República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021012834-4 A2

(22) Data do Depósito: 17/04/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 28/09/2021

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS GRAM-NEGATIVAS

(51) Int. Cl.: A61K 31/519; A61K 31/52; A61P 31/04; A61P 31/02; C07D 473/24; (...).

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2019 EP 19170003.8; 26/07/2019 EP 19188639.9.

(71) Depositante(es): UNIVERSITÉ DE LIÈGE.

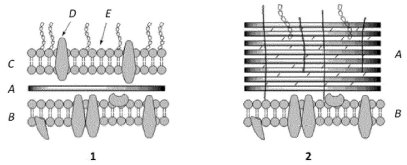
(72) Inventor(es): PATRIZIO LANCELLOTTI; CÉCILE OURY; BERNARD PIROTTE; LUCIA MUSUMECI; NICOLAS JACQUES; ERIC GOFFIN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2020060819 de 17/04/2020

(87) Publicação PCT: WO 2020/212553 de 22/10/2020

(85) Data da Fase Nacional: 28/06/2021

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS GRAM-NEGATIVAS. A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina juntamente com um agente de penetração na membrana, opcionalmente com um isótopo detectável e composição farmacêutica para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana Gram-negativa em um mamífero hospedeiro que precisa de tal tratamento ou prevenção e uso como inibidores da formação de biofilme Gram-negativo sobre uma superfície de biomaterial ou dispositivo médico, particularmente de dispositivo cardiovascular, tal como válvula cardíaca protética ou marca-passos. Novos derivados de pirimidina juntamente com um agente de penetração na membrana para uso como radiomarcador no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana Gram-negativa em um mamífero hospedeiro.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS GRAM-NEGATIVAS".**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina, para uso na prevenção e tratamento de infecção bacteriana Gram-negativa e seu uso na inibição da formação de biofilme.

[002] A presente invenção fornece derivados de pirimidina opcionalmente com um isótopo detectável para uso como radiomarcador no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana Gram-negativa.

INTRODUÇÃO

[003] As infecções causadas por bactérias Gram-negativas, bactérias resistentes a antibióticos e bactérias Gram-negativas multirresistentes aumentaram dramaticamente em todo o mundo.

[004] A resistência aos antibióticos é um problema de saúde pública em relação às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, mas o problema é mais sério para as bactérias Gram-negativas, uma vez que os medicamentos ativos contra bactérias Gram-negativas multirresistentes (MDR) estão dramaticamente faltando. Isto se deve, em parte, ao fato de que a membrana externa das bactérias Gram-negativas fornece uma camada extra de proteção sem comprometer a troca necessária de moléculas para sustentar a vida das bactérias. Conforme ilustrado por Jianguo Li *et al*. (2017, *Frontiers in Neuroscience*, 11, 73), as bactérias Gram-negativas diferem das bactérias Gram-positivas em relação à estrutura de sua parede celular. Na verdade, conforme ilustrado na Figura 1 do mesmo (reproduzida no presente documento como Figura 1), enquanto que as bactérias Gram-positivas (2) têm um envelope constituído por uma membrana

citoplasmática ou interna e uma camada de peptidoglicano, as bactérias Gram-negativas (1) têm um envelope que consiste de 3 camadas principais. O envelope Gram-negativo (1) compreende uma membrana externa (C) que contém lipopolissacarídeos (LPS), uma parede celular de peptidoglicano (A) com cadeias peptídicas, geralmente reticuladas, e uma membrana citoplasmática ou interna (B), também denominada de proteína da membrana integral. A estrutura da membrana externa (C) compreende poros (D) denominados porinas que permitem a difusão de pequenas moléculas hidrofílicas através da membrana (C).

[005] A membrana externa (C) das bactérias Gram-negativas (1) serve como barreira de permeabilidade aos compostos de toxina, os quais incluem antibióticos e moléculas imunes inatas do hospedeiro. Além disso, ela resulta em uma diferença de penetração e retenção de agentes químicos, tais como antibióticos. Por exemplo, as bactérias Gram-negativas são naturalmente insensíveis à vancomicina, uma vez que este antibiótico não é capaz de penetrar na membrana externa (C). *Klebsiella pneumoniae* exibe uma insensibilidade inata à ampicilina e *Pseudomonas aeruginosa* é naturalmente insensível às sulfonamidas, tetraciclina, cloranfenicol e trimetoprima. Além da resistência inata, as bactérias Gram-negativas também podem se tornar resistentes aos antibióticos por meio de mutações genômicas.

[006] De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as bactérias mais críticas para as quais novos antibióticos são urgentemente necessários são as bactérias Gram-negativas, ou seja, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenema, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenema e *Enterobacteriaceae* resistentes à cefalosporina de 3ª geração (*Klebsiella pneumonia, Escherichia coli, Enterobacter spp., Serratia spp., Proteus spp., Providentia spp.* e *Morganella spp.*).

[007] Os isolados clínicos em que apenas dois ou menos

antibióticos não relacionados são ativos contra a bactéria são comumente denominados como bactérias multirresistentes (MDR). Vários isolados multirresistentes foram observados em hospitais. Eles incluem *Acinetobacter baumannii* suscetível a dois ou menos de meropenema ou imipenema, cefalosporinas de terceira geração, piperacilina/tazobactama, (tigeciclina), aminoglicosídeos, quinolonas, trimetoprim, colistina; *Klebsiella spp*., *Enterobacter spp., Serratia spp*. e *Citrobacter spp*. que são suscetíveis a dois ou menos de carbapenema, cefalosporinas de terceira geração, incluindo inibidores de β-lactamase, piperacilina/tazobactama, temocilina, tigeciclina, aminoglicosídeos, quinolonas, trimetoprima ou colistina; *Proteus spp., Morganella spp*. e *Providencia spp*. que são resistentes à cefalosporina de terceira geração, piperacilina/tazobactama e aminoglicosídeos e suscetíveis apenas a carbapenemas e novas combinações BL/BLI (ceftolozano/tazobactama ou ceftazidima/avibactama). Estas *Proteeae* são inerentemente resistentes à tigeciclina e colistina.

[008] Portanto, há uma necessidade urgente na técnica de uma nova terapia contra bactérias Gram-negativas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

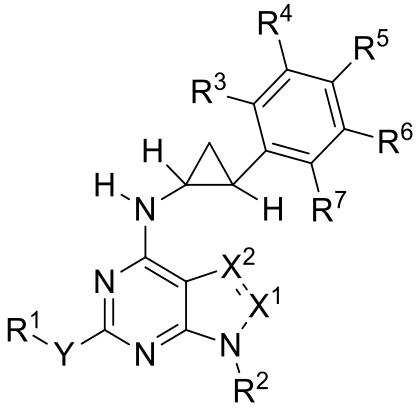
[009] Surpreendentemente, descobrimos derivados de pirimidina que possuem atividade antibacteriana contra bactérias Gram-negativas quando administrados juntamente com um agente de penetração na membrana e podem ser usados no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana em um mamífero hospedeiro e no tratamento e/ou prevenção de contaminação bacteriana e incrustação.

[0010] Os derivados de pirimidinas, opcionalmente com um isótopo detectável, também podem ser usados como radiomarcador no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana.

[0011] Descobriu-se também que tais derivados de pirimidina podem ser usados em um método para controlar o crescimento

bacteriano na formação de biofilme em estágio inicial, tal como as etapas 1 ou 2, ou matar bactérias em todas as etapas da formação de biofilme, incluindo a última etapa 3, em que o biofilme atingiu seu estágio de maturação de formação da matriz e as bactérias iniciam o desprendimento da superfície com uma consequente disseminação das bactérias para outros locais. Em modalidades preferidas deste uso, os derivados de pirimidina da invenção são usados em combinação com um agente de penetração na membrana.

[0012] Em um aspecto, a invenção fornece derivados de pirimidina representados pela fórmula (I):



(I)

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos;

para uso em conjunto com um agente de penetração na membrana em um tratamento ou prevenção de infecção bacteriana Gram-negativa em um mamífero hospedeiro que precisa de tal tratamento ou prevenção,

em que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, com a exceção de que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

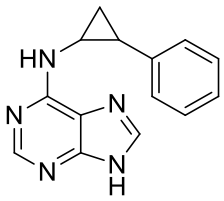
Y é -O- ou -S-;

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6}

alquinila, C_{3-6} cicloalquila, arila, aril-C_{1-6} alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio, e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, - C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 ou -$SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 ou –$SO_2N(R^8)_2$.

[0013] Em modalidade particulares, R^3 e R^7 são hidrogênio e R^4 e R^5 são independentemente um halogênio. Em modalidade particulares, X^1 é CH ou CR^8 e X^2 é N. Em modalidade particulares, o derivado de pirimidina compreende um esqueleto de *N*-(2-fenilciclopropil)-9*H*-purin-6-amina representado pela fórmula (V):



(V).

[0014] Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é selecionado a partir de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (4c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (5c);

9-ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-

purin-6-amina (6c);
9-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (7c);
9-(*sec*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (8c);
9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (9c);
9-ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (10c);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (11c);
9-ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (12c);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (13c);
9-ciclo-hexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (14c);
9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);
2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (16c);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (18c);
(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-

amina (21c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propóxi-9*H*-purin-6-amina (23t.HCl);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (26c);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilados ou profármacos dos mesmos.

[0015] Em modalidades particulares, os derivados de pirimidina são selecionados a partir de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilados ou profármacos dos mesmos.

[0016] Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

ou um isômero, uma mistura racêmica do mesmo, um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, um sal de metal farmaceuticamente aceitável ou um sal de amônio alquilado ou profármaco do mesmo.

[0017] Em modalidades particulares, os derivados de pirimidina são selecionados a partir de*:*

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c); ou

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d).

[0018] Em modalidades particulares, X^1 é N e X^2 é CH ou CR^8. Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é selecionado a partir de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);
Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (29x.HCl);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k);
Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (31x.HCl);
Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (32x.HCl);
Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);
Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (34k.HCl);
ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

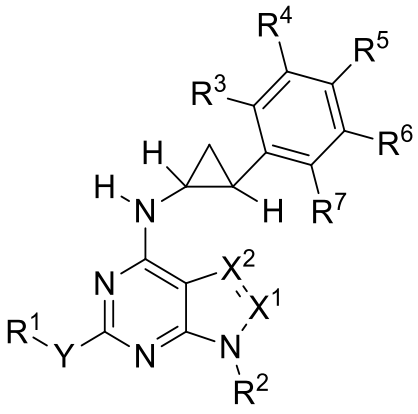
[0019] Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é selecionado a partir de:
N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);
N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina(30k);
Cloridrato de *N*-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);
Cloridrato de *N*-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);
ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0020] Em modalidades particulares, X^1 e X^2 são CH ou CR^8.

[0021] Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é: Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (35p.HCl);
ou um isômero, mistura racêmica do mesmo, sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, sal de metal farmaceuticamente aceitável ou sal de amônio alquilado ou profármaco do mesmo.

[0022] Em modalidades particulares, R^3 e R^7 são H e R^4, R^5 é um flúor.

[0023] A invenção refere-se ainda ao uso do derivado de pirimidina representado pela fórmula (I)



(I)

em que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, com a exceção de que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

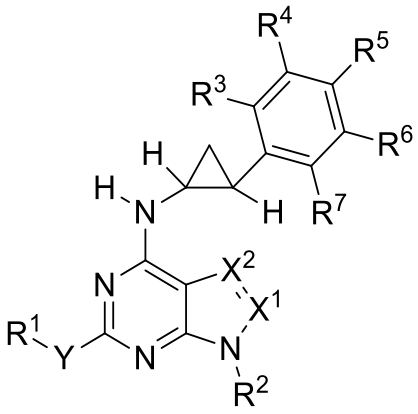
Y é -O- ou -S-;

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, arila, aril-C_{1-6} alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio, e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, - C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -

SO_2NH_2, $-SO_2NHR^8$ ou $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ ou $–SO_2N(R^8)_2$, juntamente com um agente de penetração da membrana *ex vivo* como inibidor do crescimento de bactérias Gram-negativas na formação de biofilme sobre a superfície de um dispositivo médico.

[0024] A invenção refere-se ainda a um método para matar ou prevenir o crescimento de bactérias Gram-negativas na formação de biofilme que compreende aplicar, sobre a superfície de um dispositivo médico, uma quantidade eficaz de derivados de



(I)

em que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, com a exceção de que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

Y é -O- ou -S-;

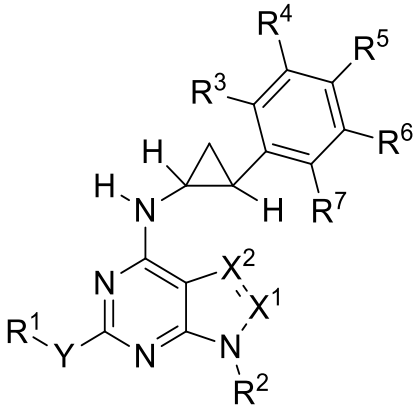
R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, arila, aril-C_{1-6} alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio, e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, - C_{1-6} alcóxi, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, -

SO_2NH_2, $-SO_2NHR^8$ ou $-SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ ou $–SO_2N(R^8)_2$, em que o dito método não é um método de tratamento do corpo humano ou animal.

[0025] Em modalidades particulares, o dispositivo médico é um dispositivo cardiovascular.

