,9	3,97
Exemplo 61 - 30 mg/kg	768,0	278,1	2,76	577,2	128,6	4,49
Exemplo 66 - 10 mg/kg	80,5	32,9	2,44	58,9	20,1	2,93
Exemplo 71 - 10 mg/kg	3124,0	1380,0	2,26	165,3	52,1	3,18

[00309] Como mostrado na Tabela 7, os compostos de acordo com a presente invenção exibem uma proporção B/P maior do que 1. Consequentemente, está confirmado que os compostos de acordo com a presente invenção podem penetrar no cérebro através da barreira hematencefálica (BBB) após administrados

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Fls 178 Rub 9

oralmente. Além disso, considerando que as concentrações do composto no cérebro diminuem após 4 horas, está confirmado que os compostos no cérebro não se acumulam, mas possuem depuração similar àquela no sangue.

[00310] Consequentemente, espera-se que os compostos de acordo com a presente invenção possam penetrar no cérebro através da BBB e, dessa forma, exibem efeito superior no tratamento de tumor cerebral e doenças cerebrais degenerativas como, por exemplo, doença de Alzheimer.

Exemplo experimental 7: Análise para inibição da fosforilação de Tau

[00311] Foram feitos experimentos *Western blot* da forma seguinte para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção podem inibir a fosforilação da proteína tau.

[00312] Células SH-SY5Y que expressam a proteína Tau foram cultivadas em DMEM contendo FBS 10%. 2,5 x 10^6 células foram colocadas em uma placa de 6 poços e incubadas em CO_2 5% e 37°C por 16 horas. Os compostos obtidos nos Exemplos acima diluídos serialmente 1/3 de 3 µM a 0,5 nM ou os compostos em uma concentração de 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003 µM foram tratados por 4 horas em DMEM contendo FBS 5%. Após 4 horas, a solução de cultura foi removida, lavada com PBS, e as células foram lisadas por adição de 100 µl de tampão de lise. O tampão de lise consistia em 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 150 mM de NaCl, 5 mM de EDT, 1 mM de EGTA, 50 mM de NaF, 1 mM de PMSF, 1 mM de Na_3VO_4, 2,5 mM de DTT, Triton X-100 1% e inibidor de Protease (Pierce). As células lisadas foram centrifugadas a 10.000 rpm e 4°C por 10 min e as proteínas no sobrenadante foram quantificadas. Vinte e cinco

Propriedade Industrial DIRAD/CGLID/GEDSEPEX Nacional da Fls 179 Rub

µg das proteínas foram submetidos à eletroforese em um gel de SDS-PAGE e transferidas para uma membrana de PVDF (Amersharm). A membrana de PVDF foi imersa em T-PBS contendo leite desnatado 10% e agitada por 1 hora em temperatura ambiente. O anticorpo primário, Fosf-Tau[pSer202] (Abcam), diluído 1:1.500 em solução de T-PBS contendo leite desnatado 5%, foi reagido com a membrana em temperatura ambiente por 2 horas. A membrana foi lavada com T-PBS. O anticorpo secundário, Anti-IgG de coelho HRP, diluído 1:5.000, foi adicionado à membrana, regido em temperatura ambiente por 1 hora, e lavado. Os resultados obtidos por exposição da membrana à solução de ECL (Amersharm) são mostrados na Tabela 8 abaixo e Figura 4.

Tabela 8

	Fosforilação (%)					
Concentração	0,012 µM	0,037 µM	0,11 µM	0,33 µM	1 µM	3 µM
Exemplo 1	88	92	51	28	30	25
Exemplo 10	101	84	60	39	11	13
Concentração	0,0005 µM	0,0014 µM	0,0041 µM	0,012 µM	0,037 µM	0,11 µM
Exemplo 8	40	43	23	0	0	0
Concentração	0,003 µM	0,01 µM	0,03 µM	0,1 µM	0,3 µM	
Exemplo 34	103	27	13	21	21	
Exemplo 71	110	101	35	26	ND	

[00313] Como mostrado na Tabela 8 e Figura 4, os compostos de acordo com a presente invenção exibiram um efeito inibidor superior sobre a fosforilação da proteína tau.