[0026] A invenção refere-se ainda ao derivado de pirimidina representado pela fórmula (I):



(I)

em que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, com a exceção de que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

Y é -O- ou -S-;

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, arila, aril-C_{1-6} alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio, e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, - C_{1-6} alcóxi, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ ou $-SO_2N(R^8)_2$;

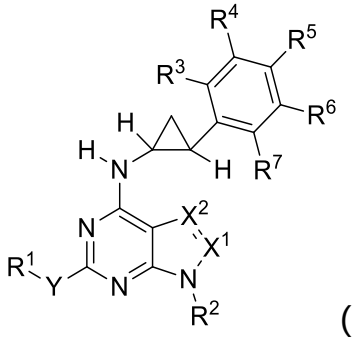
R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$ ou $–SO_2N(R^8)_2$, que compreende um marcador para uso juntamente com um agente de penetração na membrana no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana Gram-negativa.

[0027] Em modalidades particulares das composições, usos e métodos descritos no presente documento, o agente de penetração na membrana é o nonapeptídeo de polimixina B.

[0028] A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas que compreendem um derivado de pirimidina de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas do mesmo, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, conforme fornecido no presente documento, para uso na prevenção ou tratamento de infecções bacterianas Gram-negativas. Em modalidades particulares, a composição farmacêutica compreende ainda um agente de penetração na membrana.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0029] Em um primeiro aspecto, a invenção fornece novos derivados de pirimidina representados pela fórmula (I):



(I)

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos; para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana Gram-

negativa em um mamífero hospedeiro que precisa de tal tratamento ou prevenção;

em que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, com a exceção de que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

Y é -O- ou -S-;

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, arila, aril-C_{1-6} alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio, e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, - C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 ou -$SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8 ou –$SO_2N(R^8)_2$.

[0030] Em modalidades particulares, o dito uso é juntamente com um agente de penetração na membrana.

[0031] Dentro de seu escopo, a invenção inclui todos os isômeros ópticos de derivados de pirimidina de fórmula (I), alguns dos quais são opticamente ativos, e também misturas dos mesmos, incluindo misturas racêmicas dos mesmos, mas também suas formas polimórficas.

[0032] A expressão "C_{1-6} alquila", conforme usado no presente documento, individualmente ou em combinação, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturada linear ou ramificada que tem 1 a 6 átomos de carbono tal como, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, n-hexila, 4-metilpentila, neopentila, n-hexila, 1,2-

dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila e assim por diante.

[0033] A expressão "C_{2-6}-alquenila", conforme usado no presente documento, individualmente ou em combinação, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto insaturada linear ou ramificada que tem 2 a 6 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono tal como, por exemplo, vinila, alila , 1-butenila, 2-butenila, isobutenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-metil-1-butenila, 1-metil-2-butenila, 2,3-dimetil-2-butenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila e assim por diante.

[0034] A expressão "C_{2-6}-alquinila", conforme usado no presente documento, individualmente ou em combinação, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto insaturada linear ou ramificada que tem 2 a 6 átomos de carbono com pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono tal como, por exemplo, acetilenila, propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-metil-1-butinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexenila e assim por diante.

[0035] A expressão "C_{3-6} cicloalquila" conforme usado no presente documento, individualmente ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarboneto cíclico saturado que tem 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[0036] A expressão "arila" conforme usado no presente documento, individualmente ou em combinação, refere-se a um anel aromático monocíclico ou policíclico que tem 6 a 20 átomos de carbono, tal como fenila, antracenila, naftila e assim por diante.

[0037] A expressão "C_{1-6} alcóxi", conforme usado no presente documento, individualmente ou em combinação, refere-se a um substituinte monovalente linear ou ramificado que compreende um grupo C_{1-6} alquila ligado através de um oxigênio do éter que tem sua ligação de valência livre a partir do oxigênio do éter e que tem 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, pentóxi.

[0038] A expressão "-CN", conforme usado no presente documento, refere-se a uma ligação tripla de carbono-nitrogênio.

[0039] A expressão halogênio, conforme usado no presente documento, refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0040] Sais aceitáveis incluem sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou, opcionalmente, os sais de amônio alquilado, tais como de ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfórico, sulfúrico, trifluoracético, tricloroacético, oxálico, maleico, pirúvico, malônico, succínico, cítrico, tartárico, fumárico, mandélico, benzoico, cinâmico, metanossulfônico, etanossulfônico, pícrico e assim por diante, e incluem ácidos relacionados aos sais farmaceuticamente aceitáveis listados em *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) e incorporado ao presente documento a título de referência, ou lítio, sódio, potássio, magnésio e assim por diante.

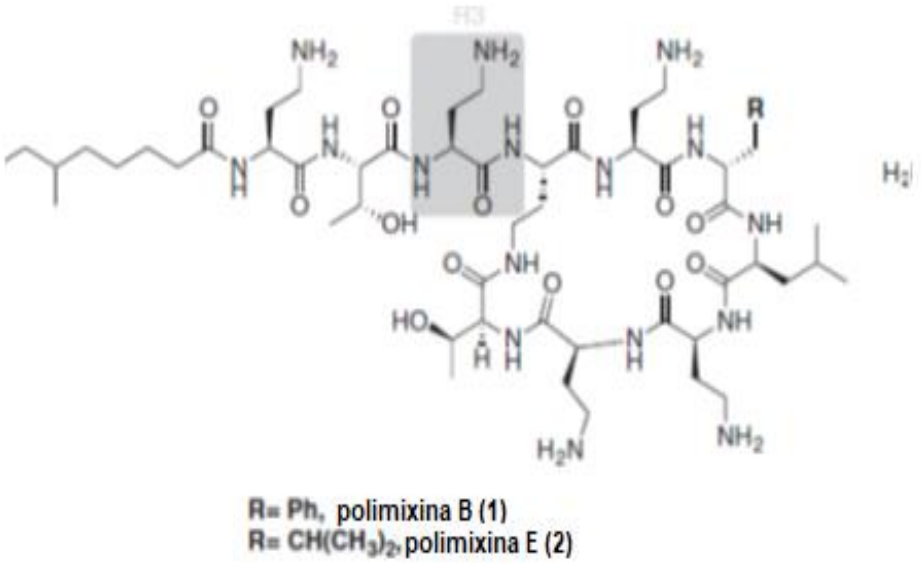
[0041] O termo profármaco foi definido em *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (5ª edição 1995) como compostos que sofrem biotransformação antes de exibir seus efeitos farmacológicos. A expressão profármaco, conforme usado no presente documento refere-se, portanto, a um análogo ou um derivado de um composto de fórmula geral (I) que compreende porções bio-hidrolisáveis, tais como funções éster bio-hidrolisáveis, funções carbamato bio-hidrolisáveis, ureidos bio-hidrolisáveis e assim por diante obtidos sob condições biológicas. Os profármacos podem ser preparados usando métodos bem conhecidos, tais como aqueles descritos na química medicinal de *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (1995)172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff).

[0042] O termo "agente de penetração na membrana", conforme usado no presente documento, refere-se a uma molécula capaz de penetrar através da membrana externa de uma bactéria Gram-negativa.

Ela é, por exemplo, uma pequena molécula hidrofílica, tal como uma β-lactama, que usa os poros formados pelas porinas para ter acesso dentro da bactéria ou uma molécula hidrofóbica que se difunde através da camada externa da membrana.

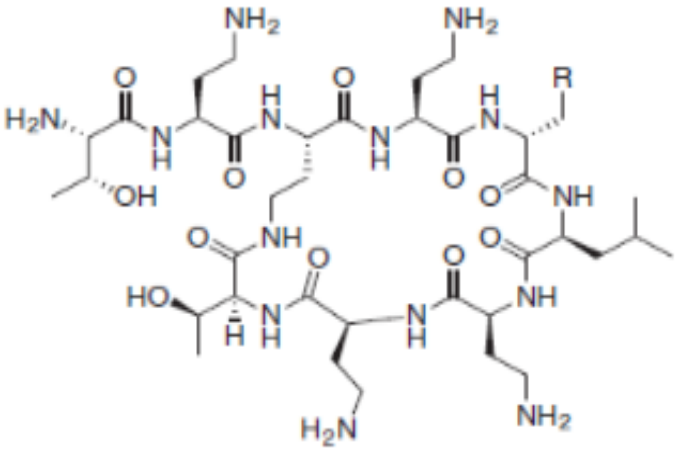
[0043] Agentes de penetração na membrana preferidos incluem, porém sem limitações, polimixina, derivados de polimixina, aminoglicosídeos, macrolídeos dibásicos, oligo-acil-lisilas (OAKs) ou peptídeos catiônicos tais como, por exemplo, lipopeptídeos catiônicos ultracurtos dilipídicos.

[0044] As polimixinas são, por exemplo, Polimixina B (PMB) e Polimixina E (também denominada colistina). As polimixinas são lipodecapeptídeos cíclicos e têm cinco grupos amino livres (resíduos de ácido diaminobutírico) e uma cadeia lateral de C_8-C_9 ácido graxo, conforme ilustrado na fórmula (VII). As polimixinas são, portanto, catiônicas e lipofílicas.



(VI)

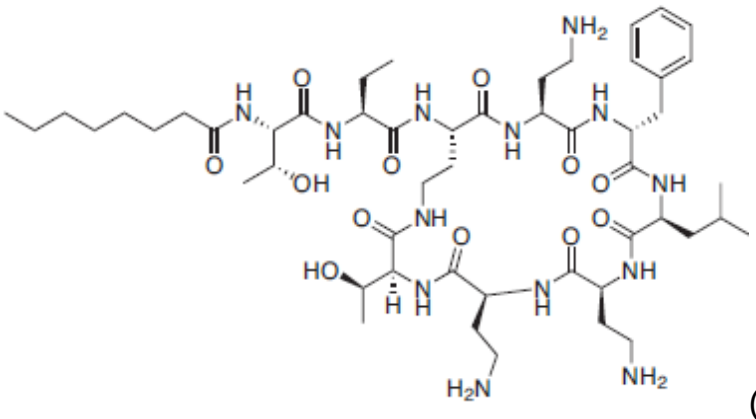
[0045] Derivados de polimixina são, por exemplo, nonapeptídeo de polimixina B (PMBN), em que a cauda de acila graxa e o resíduo de diaminobutirila (Dab) N-terminal da polimixina B estão ausentes, conforme ilustrado na fórmula (VII):



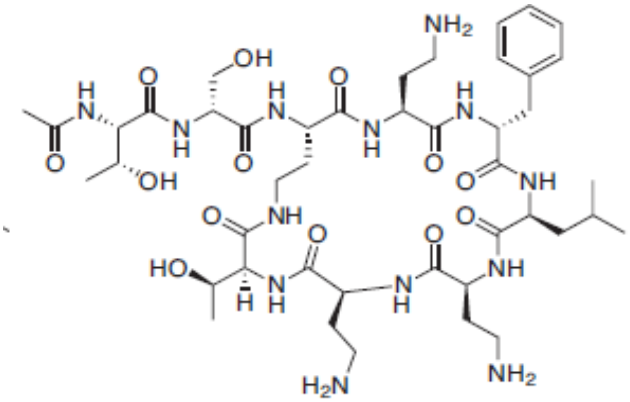
nonapeptídeo (3) de polimixina B

(VII);

ou derivados de polimixina B em que um resíduo DAB (resíduo de diaminobutirila) da cadeia linear de polimixina foi substituído por um ácido aminobutírico ou serina, conforme ilustrado na fórmula (VIII) e fórmula (IX), respectivamente:



(VIII)



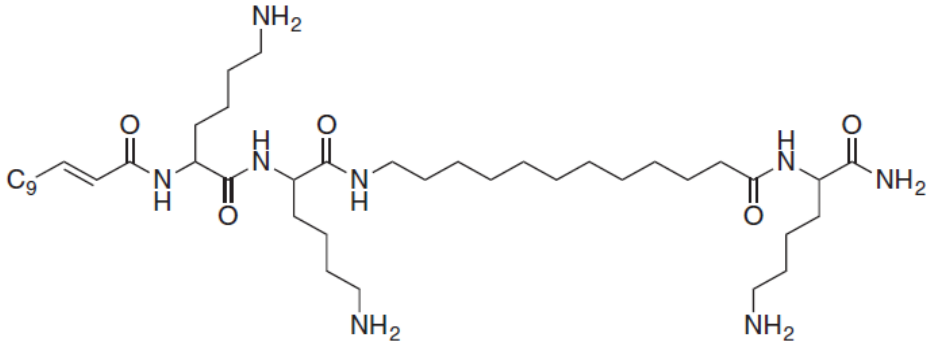
(IX)

[0046] Derivados de polimixina que correspondem à fórmula (VIII) e (IX) também são, respectivamente, denominados de SPR7061 e SPR741 na técnica.

[0047] Aminoglicosídeos são glicosídeos modificados com amino. Os aminoglicosídeos têm entre 2 e 5 glicosídeos substituídos por um grupo amino. Aminoglicosídeos são, por exemplo, estreptomicina, canamicina, tobramicina, gentamicina e assim por diante.

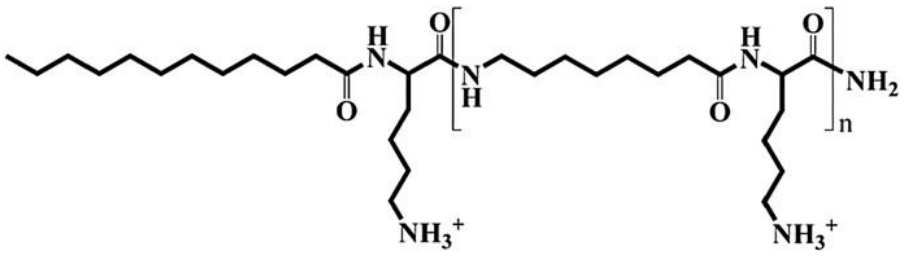
[0048] Macrolídeos dibásicos são, por exemplo, azitromicina, diritromicina e assim por diante.

[0049] Oligo-acil-lisilas (OAKs) são peptídeos com cadeias acila alternadas com aminoácidos catiônicos, tais como lisina, histidina e arginina; conforme ilustrado na fórmula (X).



OAK $C_{12(\omega 7)}$ X (7) (X)

[0050] Uma oligo-acil-lisila preferida é $C_{12}K\text{-}7\alpha_8$, em que α representa amino-octanoil-lisilas, conforme ilustrado na fórmula (XI), em que n é 7:



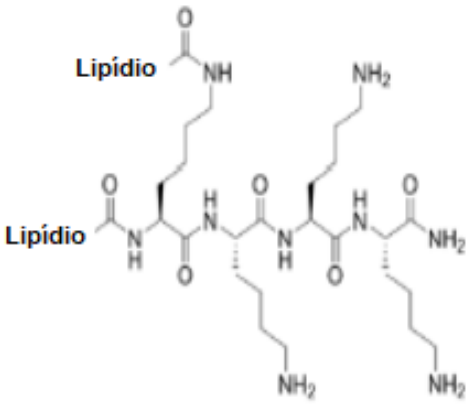
(XI)

em que n=7

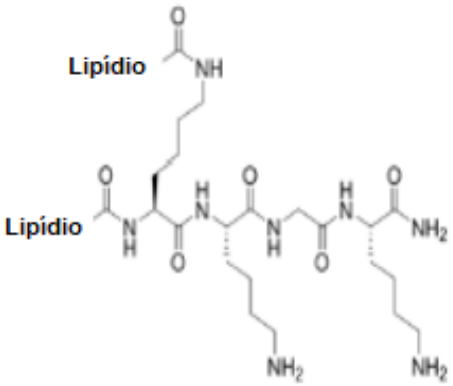
[0051] Lipopeptídeos catiônicos ultracurtos dilipídicos são peptídeos catiônicos de apenas quatro aminoácidos com dilipídios

alifáticos variados que podem variar a partir de sete (C_7) a catorze (C_{14}) carbonos de comprimento.

[0052] Lipopeptídeos catiônicos ultracurtos dilipídicos preferidos têm uma sequência curta KKKK e KKGK e são acetilados com um dilipídio alifático de 9 carbonos de comprimento, conforme ilustrado nas fórmulas (XII) e (XIII).



(XII)



(XIII)

[0053] O agente de penetração mais preferido é o nonapeptídeo de polimixina B.

[0054] O termo "infecção bacteriana", conforme usado no presente documento refere-se, em geral, à presença de bactérias Gram-negativas indesejáveis. Em modalidades particulares, a dita infecção indesejada é uma invasão de um corpo, tecidos corporais ou células por bactérias. No entanto, ele é usado no presente documento para referir-se também à incrustação bacteriana (a qual refere-se, tipicamente, à contaminação indesejada sobre superfícies, tais como biossensores, implantes cardiovasculares, cateteres, lentes de contato e ferramentas cirúrgicas) ou outros tipos de contaminação (tal como em alimentos, ração e outros produtos fluidos).

[0055] No contexto da presente invenção, uma infecção bacteriana em um ser humano e animal refere-se a uma infecção bacteriana Gram-negativa tal como, por exemplo, pneumonia, septicemia, endocardite, meningite, infecções do trato urinário, gastroenterite, infecções

cutâneas e de tecidos moles.

[0056] A fonte de infecção bacteriana pode ser diversa, e pode ser causada, por exemplo, pelo uso de implantes de biomateriais.

[0057] Por biomateriais, ou implante de biomaterial, é feita referência a todo material estranho implantável para uso clínico em mamíferos hospedeiros, tais como articulações protéticas, marcapassos, cardioversores-desfibriladores implantáveis, cateteres intravasculares ou urinários, stent, incluindo stent coronário, válvulas cardíacas protéticas, biopróteses, lentes intraoculares, implantes dentários, implantes mamários, tubos endotraqueais, tubos de gastrostomia e assim por diante.

[0058] Por mamífero hospedeiro entenda-se, de preferência, um ser humano, mas também a um animal que precisa de tratamento ou prevenção de tratamento bacteriano.

[0059] Por prevenção de infecção bacteriana entenda-se a redução do risco de adquirir infecção ou redução ou inibição da recorrência da infecção. Por exemplo, os derivados de pirimidina podem ser administrados juntamente com um agente de penetração na membrana como prevenção antes de um tratamento cirúrgico para prevenir a infecção.

[0060] O termo "bactérias Gram-negativas", conforme usado no presente documento, corresponde ao termo conforme conhecido na técnica, ou seja, bactérias caracterizadas por um envelope que consiste em 3 camadas principais, ou seja, uma membrana externa que contém lipopolissacarídeos (LPS), uma parede celular de peptidoglicano com cadeias peptídicas que são geralmente reticuladas com a membrana citoplasmática ou interna, também denominada de proteína integral da membrana. Em modalidades particulares, as bactérias gram-negativas são, por exemplo, *Acinetobacter spp*., tal como *Acinetobacter baumannii, Bordetella pertussis, Campylobacter spp*.;

Enterobacteriaceae, tais como *Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Serratia marcescens, Shigella spp., Yersinia spp.; Haemophilus influenza, Helocobacter pylorilegionella pneumophila, Neisseria spp., Pseudomonas aeruginosa, Vibrio cholera* e assim por diante.

[0061] Em modalidades particulares, as "bactérias Gram-negativas" são resistentes a um ou mais antibióticos comumente usados, incluindo quinolonas (tal como ciprofloxacina), colistinas (polimixinas), carbapenemas (tais como imipenema, meropenema), cefalosporinas (tais como cefotaxima, ceftazidima) e outros antibióticos β-lactâmicos e assim por diante.

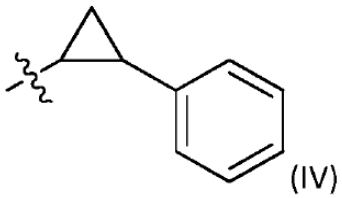
[0062] Além de seres humanos, animais de companhia, tais como gatos, cães e cavalos, também podem ser colonizados e infectados por bactérias Gram-negativas, sem adaptação ao hospedeiro, podendo, portanto, atuar como reservatórios para infecções humanas. As bactérias também podem desenvolver resistência distinta quando hospedadas por animais. O uso de antibióticos na agricultura (por exemplo, uso inadequado de antibióticos em animais para alimentação e outros aspectos da agricultura e aquicultura) contribui para o surgimento de bactérias resistentes e sua disseminação para seres humanos.

[0063] Em uma modalidade, a invenção refere-se a derivados de pirimidina que compreendem um grupo imidazol e que são representados pela fórmula (I), em que X^1 é CH ou CR^8 e X^2 é N; ou um sal ou profármaco aceitável dos mesmos; os ditos derivados de pirimidina que compreendem um grupo imidazol também podem ser denominados de derivados de purina.

[0064] Surpreendentemente, descobriu-se que os ditos derivados de pirimidina que compreendem um grupo imidazolo exibem atividade antibacteriana contra bactérias Gram-negativas. Em modalidades

preferidas, os derivados de pirimidina são administrados juntamente com um agente de penetração na membrana.

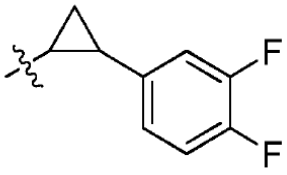
[0065] Derivados de piridina preferidos que compreendem um grupo imidazol compreendem um grupo fenilciclopropila, conforme ilustrado na fórmula (IV):



(IV)

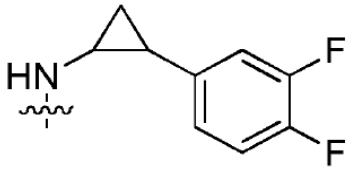
tal como, por exemplo, 9-metil-*N*-((1*R,2S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c); ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido aceitáveis farmaceuticamente aceitáveis, sais de metais farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármaco dos mesmos.

[0066] Os derivados de pirimidina mais preferidos com um grupo imidazol compreendem um grupo 3,4-difluorofenilciclopropila, conforme ilustrado na fórmula II:



(II)

[0067] Os derivados de pirimidina com um grupo imidazol mais preferidos são substituídos por um grupo 3,4-difluorofenilciclopropilamino conforme ilustrado, por exemplo, na fórmula (III):



(III)

e são, por exemplo:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-

6-amina (**1c**);
9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**2c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**3c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**4c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**5c**);
9-ciclopropil-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**6c**);
9-butil-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**7c**);
9-(5ec-butil)-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**8c**);
9-(terc-butil)-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**9c**);
9-ciclobutil-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1**0c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**11c**);
9-ciclopentil-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**12c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**13c)**;
9-ciclo-hexil-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**14c**);
9-alil-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**);
2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-

purin-9-il)etanol (**16c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (**18c**);
(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin- 9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**22c**);
cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propóxi-9*H*-purin-6-amina (**23t.HCl**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**);
2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);
2-(butiltio)-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (**26c**);
ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0068] Os derivados de pirimidina que compreendem um grupo imidazol mais preferidos são:
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**3c**);

9-alil-N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**);
(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin- 9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**22c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);
N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**);
2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);
ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0069] Em modalidades particulares, a invenção refere-se a derivados de pirimidina que compreendem um grupo pirazolo e são representados pela fórmula (I), em que X^1 é N e X^2 é CH ou CR^8; ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0070] Os inventores descobriram, surpreendentemente, que os ditos derivados de pirimidina que compreendem um grupo pirazolo exibem atividade antibacteriana Gram-negativa. Em modalidades particulares, os derivados de pirimidina são administrados juntamente com um agente de penetração na membrana.

[0071] Derivados de pirimidina preferidos que compreendem um grupo pirazolo são substituídos por um grupo 3,4-difluorofenilciclopropila, derivados de pirimidina mais preferidos que compreendem um grupo pirazolo são substituídos por um grupo 3,4-difluorofenilciclopropilamino tal como, por exemplo:

N-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina(**27k**);

cloridrato de *N*-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil -1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x**.HCl);

cloridrato de *N*-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-l-metil-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**29x**.HCl);

N-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k**);

cloridrato de *N* -(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**31x**.HCl);

cloridrato de *N*-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**32x**.HCl);

cloridrato de *N*-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k**. HCl);

cloridrato de *N* -(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**34k**.HCl);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0072] Derivados de pirimidina que compreendem um grupo pirazolo mais preferidos são:

N-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina(**27k**);

N-(((*1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k**);

cloridrato de *N*-(((*(1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x**.HCl);

cloridrato de *N*-(((*(1S,2R)*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k**.HCl);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0073] Em modalidades particulares, a invenção refere-se a derivados de pirimidina que compreendem um grupo pirrolo e são representados pela fórmula (I), em que X^1 e X^2 são CH ou CR^8 ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0074] Surpreendentemente, descobriu-se que os ditos derivados de pirimidina que compreendem um grupo pirrolo exibem atividade antibiótica. Em modalidades particulares, os derivados de pirimidina são administrados juntamente com um agente de penetração na membrana.

[0075] Derivados de pirimidina preferidos que compreendem um grupo pirrolo compreendem um grupo 3,4-difluorofenilciclopropila. Os derivados de pirimidina mais preferidos que compreendem um grupo pirrolo compreendem um grupo 3,4-difluorofenilciclopropilamina.

[0076] Os derivados de pirimidina mais preferidos que compreendem um grupo pirrol são:

cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p**HCl);

[0077] ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[0078] Outros derivados de pirimidina preferidos de acordo com a

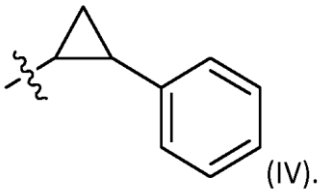
fórmula (I) compreendem pelo menos um isótopo detectável selecionado a partir de ^{3}H, ^{18}F, ^{19}F, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{120}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{15}O e ^{3}N.

[0079] Outros derivados de pirimidina preferidos de acordo com a fórmula (I) compreendem um isótopo detectável selecionado a partir de H, ^{18}F, ^{19}F, ^{11}C, ^{14}C e ^{123}I.

[0080] Derivados de pirimidina particularmente preferidos de acordo com a fórmula (I) compreendem um isótopo detectável selecionado a partir ^{18}F e ^{11}C.

[0081] Derivados de pirimidina particularmente preferidos de acordo com a fórmula (I) ou um sal dos mesmos compreendem o isótopo detectável ^{18}F.

[0082] Derivados ou isômeros de pirimidina, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado preferidos que compreendem pelo menos um isótopo detectável, também compreendem um grupo fenilciclopropila (IV):



(IV).

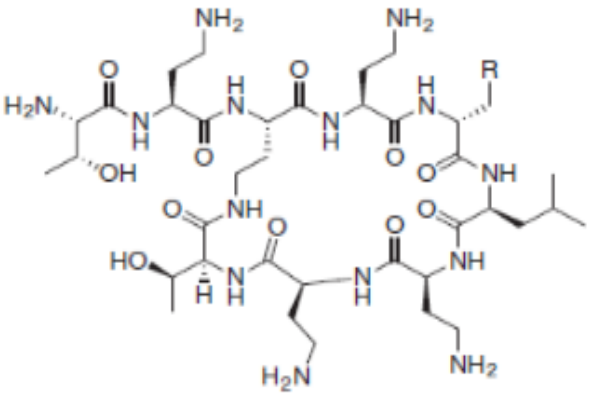
[0083] Os derivados de pirimidina mais particularmente preferidos que compreendem pelo menos um isótopo detectável também compreendem um grupo 3,4-difluorofenilciclopropila.