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 180
Rub

[00314] Consequentemente, espera-se que os compostos de acordo com a presente invenção possam inibir a geração de NFT em consequência da hiperfosforilação da proteína tau e, dessa forma, serão eficazes na prevenção e tratamento de doença de Alzheimer causada por NFT.

Exemplo experimental 8: Análise para inibição da fosforilação de APP e geração de Aβ

[00315] O experimento seguinte foi realizado para confirmar se os compostos de acordo com a presente invenção inibem a fosforilação de APP (proteína precursora amilóide) para evitar a geração de Aβ (amilóide β proteína).

[00316] O gene de APP foi inserido em células B103 de modo que APP pudesse ser expressa estavelmente, e as células B103/APP resultantes foram usadas para confirmar a inibição da fosforilação de APP e a geração de Aβ.

[00317] Para confirmar o efeito de inibição da fosforilação de APP pelos compostos obtidos nos Exemplos acima, 8 x 10^5 células B103/APP foram cultivadas em uma placa de 6 poços por 16 horas em DMEM contendo 500 µg/ml de G418 e FBS 5%. Os compostos foram diluídos serialmente 1/3 de 3 µM a 0,5 nM ou os compostos em uma concentração de 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 µM foram tratados por 4 horas em DMEM contendo FBS 5%. Após 4 horas, a solução de cultura foi removida, lavada com PBS, e as células foram lisadas por adição de 100 µl de tampão de lise. Vinte e cinco µg de proteínas foram submetidos à eletroforese em um gel de SDS-PAGE e transferidos para uma membrana de PVDF e o experimento de *Western blotting* foi realizado da mesma forma que no Exemplo experimental 7. O anticorpo primário foi Fosfo-APP[pThr668] (tecnologia de sinalização celular) diluído

Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGE/SEPEX Fls 181 Rub

1:1.000, e o anticorpo secundário foi anti-IgG de coelho HRP diluído 1:5.000. Os resultados obtidos por exposição da membrana à solução de ECL são mostrados na Figura 5.

[00318] Além disso, para confirmar se a geração de Aβ é reduzida em função da inibição da fosforilação de APP, 5 x 10^5 células B103/APP foram cultivadas em uma placa de 6 poços por 16 horas. A seguir, os compostos obtidos nos Exemplos acima foram adicionados a 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 12,5 nM a um meio contendo 500 µg/ml de G418 e 0,5% FBS e incubados por 72 horas. Após 72 horas, a quantidade de Aβ foi quantificada usando o meio por um kit ELISA de Aβ42 Humana (Invitrogen). Os resultados são mostrados na Tabela 9 abaixo e Figura 6.

Tabela 9

	Inibição da geração de Aβ (%)					
Concentração	0	12,5 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM
Exemplo 66	0	36,6	46,6	75,9	100,0	100,0
Exemplo 71	0,0	37,6	36,2	46,7	76,8	100,0

[00319] Como mostrado na Tabela 9 e nas Figs. 5 e 6, foi confirmado que a fosforilação do resíduo Treonina 668 de APP foi efetivamente inibida pelos compostos de acordo com a presente invenção e, consequentemente, a geração de Aβ foi inibida. O composto de acordo com a presente invenção evitará a formação de placas amilóides por inibição da fosforilação do resíduo Treonina 668 de APP e, consequentemente, pela inibição da geração de Aβ.

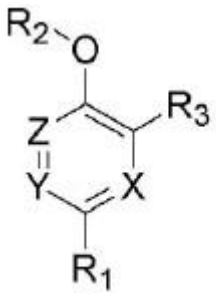
[00320] Portanto, espera-se que os compostos de acordo com a presente invenção tenham eficácia superior na prevenção e tratamento de doença de Alzheimer por inibição simultânea da formação de placas amilóides e da geração de NFT, que são

Nacional da propriedade industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 182
Rub

as causas da doença de Alzheimer.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** por ter a fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável deste:



(I)

em que,

X é nitrogênio, Y e Z são carbonos;

R_1 é fenil, piridina ou pirimidina substituída ou não substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidróxi, amino e halogênio;