[0084] Em modalidades particulares, a infecção bacteriana é uma infecção causada por *Enterobacteriaceae*, mais particularmente *E. coli*.

[0085] Em outra modalidade particular, a infecção bacteriana é uma infecção causada por *Pseudomonas aeruginosa*.

[0086] Em modalidades particulares, o agente de penetração na membrana é um fármaco de pirimidina. Em outras modalidades

particulares, o agente de penetração na membrana é o nonapeptídeo de polimixina B, conforme ilustrado na fórmula (VI):

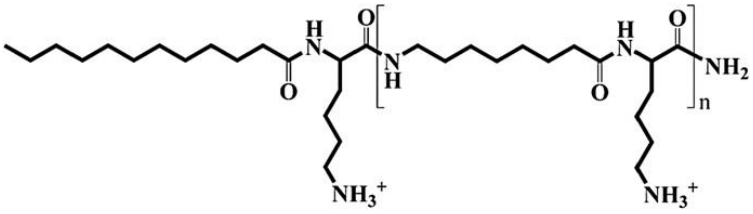


nonapeptídeo (3) de polimixina B

(VI);

[0087] Em outras modalidades particulares, o agente de penetração na membrana é um lipopeptídeo catiônico ultracurto dilipídico de menos de 10 aminoácidos, de preferência de 7 aminoácidos, ligado a lipídios alifáticos que variam a partir de 7 (C_7) a 14 (C_{14}) carbonos de comprimento.

[0088] Em ainda outras modalidades particulares, o agente de penetração na membrana é uma oligo-acil-lisila com cadeias acila que compreendem entre 8 a 15 carbonos, de preferência 12 carbonos de comprimento, alternando com aminoácidos catiônicos tal como, por exemplo, a sequência de lisil-lisil-aminododecanoil-lisil-amida. A oligo-acil-lisila preferida é C_{12} K-7 α_8, conforme ilustrado na fórmula (XI) em que n é igual a 7:



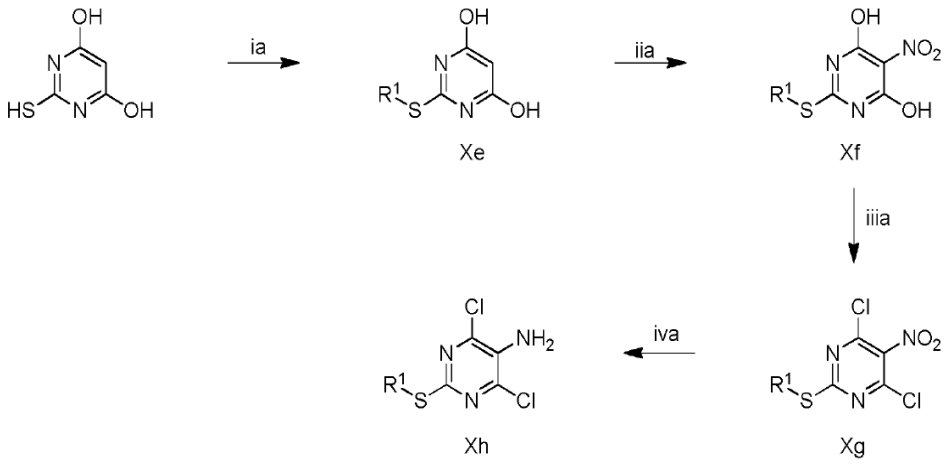
em que n=7

[0089] Os derivados de pirimidina e sais aceitáveis dos mesmos são preparados de acordo com as vias químicas a seguir.

[0090] Em modalidades particulares, os derivados de pirimidina de acordo com a fórmula (I) ou sais aceitáveis dos mesmos e que compreendem um grupo imidazolo ou que correspondem a derivados de purina, são produzidos de acordo com uma via química comum geral que compreende primeiro: uma preparação de uma matéria-prima, uma 4,6-di-halogenopirimidin-5-amina 2-substituída (Xh) tal como, por exemplo, uma 4,6-dicloropirimidin-5-amina 2-substituída, de acordo com o esquema 1, e depois reagir a matéria-prima com reagentes de acordo com as etapas ib a iiib a seguir no esquema 2. A via química geral é comum para o derivado de pirimidina com o grupo imidazolo que tem -Y- igual a -S- ou -O-. A formação de 3 intermediários **Xa, Xb, Xc** em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são conforme definido na fórmula (I) ocorre sucessivamente ao longo das 3 etapas ib a iiib.

[0091] Finalmente, o derivado de pirimidina com um grupo imidazolo e com -Y- = -O- é diferenciado através de uma via química adicional que permite a conversão do derivado de tioéter de pirimidina (em que Y é S) em um derivado de éter de pirimidina (Y = O) correspondente (esquema 3).

[0092] *1. Preparação da matéria-prima: 4,6-di-halogenopirimidin-5-aminas 2-substituídas tais como, por exemplo, 4,6-dicloropirimidin-5-aminas 2-substituídas*, de acordo com a via química a seguir:



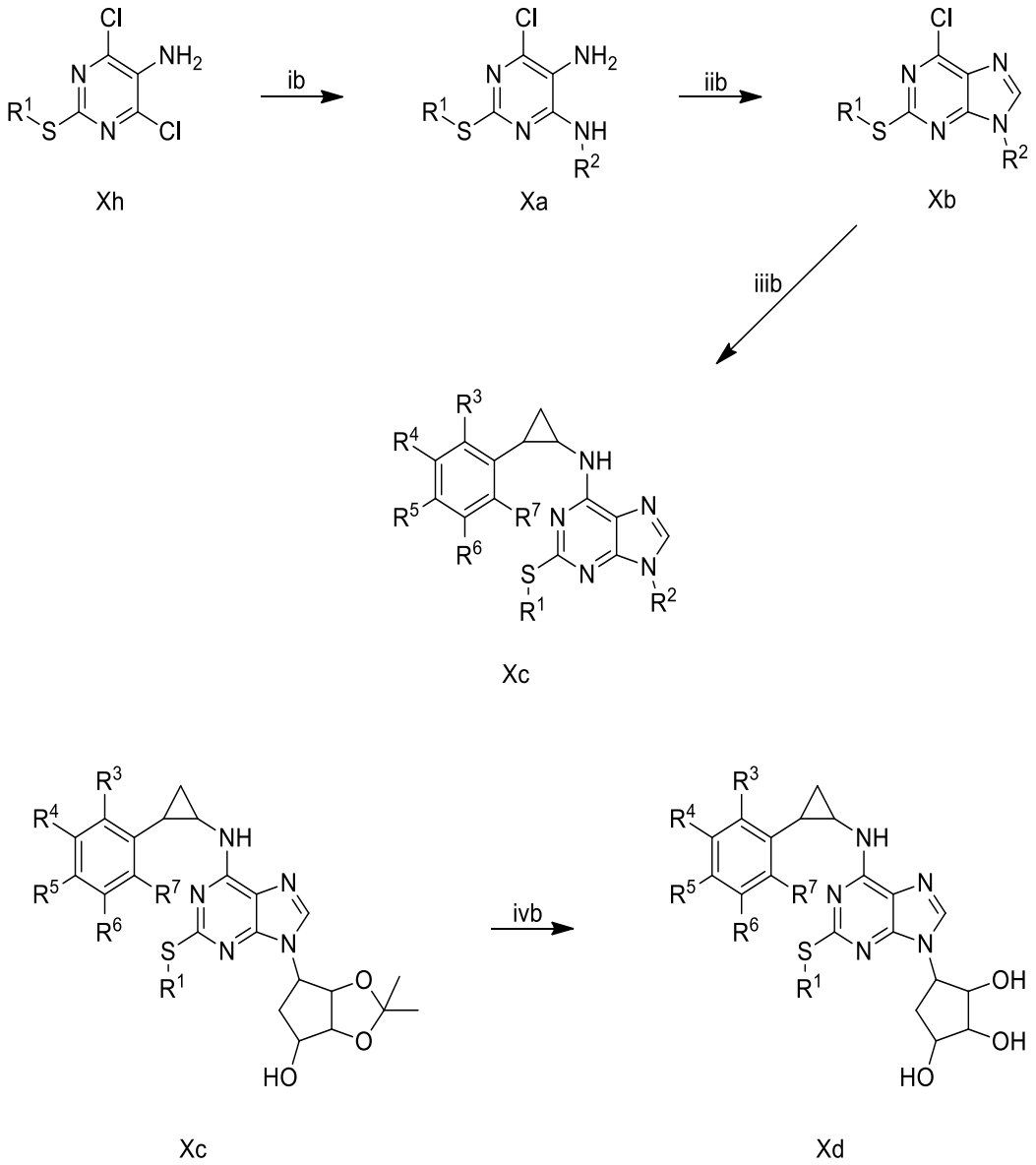
Esquema 1

em que R^1 é conforme definido acima na fórmula (I).

[0093] Uma 4,6-di-halogeno-5-nitropirimidina **Xg** 2-substituída tal como, por exemplo, 4,6-dicloro-5-nitropirimidina 2-substituída, foi obtida através de reação de ácido tiobarbitúrico com o halogeneto R^1hal em meio alcalino aquoso, tal como KOH (etapa ia) em uma temperatura entre 20°C e 100°C, seguido de uma reação de nitração usando ácido nítrico na presença de outro ácido, tal como ácido acético, em baixa temperatura que varia a partir -20°C à temperatura ambiente (etapa iia) e uma substituição nucleofílica aromática em uma temperatura que varia a partir de -20°C a 100°C usando uma base orgânica tal como, por exemplo, dietilamina, 2,6 lutidina ou similar, com um halogeneto de fosforila, tal como cloreto de fosforila (etapa iiia).

[0094] A 4,6-di-halogeno-5-nitropirimidina **Xg** 2-substituída foi, então, reduzida em temperatura ambiente com ferro em meio ácido tal como, por exemplo, ácido acético, para obter a 4,6-di-halogenopirimidin-5-amina **Xh** 2-substituída correspondente tal como, por exemplo, 4,6-dicloropirimidin-5-amina 2-substituída (etapa iva).

[0095] *2. Reação da matéria-prima com reagentes de acordo com as etapas ib a ivb a seguir:*



Esquema 2

[0096] Na primeira etapa (ib), 6-halogenopirimidina-4,5-diaminas (**Xa**) *N*^{4},2-dissubstituídas tais como, por exemplo, 6-cloropirimidina-4,5-diaminas *N*^{4},2-dissubstituídas, são obtidas através de reação de R^2NH_2 com a 4,6-dihalogenopirimidin-5-amina 2-substituída (**Xh**) tal como, por exemplo, 4,6-dicloropirimidin-5-amina 2-substituída, e é realizada em um álcool, tal como metanol, em uma temperatura, por exemplo, de 100°C.

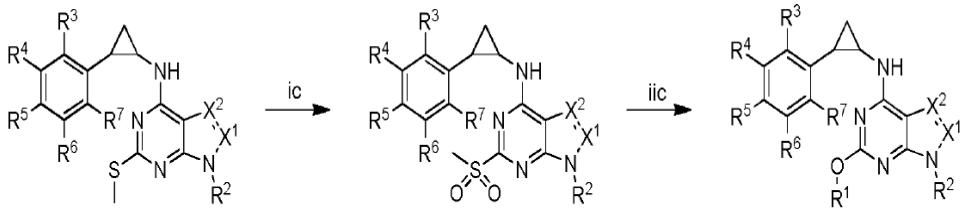
[0097] A primeira etapa é seguida por uma reação de fechamento de anel do intermediário **Xa** por meio de um ortoformiato de trialquila, tal

como ortoformiato de trietila, realizada em uma temperatura, por exemplo, de 130°C, na presença de um ácido tal como, por exemplo, ácido acético (etapa iib), para obter os intermediários de 6-halogeno-9*H*-purinas 2,9-dissubstituídas (**Xb**) correspondentes tais como, por exemplo, 6-cloro-9*H*-purinas 2,9-dissubstituídas.

[0098] Na etapa iiib, ciclopropil-9*H*-purin-6-aminas (**Xc**) 2,9-dissubstituídas *N*-((R^3-R^7)-fenil substituídas são obtidas pela substituição nucleofílica do átomo de halogênio, de preferência um átomo de cloro do intermediário **Xb**, por uma fenilciclopropilamina (R^3-R^7)-substituída em uma temperatura, por exemplo, de 90°C.

[0099] No caso de uma acetonida de um intermediário de pentano-1, 2,3-triol, a desproteção ocorreu sob condições hidroalcóolicas ácidas para fornecer um pentano-1,2,3-triol **Xd** (etapa ivb). A reação é realizada em temperatura ambiente.

[00100] *3. Conversão do derivado de tioéter (Y = S) de pirimidina no derivado de éter (Y = O) de pirimidina correspondente*:



Xc
Xk
Xp

Xq
Xr
Xs

Xt
Xu
Xv

Esquema 3

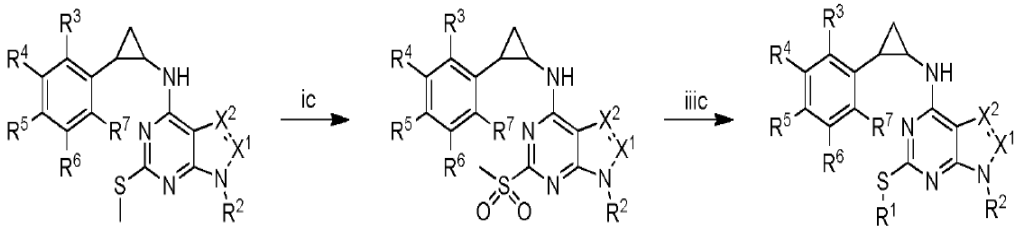
[00101] Os compostos **Xt, Xu** e **Xv** que correspondem ao derivado de pirimidina que compreende, respectivamente, um grupo imidazolo (**Xt**), um grupo pirazolo (**Xu**) e um grupo pirrolo (**Xv**), podem ser obtidos em duas etapas, a partir dos compostos de metiltio **Xc, Xk** e **Xp** correspondentes (esquema 3).

[00102] A primeira reação consiste na oxidação do átomo de enxofre desta função tioéter, resultando em um grupo metilsulfonila (etapa ic)

realizada em temperatura ambiente ou sob aquecimento.

[00103] A substituição de **Xq, Xr** e **Xs** por um alcoolato levou aos derivados de éter **Xt, Xu** e **Xv** (etapa iic) realizada em uma temperatura entre 10°C e 80°C.

[00104] Alternativamente, os compostos **Xw, Xx, Xy** que correspondem a derivados de pirimidina de fórmula (I) que compreendem, respectivamente, um grupo imidazolo, um pirazolo ou um grupo pirrolo e em que Y é igual a S e R^1 é diferente de $-CH_3$, podem ser obtidos de acordo com o esquema 3bis. Ele corresponde a uma conversão de um derivado de pirimidina substituído por metilsulfanila em que Y é S e R^1 é um grupo metila em outros derivados de pirimidina substituídos por alquilsulfanila em que Y é S e R^1 é diferente de um grupo metila. A conversão é realizada em duas etapas. Uma primeira etapa que começa a partir de um composto de metiltio **Xc, Xk, Xp** correspondente é uma reação de oxidação do átomo de enxofre da função tioéter, resultando em um grupo metilsulfonila (etapa ic) realizada em temperatura ambiente ou sob aquecimento, conforme no esquema 3.



Xc
Xk
Xp

Xq
Xr
Xs

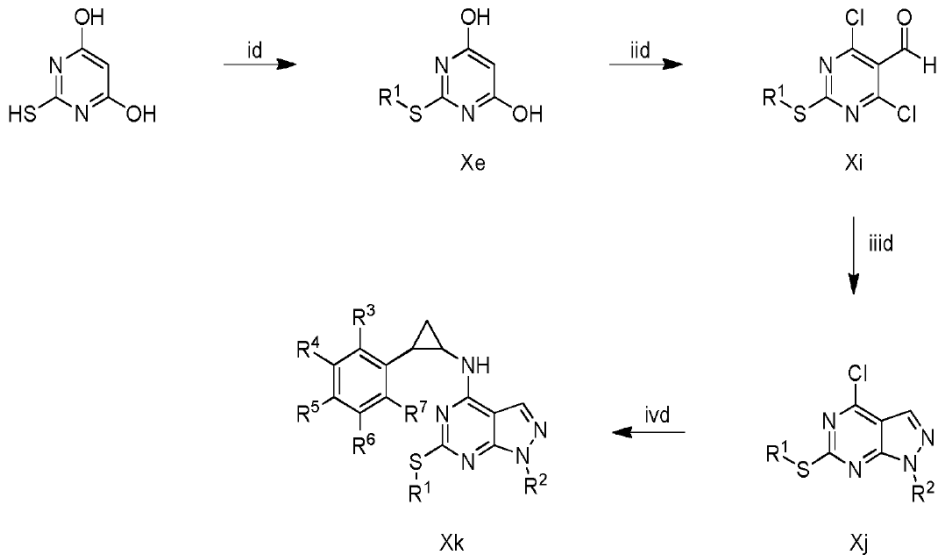
Xw
Xx
Xy

Esquema 3 bis

[00105] A segunda etapa (iiic no esquema 3 bis) é uma reação de substituição do grupo metilsulfonila em **Xq, Xr, Xs** por um alquiltio, levando aos derivados substituídos por alquilsulfanila **Xw, Xx, Xy** em que R^1 é diferente de $-CH_3$. A reação de substituição é realizada em

uma temperatura entre 10 °C e 100 °C.

[00106] Na segunda modalidade, a preparação do derivado de pirimidina que compreende um grupo pirazolo e representado pela fórmula (I) em que X^1 é N e X^2 é CH ou CR^8; ou um sal aceitável do mesmo é, em geral, feita de acordo com a via química a seguir:



Esquema 4

em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são conforme definido na fórmula geral (I).

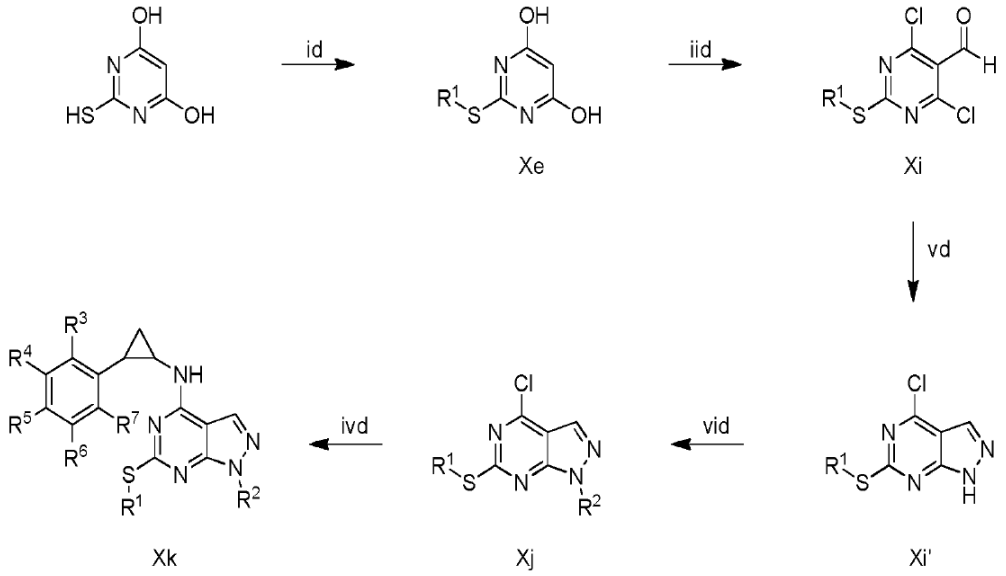
[00107] Após a reação entre o ácido tiobarbitúrico e o halogeneto de R^1 em uma temperatura, por exemplo, de 80°C (etapa id), a pirimidina 4,6-diol **Xe** 2-substituída é reagida com halogeneto de fosforila tal como, por exemplo, cloreto de fosforila na presença de DMF em uma temperatura entre 0°C e 110°C para obter o 4,6-dicloropirimidino-5-carbaldeído **Xi** 2-substituído correspondente (etapa iid).

[00108] A reação de fechamento de anel de **Xi** por meio de uma hidrazina substituída forneceu a 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina **Xj** em uma temperatura entre -80°C e 20°C (etapa iiid).

[00109] A conversão adicional do derivado de tioéter (Y = S de) pirimidina em um derivado de éter (Y = O) de pirimidina (**Xu**) correspondente pode ser feita de acordo com o esquema 3, conforme

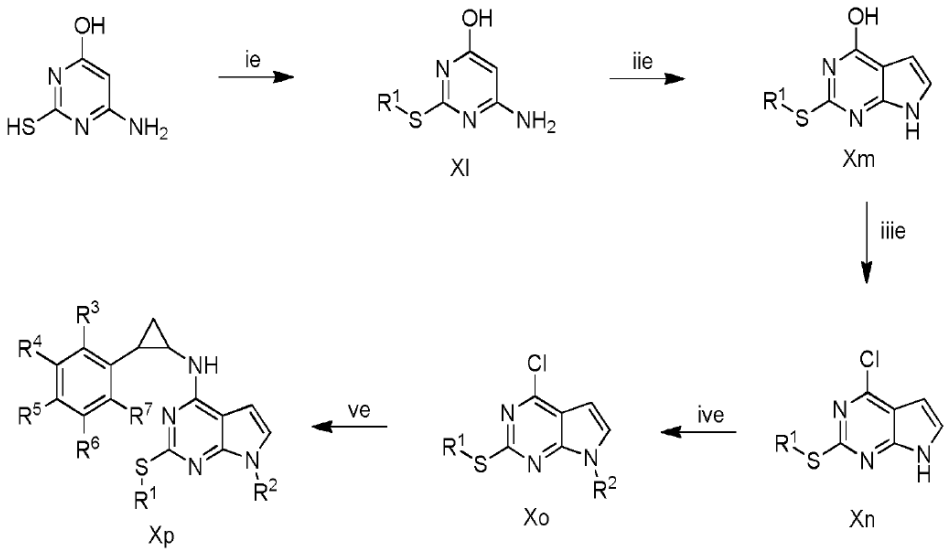
descrito acima.

[00110] Alternativamente, os derivados de pirimidina de fórmula (I) que compreendem um grupo pirazolo podem ser preparados de acordo com o esquema 4bis, em que as etapas (id) e (iid) são idênticas ao esquema 4, mas o fechamento de anel de **Xi** é realizado na etapa (vd) por um hidrazina não substituída para fornecer uma 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina não alquilada **Xi'** em uma temperatura entre -80 °C e 20 °C (etapa vd) seguido, na etapa vid, por uma N-alquilação para fornecer **Xj** em uma temperatura entre 0 °C e 80 °C:



Esquema 4 bis

[00111] Na terceira modalidade, a preparação dos derivados de pirimidina que compreendem um grupo pirrolo e representados pela fórmula (I) em que X^1 e X^2 são CH ou CR^8 ou sais aceitáveis dos mesmos é feita, em geral, de acordo com a via química a seguir:



Esquema 5

em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são conforme definido na fórmula geral (I).

[00112] A 6-amino-4-hidroxipirimidina **XI** 2-substituída foi obtida através de reação de 6-amino-2-mercaptopirimidin-4-ol com o halogeneto R^1 em meio alcalino em uma temperatura entre 70ºC e 110ºC (etapa ie).

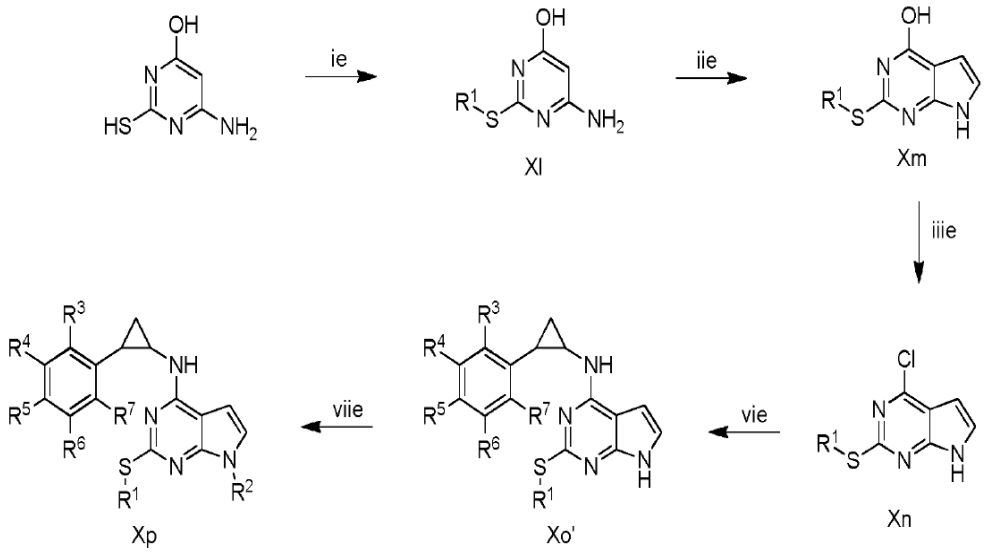
[00113] **XI** é convertido à 7*H*-pirrol [2,3-*d*] pirimidina **Xm** correspondente por meio de um halogenoacetaldeído, tal como cloroacetaldeído, em uma temperatura entre 60ºC e 100ºC (etapa iie).

[00114] Uma substituição nucleofílica aromática usando halogeneto de fosforila tal como, por exemplo, cloreto de fosforila, em uma temperatura entre 0ºC e 110°C, é, então, obtida para fornecer **Xn** (etapa iiie), seguido por uma N-alquilação para fornecer **Xo** (etapa ive) em uma temperatura entre 0ºC e 100°C.

[00115] (Ciclopropil-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (**Xp**) 2,7-dissubstituídas *N*-((R^3-R^7)-fenil substituída foram obtidas pela substituição nucleofílica do átomo de cloro de **Xo** pela fenilciclopropilamina apropriada em uma temperatura entre 40ºC e 90ºC (etapa ve).