R_2 é hidrogênio; e

R_3 é pirimidina substituída ou não substituída com um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil, tetrahidropiranil, piperidinil substituído ou não substituído com C_1-C_6 alquil, morfolino, piperazinil substituído ou não substituído com C_1-C_6 alquil, amino, C_1-C_6 alquilamino e halogênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou sal farmaceuticamente aceitável deste **caracterizado** por ser selecionado do grupo que consiste nos seguintes compostos:

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

2’-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2’-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,3’-bipiridin]-5-ol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-hidroxifenil)piridin-3-ol;

6-(2-aminopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

6-(4-amino-2-fluorfenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

6-(3-aminofenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxifenil) piridin-3-ol;

6-(3-amino-2-fluorfenil)-2-(2-aminopirimidin-4-il) piridin-3-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-flúor-4-hidroxifenil) piridin-3-ol;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2,3-diflúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2’-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4’-bipiridin]-3’,5-diol;

2’-amino-6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(4-hidroxifenil) piridin-3-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(2,3-diflúor-4-hidroxifenil)piridin-3-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxi fenil)piridin-3-ol;

2-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-6-(3-aminofenil) piridin-3-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il) pirimidin-3-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-propilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

6-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-etilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-propilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5-isopropilpirimidin-5-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-3’-flúor-6-(2-(metilamino)-6-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2’-amino-6-(2-amino-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol 3-cloridrato;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol oxalato;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol malonato;

2,6-bis(2-aminopirimidin-4-il)piridin-3-ol sulfato;

2’-amino-4-(2-aminopirimidin-4-il)-[2,4’-bipiridin]-5-ol oxalato;

2’-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol acetato;

2’-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol oxalato;

2’-amino-6-(2-aminopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 2-malonato;

2-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(2-flúor-4-hidroxifenil) piridin-3-ol 2-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol acetato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)

pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 5-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol acetato;

2’-amino-6-(2-amino-(6-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 2-acetato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol oxalato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol malonato;

2’-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-isopropilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 2-acetato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol acetato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)

pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-metilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-3-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-propilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-4-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-metilpiperidin-3-il) pirimidin-3-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-metil-6-(1-propilpiperidin-3-il) pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-3-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-etilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-propilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-isopropilpirimidin-5-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 3-cloridrato;

2’-amino-6-(2-amino-5-etil-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)pirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato; e

2’-amino-6-(2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-propilpirimidin-4-il)-3’-flúor-[2,4’-bipiridin]-5-ol 4-cloridrato.

3. Composição farmacêutica para a inibição de uma quinase ciclina-dependente (CDK) **caracterizada** por compreender o composto, conforme definido na reivindicação 1 ou 2, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, junto com um carreador farmaceuticamente aceitável.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** por ser usada para o tratamento ou prevenção de câncer.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** por ser usada para o tratamento ou prevenção de leucemia linfoblástica aguda

(ALL), leucemia linfoblástica crônica (CLL), leucemia mielóide aguda (AML), leucemia mielóide crônica (CML), mieloma múltiplo (MM), linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer de pulmão de pequena célula, câncer gástrico, câncer do pâncreas, glioma, câncer do cólon, câncer da mama, câncer de célula escamosa da cabeça e pescoço, câncer hepático, melanoma, câncer uterino, câncer da próstata, câncer ovariano, câncer da tireóide, câncer do trato biliar, câncer da vesícula biliar, câncer da bexiga, câncer renal ou câncer esofágico.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** por ser usada para o tratamento ou prevenção de uma doença cerebral degenerativa.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato da doença cerebral degenerativa ser doença de Alzheimer, coréia de Huntington ou doença de Parkinson.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato do composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável deste ser administrado em combinação com um ou mais agentes anticâncer selecionados do grupo que consiste em capecitabina, 5-fluoruracil, tioguanina, clorambucil, oxaliplatina, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, docetaxel, irinotecan, doxorrubicina, vinorelbina, gemcitabina, pemetrexed, etoposida, vincristina, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, fulvestrant, temozolomida, carmustina, lomustina, epirrubicina, eribulina, toremifeno, goserelina, megestrol,

vimblastina, bendamustina, tiotepa, bleomicina, topotecan, leucovorin, trifluridina, tipiracil, mitomicina C, aldesleucina, temsirolimus, everolimus, mitoxantrona, mecloretamina, metotrexato, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, aflibercept, pertuzumab, ramucirumab, panitumumab, nivolumab, necitumumab, pembrolizumab, obinutuzumab, ofatumumab, erlotinib, gefitinib, sorafenib, lapatinib, palbociclib, regorafenib, imatinib, sunitinib, axitinib, pazopanib, lapatinib, ceritinib, crizotinib, osimertinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, hidroxiuréia, e procarbazina.