[00116] Alternativamente, o derivado de pirimidina que compreende

um grupo pirrolo e é representado pela fórmula (I), em que X^1 e X^2 são CH ou CR^8, pode ser fornecido de acordo com o esquema 5bis, em que as etapas ie a iiie são idênticas ao esquema 5, mas a substituição nucleofílica do átomo de halogênio tal como, por exemplo, o átomo de cloro em **Xn**, é realizada com uma fenilciclopropilamina (R^3-R^7)-substituída em uma temperatura entre 40ºC e 90ºC (etapa vie) para fornecer **Xo'**, seguido por N-alquilação com um halogeneto R^2 em uma temperatura entre 0 ºC e 100 ºC (etapa viie) para fornecer **Xp**:



Esquema 5bis

[00117] A conversão adicional do derivado de tioéter (Y = S) de pirimidina em um derivado de éter (Y = 0) de pirimidina (**Xv**) correspondente pode ser feita de acordo com o esquema 3 descrito acima.

[00118] As mesmas reações são usadas para a preparação de derivados de pirimidina representados pela fórmula (I) ou sais aceitáveis dos mesmos que compreendem pelo menos um isótopo detectável, com incorporação do isótopo detectável como a última etapa. Tal incorporação do isótopo detectável ou etapa de marcação é bem conhecida por aqueles versados na técnica e é descrita na técnica, por exemplo, em Lanstrom *et al., Acta. Chem. Scand* 1999, 53. 651.

[00119] Em modalidades particulares, os derivados de pirimidina de

acordo com a invenção são administrados ao paciente durante vários dias (especialmente em caso de prevenção). Os derivados de pirimidina podem ser administrados isoladamente ou como uma composição farmacêutica, com doses não tóxicas inferiores a 3 g por dia.

[00120] Um outro aspecto preferido da invenção é uma composição farmacêutica que compreende um derivado de pirimidina de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos conforme descrito no presente documento para uso na prevenção ou tratamento de infecção bacteriana Gram-negativa.

[00121] A composição farmacêutica pode estar na forma de um pó seco ou uma composição líquida que tem compatibilidade fisiológica. Em modalidades particulares, a composição compreende ainda um agente de penetração na membrana. Em outras modalidades, as composições incluem, além do derivado de pirimidina e o agente de penetração na membrana, substâncias auxiliares, conservantes, solventes e/ou agentes moduladores de viscosidade. Por solvente entenda-se, por exemplo, água, solução salina ou qualquer outra solução fisiológica, etanol, glicerol, óleo, tal como óleo vegetal, ou uma mistura dos mesmos. Por agente modulador da viscosidade entenda-se, por exemplo, carboximetilcelulose.

[00122] Os derivados de pirimidina opcionalmente com um agente de penetração na membrana exibem seus efeitos através de administração oral, intravenosa, intravascular, intramuscular, parentérica ou tópica, e podem ser adicionalmente usados em uma composição para administração parentérica, particularmente uma composição de injeção ou em uma composição para administração tópica. Eles também podem ser carregados em nanopartículas para aplicações de nanomedicina ou PEGuilados para melhorar sua biodisponibilidade, particularmente

quando usados em uma composição em aerossol. Uma composição em aerossol é, por exemplo, uma solução, uma suspensão, uma mistura de pó micronizado e assim por diante. A composição é administrada através do uso de um nebulizador, um inalador de dose calibrada ou um inalador de pó seco ou qualquer dispositivo projetado para tal administração.

[00123] Exemplos de composições galênicas incluem comprimidos, cápsulas, pós, pílulas, xaropes, gomas mastigáveis, grânulos e assim por diante. Estes podem ser produzidos através de técnicas bem conhecidas e com o uso de aditivos típicos, tais como excipientes, lubrificantes e aglutinantes.

[00124] Substâncias auxiliares e composições farmacêuticas adequadas são descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª ed., 1980, Mack Publishing Co., editado por Oslo *et al*. Tipicamente, uma quantidade apropriada de um sal farmaceuticamente aceitável é usada na composição para tornar a composição isotônica. Exemplos de substâncias farmaceuticamente aceitáveis incluem solução salina, solução de Ringer e solução de dextrose. O pH da solução é preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 8, e mais preferencialmente de cerca de 7 a cerca de 7,5.

[00125] Um outro aspecto adicional da invenção é um método de tratamento ou prevenção de infecção bacteriana Gram-negativa em um mamífero hospedeiro que precisa de tal tratamento ou prevenção. O método compreende administrar ao hospedeiro uma quantidade eficaz do derivado de pirimidina conforme definido na fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos. Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina da invenção é administrado juntamente com um agente de penetração na membrana.

Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é substituído por um grupo difluorofenilciclopropila tais como, por exemplo, aqueles selecionados no primeiro aspecto da invenção; e, mais preferivelmente, um derivado de pirimidina selecionado a partir do grupo:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**22c**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina(**30k**);

Cloridrato de N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x.HCl**);

Cloridrato de N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k.HCl**);

Cloridrato de N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p**.HCl);
ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[00126] Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados como único ingrediente ativo ou em conjunto, isto é, em uma combinação fixa ou livre, com um agente de penetração na membrana.

[00127] Os compostos de acordo com a invenção e um agente de penetração na membrana podem ser administrados juntos ou separadamente e, quando administrados separadamente, a administração pode ocorrer simultânea ou sequencialmente, em qualquer ordem. As quantidades dos compostos de acordo com a invenção e de agente de penetração da membrana, e os tempos relativos de administração, serão selecionados de modo a atingir o efeito terapêutico combinado desejado. A administração em combinação de um derivado de pirimidina de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos com um agente de penetração na membrana pode ser em combinação através de administração concomitante em: (1) uma composição farmacêutica unitária que inclui ambos os compostos; ou (2) composições farmacêuticas separadas, cada uma incluindo um dos compostos. Alternativamente, a combinação pode ser administrada separadamente de uma maneira sequencial, em que um agente de tratamento é administrado primeiro e o outro depois ou vice-versa. Tal administração sequencial pode ser próxima ou distante no tempo.

[00128] A administração juntamente com um agente de penetração

na membrana, conforme usado no presente documento, inclui administração em uma composição farmacêutica, administração simultânea de composições separadas e administração separada, por exemplo, administração sequencial conforme usado no presente documento, contanto que assegure no corpo a presença tanto do derivado de pirimidina como do agente de penetração na membrana.

[00129] Em ainda outro aspecto, a invenção fornece o uso de derivados de pirimidina de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármaco dos mesmos como inibidor da formação de biofilme Gram-negativo sobre uma superfície de um implante de biomaterial em um mamífero hospedeiro.

[00130] Mais particularmente, a invenção fornece derivados de pirimidina de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármaco dos mesmos para uso na prevenção de uma infecção ou contaminação bacteriana Gram-negativa, em que o dito derivado de pirimidina é aplicado à superfície de um implante de biomaterial. Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é aplicado juntamente com um agente de penetração na membrana. Em modalidades particulares, a infecção ou contaminação é uma infecção ou contaminação relacionada ao implante (isto é, causada pela presença do implante). Do mesmo modo, a invenção fornece o uso dos derivados da invenção, conforme usado no presente documento, para a prevenção e tratamento de contaminação ou incrustações bacterianas, tal como de um implante. Será entendido que, ao longo da descrição, está previsto o uso dos derivados para estes diferentes aspectos *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*.

[00131] Implantes de biomateriais tais como, por exemplo, marcapassos e cardioversores-desfibriladores implantáveis [CDI]), podem ser infectados, com uma taxa de infecções que varia a partir de 0,8 a 5,7 %.

[00132] A infecção pode envolver uma bolsa subcutânea que contém o implante de biomaterial ou segmento subcutâneo dos eletrodos. Também podem ocorrer infecções mais profundas as quais envolvem a porção transvenosa do eletrodo, geralmente com bacteremia e/ou infecção endovascular associadas. Isto implica que os pacientes que possuem tais implantes sofrem de doenças relacionadas aos mesmos.

[00133] O implante e/ou bolsa em si pode ser uma fonte de infecção, geralmente em virtude de contaminação no momento da implantação, ou a infecção pode ser secundária à bacteremia proveniente de uma fonte diferente.

[00134] A contaminação perioperatória da bolsa do marcapasso com a flora da pele parece ser a fonte mais comum de infecção subcutânea

[00135] Por exemplo, a endocardite infecciosa relacionada ao implante cardíaco (CDRIE) é uma condição com risco de vida, com incidência crescente em virtude do aumento do número de implantes (81.000 implantes de marcapasso por ano na Europa).

[00136] O tratamento bem-sucedido de um implante de biomaterial infectado, independentemente do componente envolvido, geralmente requer a remoção do implante e a administração de antibióticos que têm como alvo as bactérias causadoras. É importante ressaltar que a terapia médica apenas está associada a uma alta mortalidade e risco de recorrência.

[00137] A endocardite valvular protética (PVE) é uma infecção grave com consequências potencialmente fatais.

[00138] As bactérias podem atingir a prótese valvular através de contaminação direta no intraoperatório ou através de disseminação

hematogênica nos primeiros dias e semanas após a cirurgia. As bactérias têm acesso direto à interface prótese-anel e ao tecido perivalvular ao longo das vias de sutura porque o anel de costura da válvula, o anel cardíaco e as suturas de ancoragem não são endotelizadas logo após o implante da válvula. As estruturas da válvula são revestidas com proteínas do hospedeiro, tais como fibronectina e fibrinogênio, às quais as bactérias podem aderir e iniciar a infecção.

[00139] As bactérias mais frequentemente encontradas em PVE são *S. Aureus* (23%) e estafilococos coagulase-negativos (16,9%), mas *Escherichia coli* também é reportada a 1,3 %.

[00140] A infecção articular peri-protética (PJI) é outra patogênese que ocorre em 1 a 2% das cirurgias de substituição articular e é uma das principais causas de falha da artroplastia.

[00141] Os biofilmes desempenham um papel importante na patogênese das PJI. As bactérias dentro do biofilme se tornam resistentes à terapia; como um resultado, a terapia antibacteriana geralmente não é bem-sucedida, a menos que o biofilme seja fisicamente rompido ou removido por meio de debridamento cirúrgico.

[00142] As infecções articulares protéticas têm as seguintes características. As infecções de início precoce geralmente são adquiridas durante o implante e, tipicamente, são causadas por bactérias virulentas ou infecções mistas. As infecções de início tardio também são geralmente adquiridas durante o implante. Consistente com a apresentação indolente, as infecções tardias geralmente são causadas por bactérias menos virulentas.

[00143] A presente invenção permite inibir a infecção articular periprotética (PJIs) sem cirurgia. Em modalidades particulares, o implante é tratado com os derivados de pirimidina da invenção antes de implantação. Adicional ou alternativamente, o paciente recebe os derivados de pirimidina da invenção antes ou após receber o implante

para prevenir ou tratar a infecção.

[00144] Em aspectos adicionais, a invenção fornece o uso de derivados de pirimidina de fórmula (I) ou sais dos mesmos como inibidor da formação de biofilme Gram-negativo sobre uma superfície, tal como sobre a superfície de um dispositivo médico.

[00145] O termo dispositivo médico, conforme usado no presente documento, refere-se a qualquer instrumento, dispositivo de ferramenta, por exemplo, dispositivo cirúrgico, agulha, tubo, luvas e assim por diante relacionados à medicina ou à prática da medicina humana ou veterinária, ou pretendidos para o uso para curar, tratar ou prevenir uma doença, tais como, por exemplo, um oxigenador, câmaras de bomba peristálticas, membranas renais e assim por diante; produtos médicos tais como curativos, preenchimentos de tecidos moles, preenchimentos de canais radiculares, lentes de contato, bolsa de sangue; mas também biomateriais que precisam ser estéreis para serem introduzidos no mamífero hospedeiro.

[00146] De preferência, os derivados de pirimidina de fórmula (I) ou um sal ou profármaco aceitável dos mesmos trazem um grupo difluorofenilciclopropila; e são, mais preferivelmente:

(*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**);

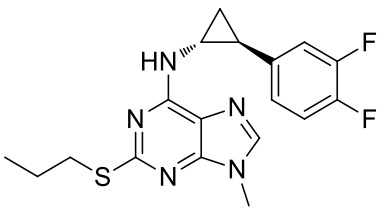
(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**22c**);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-

amina (**24c**);
N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**);
N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**);
2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**);
N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**);
N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina(**30k**);
Cloridrato de *N*-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x.HCl**);
Cloridrato de *N*-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k.HCl**);
Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p**.HCl);
ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[00147] O inibidor de biofilme Gram-negativo sobre uma superfície mais preferido é *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**), conforme ilustrado:



ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

[00148] Dispositivos médicos e implantes de biomateriais são

suscetíveis à colonização bacteriana e podem ser infectados, respectivamente, através da formação de um biofilme bacteriano quando usados fora do corpo humano ou de um animal ou dentro do corpo humano ou de um animal.

[00149] Para evitar ter de remover o implante de biomaterial infectado do hospedeiro ou evitar uma administração adicional ao hospedeiro de uma alta dose de antibióticos para inibir a infecção bacteriana descobriu-se, surpreendentemente, que a aplicação do derivado de pirimidina de fórmula (I) ou sais aceitáveis dos mesmos diretamente sobre a superfície do dispositivo médico ou do implante de biomaterial evita a contaminação bacteriana.

[00150] Tal aplicação pode ser realizada através de várias técnicas bem conhecidas tais como, por exemplo, mergulhar a superfície a ser revestida ou pulverizar a superfície com derivados de pirimidina de fórmula (I) ou sais dos mesmos ou com uma composição farmacêutica que compreende os derivados de pirimidina de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado dos mesmos.