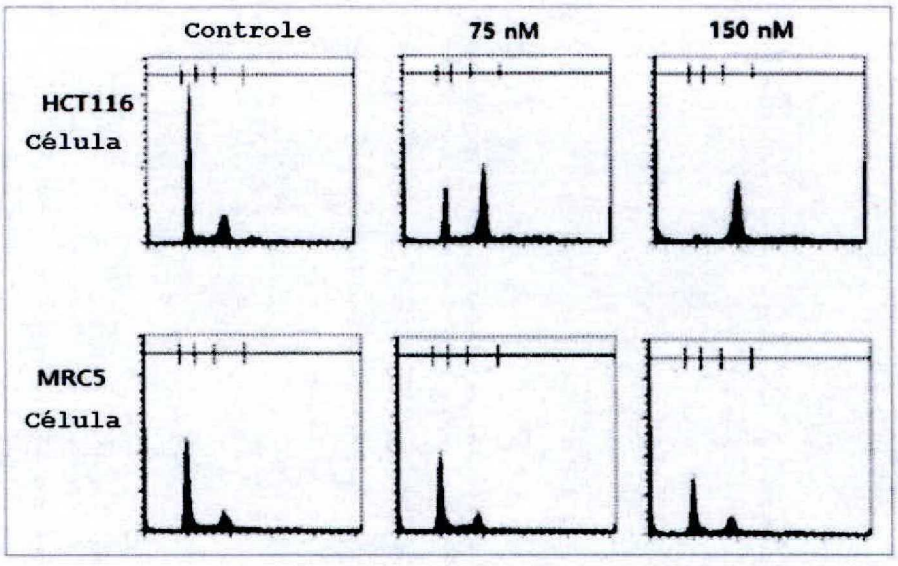
9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato do composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável deste ser administrado em combinação com um ou mais fármacos para o tratamento de uma doença cerebral degenerativa selecionados do grupo que consiste em levodopa, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, rotigotina, triexifenidil, benzotropina, prociclidina, entacapona, selegilina, rasagilina, amantadina, tetrabenazina, donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato do composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável deste ser administrado em combinação com temozolomida.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Fls 196
Rub 9
DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX

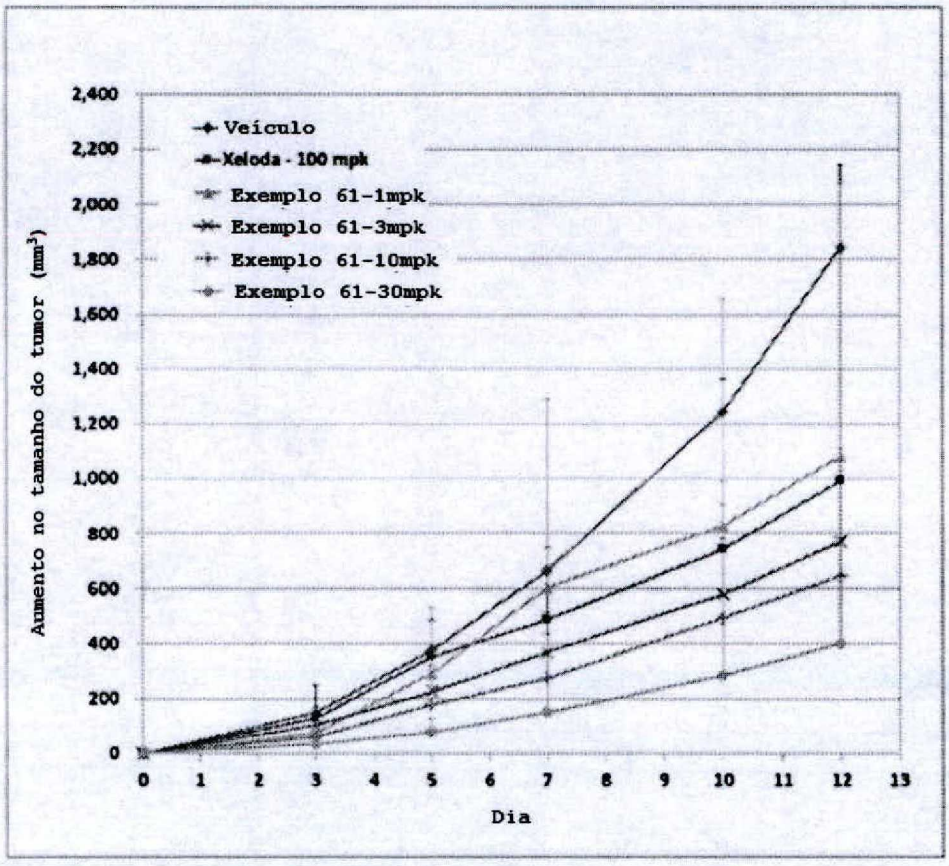
[Figura]