[00151] Por superfície entenda-se qualquer tipo de superfície, tal como uma superfície de borracha ou plástico tal como, por exemplo, uma superfície de polietileno, polipropileno, poliuretano, cloreto de polivinila, polivinilpirrolidona, politetrafluoretileno, silicone ou similar ou copolímeros, mas também e de preferência superfícies metálicas, tais como aço inoxidável, prata, ouro, titânio, ligas metálicas de carbono pirolítico e assim por diante. Também pode ser usado em superfícies bio-absorvíveis ou biomateriais, tais como próteses biológicas ou dispositivos que são feitos de material biológico tal como, por exemplo, válvula cardíaca porcina ou pericárdio bovino.

[00152] Por inibição de biofilme sobre uma superfície, entende-se a

inibição da formação de biofilme bacteriano em todas as etapas de sua formação, começando pela prevenção ou inibição da aderência de bactérias na superfície na etapa 1, mas também e principalmente por uma inibição no crescimento, multiplicação de bactérias, formação de micro-colônias na superfície na etapa 2. Por inibição do biofilme, também é entendida a inibição da matriz na etapa de maturação 3 e inibição da dispersão de bactérias da matriz em uma etapa de colonização. Por inibição do biofilme, entende-se matar bactérias em todas as etapas da formação do biofilme.

[00153] Um outro aspecto de acordo com a invenção é um método para matar ou prevenir o crescimento bacteriano Gram-negativo durante a formação de biofilme sobre uma superfície.

[00154] O método compreende aplicar derivados de pirimidina de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metais farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado dos mesmos sobre uma superfície, seja em uma etapa de prevenção, reduzindo a aderência e a sobrevivência de bactérias no substrato, ou em um estágio onde o biofilme já esteja presente, ou mesmo em uma etapa de maturação com uma formação de matriz, em que uma arquitetura mais complexa do biofilme é estabelecida, protegendo as bactérias como uma barreira ao agente antibacteriano convencional. Em modalidades particulares, os métodos compreendem aplicar o derivado de pirimidina juntamente com um agente de penetração na membrana. Aplicação juntamente com um agente de penetração na membrana, conforme usado no presente documento, inclui aplicação como uma composição combinada, aplicação simultânea de composições separadas e aplicação separada, contanto que assegure a presença tanto do derivado de pirimidina como do agente de penetração na membrana na superfície durante uma determinada quantidade de tempo.

[00155] Fatores que tornam as bactérias especialmente capazes de sobreviver em vários biomateriais ou dispositivos médicos incluem adesão e produção de um biofilme.

[00156] Um estágio inicial da formação do biofilme é a fixação/aderência à superfície, que é mais forte em condições de tensão de cisalhamento. Uma proteína responsável principalmente por essa adesão é o polissacarídeo adesina intercelular (PIA), que permite que as bactérias se liguem entre si e com as superfícies, criando o biofilme. O segundo estágio da formação do biofilme é o desenvolvimento de uma estrutura e ecossistema comunitário, o que dá origem a um biofilme maduro. O estágio final é o descolamento da superfície, com consequente dispersão para outros locais. Em todas as etapas da formação do biofilme, um sistema de comunicação entre bactérias dependente de quórum (Q.S), que media a comunicação de célula a célula, está envolvido.

[00157] As bactérias do biofilme produzem substâncias poliméricas extracelulares (EPS) que consistem principalmente em polissacarídeos, ácidos nucléicos (DNA extracelular) e proteínas, que as protegem de ameaças externas, incluindo componentes do sistema imunológico e antimicrobianos. Além disso, as bactérias no biofilme apresentam um metabolismo diminuído, tornando-as menos suscetíveis a antibióticos; isso se deve ao fato de que a maioria dos antimicrobianos exige um certo grau de atividade celular para ser eficaz. Outro fator que reforça essa resistência é a difusão prejudicada dos antibióticos por todo o biofilme, devido à presença da barreira da matriz de EPS.

[00158] É bem sabido que no biofilme há uma maior taxa de troca de plasmídeos, aumentando as chances de desenvolver resistência natural e induzida aos antimicrobianos.

[00159] As estratégias que foram desenvolvidas para eliminar os biofilmes visam três etapas diferentes na formação do biofilme: inibição

do estágio inicial, isto é, a adesão de bactérias às superfícies; interrupção da arquitetura do biofilme durante o processo de maturação ou na etapa 2; inibição do sistema Q.S ou etapa 3.

[00160] Devido à alta resistência desses biofilmes aos antibióticos, há uma necessidade crescente de controle e prevenção do crescimento microbiano e formação de biofilmes no estágio 2 para evitar a remoção do implante de biomaterial do hospedeiro, juntamente com um longo tratamento com antibióticos.

[00161] O método para matar bactérias ou prevenir o crescimento bacteriano sobre uma superfície é geralmente aplicado ao implante de biomaterial ou a qualquer dispositivo médico, implantável ou não.

[00162] Os implantes de biomateriais ou dispositivos médicos são preferivelmente de material estranho implantável para uso clínico em mamíferos hospedeiros, tais como dispositivos protéticos, marcapassos, cardioversores-desfibriladores implantáveis, cateteres intravasculares, stent coronário, válvulas cardíacas, lentes intraoculares e assim por diante, mas incluem outros dispositivos médicos não implantáveis que precisam ser estéreis, tais como, por exemplo, curativos para feridas, enchimentos de tecidos moles contendo anestésicos locais, enchimentos de canais radiculares com substâncias medicinais auxiliares e assim por diante.

[00163] O método de matar bactérias ou prevenir o crescimento bacteriano também pode ser aplicado à superfície de um dispositivo experimental ou cirúrgico que necessite de tal tratamento antibacteriano. Praticamente o método pode ser aplicado e não está limitado a qualquer dispositivo, ferramenta, instrumento, relacionado à medicina ou à prática de medicina humana ou veterinária, ou destinado ao uso para curar, tratar ou prevenir uma doença.

[00164] Ainda em um aspecto adicional, a presente invenção fornece derivados de pirimidina de fórmula (I) ou seu sal, opcionalmente

compreendendo um marcador detectável, para uso no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana em um mamífero hospedeiro.

[00165] O termo "marcador detectável", conforme usado no presente documento, refere-se a qualquer tipo de marcador que seja detectável, ligado a ou incorporado no derivado de pirimidina e, portanto, permite a determinação da presença do derivado de pirimidina. Em modalidades particulares, o marcador é um isótopo, tal como um radioisótopo, que permite o uso do derivado de pirimidina como um radiomarcador. Métodos para incorporar marcadores, tais como isótopos, em compostos são conhecidos na técnica. A presença do marcador permite o uso dos derivados de pirimidina da invenção em diagnóstico ou prognóstico. Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina que compreende um marcador é usado em conjunto com um agente de penetração na membrana.

[00166] A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende os derivados de pirimidina de fórmula (I) ou seus sais, opcionalmente compreendendo um marcador detectável, para uso no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana em um mamífero hospedeiro. Em modalidades particulares, a composição compreende ainda um agente de penetração na membrana.

[00167] Os inventores descobriram, surpreendentemente, que derivados de pirimidina de fórmula (I) ou uma composição dos mesmos, que compreendem opcionalmente um átomo isotópico detectável, podem ser usados para detectar uma infecção bacteriana em um mamífero hospedeiro; tal como, por exemplo, para o diagnóstico de endocardite, uma doença desenvolvida após uma cirurgia protética da válvula. De fato, os derivados de pirimidina de acordo com a invenção ou suas composições que compreendem um marcador detectável podem identificar uma infecção bacteriana Gram-negativa no hospedeiro e podem ser absorvidos por uma célula bacteriana. De

preferência, seu uso é na presença de um agente de penetração na membrana. Derivados de pirimidina ou composições dos mesmos podem, por exemplo, ser usadas como radiomarcador para imagiologia *in vivo*.

[00168] Geralmente, o método de detecção usado no diagnóstico dependerá da natureza do marcador. Por exemplo, para fins de imagem in vivo, o derivado de pirimidina compreenderá um radiomarcador e o tipo de instrumento de detecção dependerá do radiomarcador. Por exemplo, o derivado de pirimidina que compreende opcionalmente pelo menos um isótopo detectável de acordo com a invenção, pode ser detectado usando imagem beta, gama, pósitron ou raios-x, em que, por exemplo, a irradiação beta ou gama é fornecida pelo isótopo relevante e é detectada em um comprimento de onda apropriado.

[00169] O derivado de pirimidina que compreende opcionalmente um isótopo detectável pode ser usado, por exemplo, para imagiologia por raios X, espectroscopia de ressonância magnética (MRS) ou imagiologia de MRI, ultrassonografia, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada de emissão única (SPECT).

[00170] O derivado de pirimidina detectável pode ser detectado através do isótopo ^{19}F ou ^{13}C ou uma combinação dos mesmos para MRS/ MRI através de técnicas de química orgânica bem conhecidas.

[00171] Outro derivado de pirimidina detectável também pode compreender um isótopo selecionado a partir de ^{19}F, ^{11}C, ^{75}Br, ^{76}Br ou ^{120}I ou uma combinação dos mesmos para técnicas de PET.

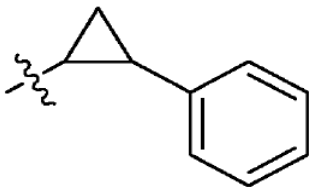
[00172] Outros derivados de pirimidina detectáveis compreendem um isótopo selecionado a partir de ^{18}F ou ^{11}C ou uma combinação dos mesmos para imagiologia PET *in vivo*, conforme descrito em Bengt Langstrom em *Acta Chemica Scandinavia*, 53: 651-669 (1999) ou em *Nuclear Medicine Journal* 58(7): 1094-1099(2017) A.M.J. Paans em

https://cds.cern.ch/record/1005065/files/p363.pdf.

[00173] O derivado de pirimidina também pode compreender ^{123}I e ^{131}I para SPECT, conforme descrito por Kulkarni, *Int. J. Rad. Appl. & Inst* (parte B)18: 64 (1991).

[00174] O derivado de pirimidina também pode ser detectável com tecnécio-99m (^{99m}Tc). A modificação do derivado de pirimidina para introduzir um ligante que se ligue a tais íons metálicos pode ser realizada por aqueles versados na técnica. A preparação de derivados detectáveis de ^{99m}Tc é bem conhecida na técnica (Zhuang em *Nuclear Medicine & Biology* 26 (2): 217-24 (1999).

[00175] Um derivado de pirimidina preferido de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado dos mesmos para uso como radiomarcador, tal como no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana, compreende um grupo fenilciclopropila, conforme ilustrado na fórmula (IV).



(IV).

[00176] Os derivados de pirimidina mais preferidos de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado dos mesmos, tal como para uso como radiomarcador, compreendem um grupo difluorofenilciclopropila.

[00177] Os derivados de pirimidina mais preferidos de fórmula (I) ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado dos mesmos, para uso como

radiomarcador compreendem um grupo 3,4-difluorofenilciclopropila, conforme ilustrado na fórmula (II).

[00178] Por radiomarcador entenda-se um derivado de pirimidina no qual um ou mais átomos são substituídos por um radionuclídeo ou isótopo a ser usado como marcador para explorar células, tecidos ou fluidos de um mamífero hospedeiro e identificar a presença e a importância de uma infecção bacteriana no hospedeiro, por exemplo, sobre a superfície de uma válvula protética.

[00179] Por radionuclídeo ou isótopo entenda-se, por exemplo, ^{3}H, ^{18}F, ^{19}F, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{120}I , ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{15}O, ^{13}N.

[00180] Por radiomarcador entenda-se também um derivado de pirimidina associado a um agente de contraste tal como, por exemplo, um agente de contraste para MRI ou marcadores de MR para imagiologia por Ressonância Magnética (MRI); ou um agente de contraste usado em imagiologia de ultrassom intensificadas com contraste.

[00181] O derivado de pirimidina ou composição do mesmo usada como radiomarcador é administrada local ou sistemicamente através de inalação, ingestão ou injeção ou por meio de um reservatório implantado no mamífero hospedeiro em uma dose que é relevante para um dispositivo de imagiologia selecionado. A administração pode ser oral, parentérica, tópica, retal, nasal, vaginal.

[00182] Por via parentérica entenda-se por via subcutânea, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular e assim por diante.

[00183] Em modalidades particulares, o derivado de pirimidina é administrado juntamente com um agente de penetração na membrana. A administração juntamente com um agente de penetração na membrana, conforme usado no presente documento, pode ser através de administração concomitante em: (1) uma composição farmacêutica

unitária que inclui ambos os compostos; ou (2) composições farmacêuticas separadas, cada uma incluindo um dos compostos, contanto que assegure no corpo a presença tanto do derivado de pirimidina quanto do agente de penetração na membrana. Alternativamente, a combinação pode ser administrada separadamente de uma maneira sequencial, em que um agente de tratamento é administrado primeiro e o outro depois ou vice-versa. Tal administração sequencial pode ser próxima ou distante no tempo, contanto que assegure no corpo a presença tanto do derivado de pirimidina quanto do agente de penetração na membrana.

[00184] Os níveis de administração da dose ao hospedeiro dependem de sua idade, peso, estado geral de saúde, sexo, tempo de administração, forma de administração e assim por diante e são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Eles podem variar entre 0,001 µg/kg/dia e 10.000 mg/kg/ dia, de acordo com a técnica de imagem selecionada.

[00185] Uma imagem *in vivo* resultante da infecção bacteriana do mamífero hospedeiro é fornecida, por exemplo, na posição da válvula protética.

[00186] Outras aplicações dos derivados de pirimidina da presente invenção incluem o monitoramento da contaminação bacteriana em amostras, tal como em amostras biológicas. Amostras típicas onde isso é de interesse são água, sangue, carne etc.