【Fig. 1】



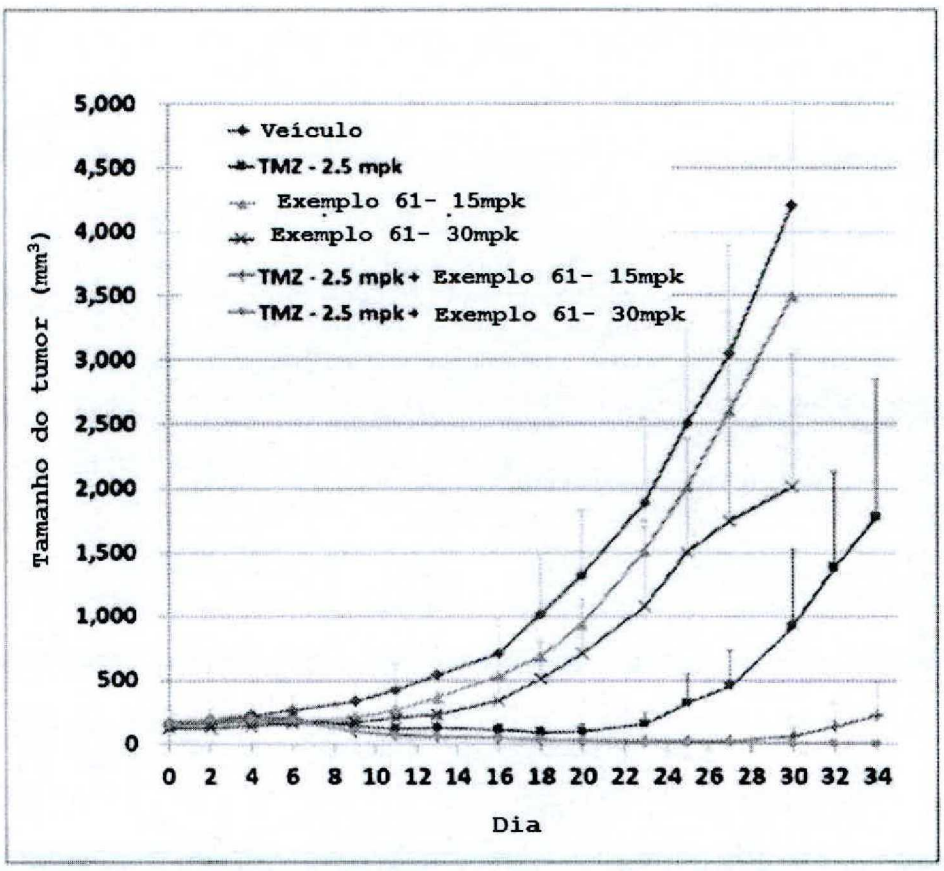
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Fls 197
Rub
DIRAUT/CGLIC/DIGED/SEPEX

【Fig. 2】



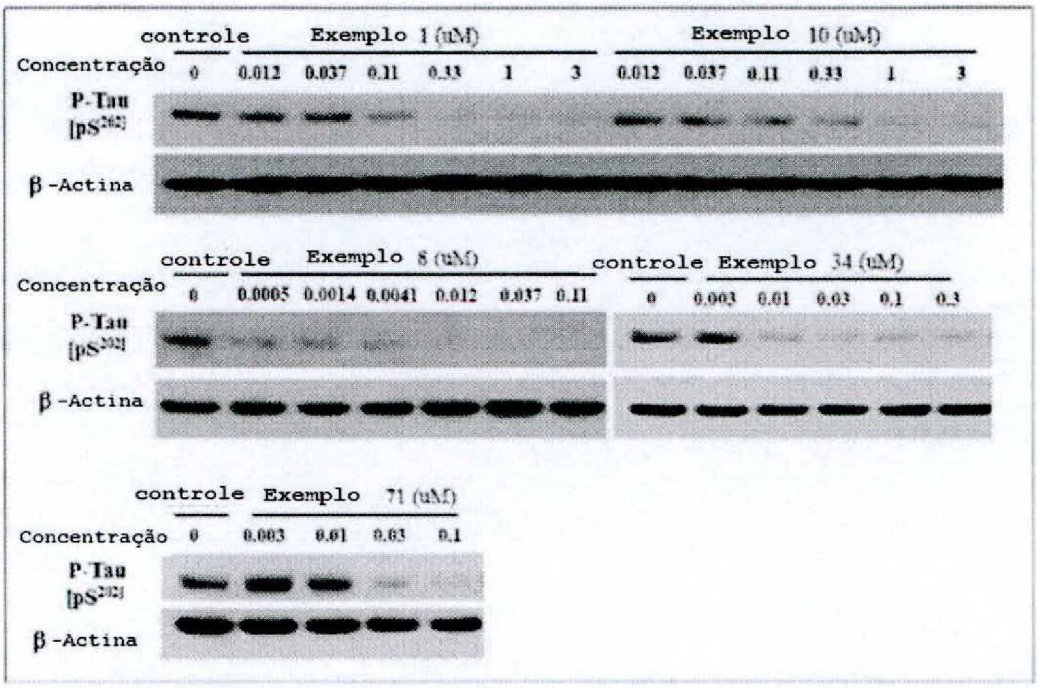
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Fls 198
Rub 8

【Fig. 3】



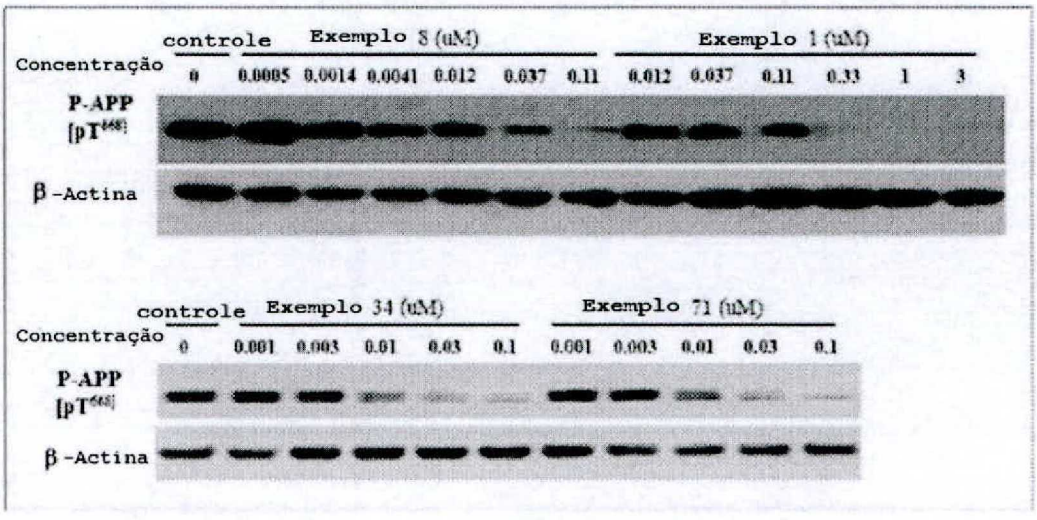
Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX Nacional
Fls 199
Rub 9

【Fig. 4】



Instituto Nacional da Propriedade Industrial / DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 200
Rub 0

【Fig. 5】



Instituto Nacional da Propriedade Industrial DIRAD/CGLI/DIGED/SEPEX
Fls 201
Rub

【Fig. 6】