Breve Descrição das Figuras

[00187] A **Figura 1** ilustra uma comparação da estrutura da parede celular do envelope entre bactérias Gram-negativas (1) e bactérias Gram-positivas (2) com uma membrana citoplasmática interna similar (B) feita de porinas (D) e uma parede celular de peptidoglicano (A) feita de cadeias peptídicas geralmente reticuladas para ambas as classes de bactérias. As bactérias Gram-negativa (1) diferem das bactérias Gram-

positivas (2) por uma membrana externa adicional (C) feita de lipopolissacarídeos (LPS) e porinas (D).

[00188] A **Figura 2** ilustra o efeito das moléculas 2329 (purina) e 2666 (pirazolopirimidina) em diferentes concentrações combinadas com 35 µg/ml de PMBN (representado por P) sobre a formação de biofilme de *E. coli*.

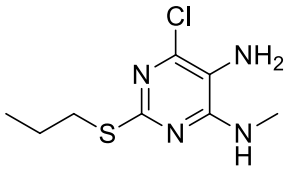
[00189] A **Figura 3** ilustra a cinética de inibição de *E. coli* de uma molécula de pirazolo (2666) e uma purina (2329) em combinação com 50 µg/ml de PMBN (representado por P50) comparado com Ampicilina.

[00190] A invenção é ilustrada pelos exemplos não limitativos a seguir.

1. Preparação de Derivados de Pirimidina

Exemplo 1: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c)

6-Cloro-N^4-metil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**1a**)



[00191] 4,6-dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvido em metanol (2 mL) e suplementado com uma solução de % metilamina a 33 % p/p em metanol (0,76 mL, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100ºC durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna em sílica-gel

Rendimento: 96 %.

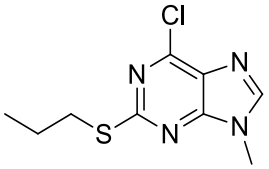
Ponto de fusão: 119-121°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,64 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,87 (d, J=4,5 Hz, 3H, $NHC\boldsymbol{H_3}$), 2,96 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,71 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,01 (q, J=4,4 Hz, 1H,

N***H***CH_3).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 22,6 (SCH_2***C***H_2CH_3), 27,8 (NH***C***H_3), 32,1 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 120,0 (C-5), 137,1 (C-6), 153,2 (C-4), 155,4 (C-2).

6-Cloro-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**1b**)



[00192] Uma solução de (**1a**) (233,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130ºC sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

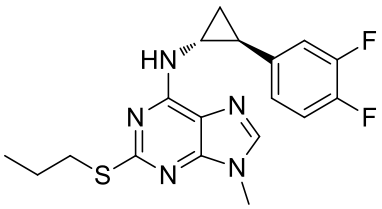
Rendimento: 77%.

Ponto de fusão: 75-78°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H$_3$***), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H$_2$***CH_3), 3,18 (t, J=7,2 Hz, 2H, S***CH_2***CH_2CH_3), 3,79 (s, 3H, N***CH_3***), 8,48 (s, 1H, 8-***H***),

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,2 (SCH_2CH_2***C***H_3), 22,0 (SCH_2***C***H_2CH_3), 29,9 (N***C***H_3), 32,6 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,7 (C-6), 153,2 (C-4), 163,9 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**1c**)



[00193] Uma solução de (**1b**) (122,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (*1R,2S*)- 2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13

mL) e depois aquecida a 90ºC sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 42%.

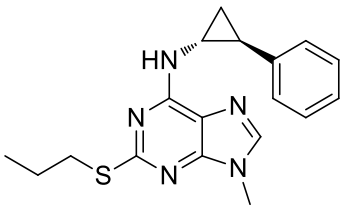
Ponto de fusão: 94-96°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,65 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, NHCH($CH_2$)C***H***Ph), 3,02(m,2H,$SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,76 (s, 3H, $NC\boldsymbol{H_3}$), 5,98 (bs, 1H, N***H***), 6,97 (m, 1H, 6'-***H***), 7,07 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,2 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 29,7 (N***C***H_3), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,4 (NH***C***H($CH_2$)CHPh), 115,5 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,4 (C-5), 122,6 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,5 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,8 (C-4), 154,5 (C-6), 165,6 (C-2).

Exemplo 2: Síntese de 9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c)

9-Metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**2c**)



[00194] Uma solução de (**1b**) (122,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropanamina (56,0 mg, 1,1 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90 °C sob refluxo durante 4 h. Após destilação dos solventes sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 27%.

Ponto de fusão: 171-172,5°C.

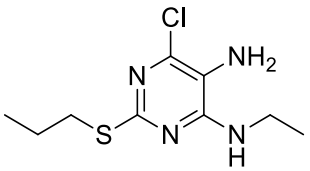
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,33 (m, 2H,

NHCH(C***H₂***)CHPh), 1,60 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 2,13 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C$***H***Ph), 2,92 (m, 1H, SC***H₂***CH_2CH_3), 3,06 (m, 1H, SC***H₂***CH_2CH_3), 3,22 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,75 (s, 3H, NC***H₃***), 5,97 (bs, 1H, N***H***), 7,19 (m, 3H, 2'-***H***/4'-***H***/6'-***H***), 7,30 (m, 2H, 3'-***H***/5'-***H***), 7,58 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 16,8 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 22,8 (SCH_2***C***H_2CH_3), 25,7 ($NHCH(CH_2)$***C***HPh), 29,7 (N***C***H_3), 33,3 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,5 (NH***C***$H(CH_2)$CHPh), 117,4 (C-5), 126,0 (C-4'), 126,2 (C-2'/C-6'), 128,3 (C-3'/C-5'), 139,5 (C-8), 140,9 (C-1'), 150,8 (C-4), 154,6 (C-6), 165,6 (C-2).

Exemplo 3: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c)

6-Cloro-N^4-etil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**3a**)



[00195] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em uma solução de etilamina a 2,0 M em metanol (3,2 mL, 6,4 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100 C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 77%.

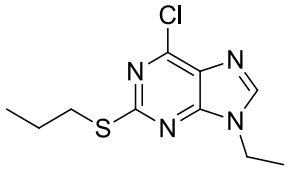
Ponto de fusão: 96-98°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d₆*) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H, $NHCH_2C$***H₃***), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 3,37 (m, 2H, NHC***H₂***CH_3), 4,75 (s, 2H, N***H₂***), 6,95 (t, J=4,8 Hz, 1H, N***H***CH_2CH_3).

^{13}C RMN (DMSO-*d₆*) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 14,3 ($NHCH_2$***C***H_3), 22,7 (SCH_2***C***H_2CH_3), 32,1 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 35,7 (NH***C***H_2CH_3), 119,8 (C-5),

137,3 (C-6), 152,5 (C-4), 155,3 (C-2).

6-Cloro-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**3b**)



[00196] Uma solução de (**3a**) (247,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

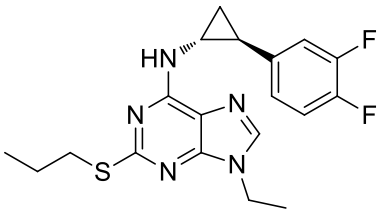
Rendimento: 77%.

Ponto de fusão: 96-97,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,44 (t, J=7,3 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,24 (q, J=7,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 8,56 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,6 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 39,9 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 128,1 (C-5), 146,0 (C-8), 148,8 (C-6), 152,7 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**3c**)



[00197] Uma solução de (**3b**) (129,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90 °C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio

de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 43%.

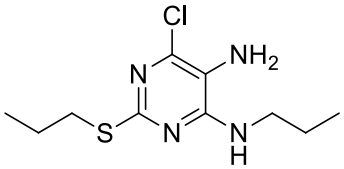
Ponto de fusão: 109,5-111,5°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,67 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,18 (q, J=7,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 5,90 (bs, 1H, $N\boldsymbol{H}$), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,5 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,1 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 38,7 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 138,5 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,5 (C-6), 165,4 (C-2).

Exemplo 4: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (4c)

6-Cloro-N^4-propil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**4a**)



[00198] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com *n*-propilamina (370,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 30 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 91%.

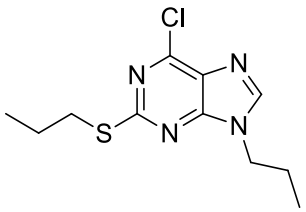
Ponto de fusão: 100-102°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 0,95 (t,

J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,56 (h, J=7,3 Hz, 2H, $NHCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,64 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,32 (m, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,76 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,96 (t, J=4,8 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 11,5 ($NHCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$) 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,9 ($NHCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 42,7 ($NH\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2),

6-Cloro-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**4b**)



[00199] Uma solução de (**4a**) (261,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

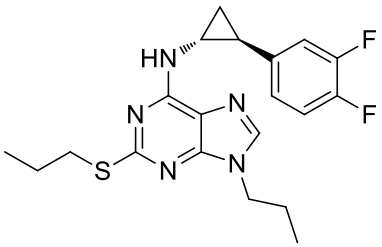
Rendimento: 94%.

Ponto de fusão: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,85 (t, J=7,4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,86 (h, J=7,3 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,18 (t, J=7,0 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 8,55 (s, 1H, 8-***H***).

[00200] ^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 10,9 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,3 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 45,3 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 128,0 (C-5), 146,4 (C-8), 148,9 (C-6), 152,9 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**4c**)



[00201] Uma solução de (4**b**) (136,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 45%.

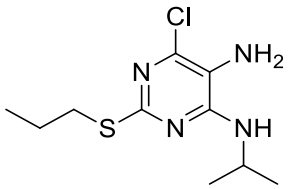
Ponto de fusão: 97-99°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 6H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$/$SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,67 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,90 (h, J=7,4 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, NHCH($CH_2$)C***H***Ph), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,09 (t, J=7,1 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 5,86 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 11,2 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,7 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 23,3 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 (NH***C***H($CH_2$)CHPh), 45,3 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,0 (C-8),147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,5 (C-6), 165,4 (C-2).

Exemplo 5: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (5c)

6-Cloro-*N*^{4}-isopropil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**5a**)



[00202] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com isopropilamina (370,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 90 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

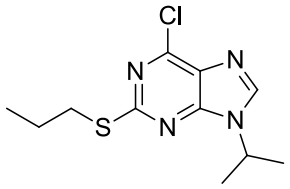
Rendimento: 95%.

Ponto de fusão: 81-83°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,19 (d, J=6,5 Hz, 6H, $NHCH(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,16 (m, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_3)_2$), 4,81 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,69 (d, J=6,9 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH(CH_3)_2$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,2 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 42,6 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_3)_2$), 119,7 (C-5), 137,3 (C-6), 151,7 (C-4), 155,1 (C-2).

6-Cloro-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**5b**)



[00203] Uma solução de (**5a**) (261,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

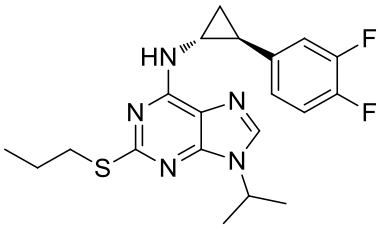
Rendimento: 37%.

Ponto de fusão: 121-122,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,56 (d, J=6,8 Hz, 6H, NCH(C***H*$_3$**)$_2$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 4,80 (hept, J=6,8 Hz, 1H, NC***H***(CH$_3$)$_2$), 8,62 (s, 1H, 8-***H***),

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,7 (NCH(***C***H$_3$)$_2$), 22,1 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 32,6 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 47,9 (N***C***H(CH$_3$)$_2$), 128,4 (C-5), 144,7 (C-8), 148,9 (C-6), 152,3 (C-4), 163,5 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**5c**)



[00204] Uma solução de (**5b**) (136,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90 °C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 47%.

Ponto de fusão: 98,5-100,5°C.

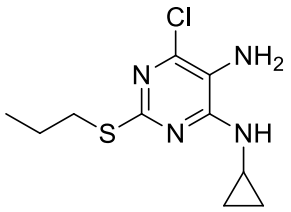
^{1}H RMN (CDCl$_3$) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,31 (m, 2H, NHCH(C***H*$_2$**)CHPh), 1,58 (dd, J=6,8 Hz/1,6 Hz, 6H, NCH(C***H*$_3$**)$_2$), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 2,08 (m, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 3,04 (m, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 3,10 (bs, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,77 (hept, J=6,8 Hz, 1H, NC***H***(CH$_3$)$_2$), 5,95 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,68 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (CDCl$_3$) δ 13,5 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 16,0 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 22,6 (NCH(***C***H$_3$)$_2$), 22,9 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 25,2 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 33,2 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 33,3 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 47,0 (N***C***H(CH$_3$)$_2$), 115,7 (d,

J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,9 (C-5), 122,8 (C-6'), 136,7 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,0 (C-4), 154,6 (C-6), 165,1 (C-2).

Exemplo 6: Síntese de 9-ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (6c)

6-Cloro-N^4-ciclopropil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**6a**)



[00205] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com ciclopropilamina (360,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 30 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

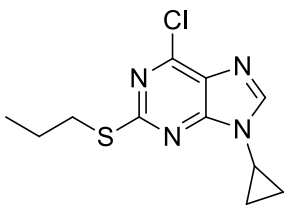
Rendimento: 92%.

Ponto de fusão: 96-98°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,49 (s, 2H, NHCH(C***H₂***)$_2$), 0,73 (d, J=5,7 Hz, 2H, NHCH(C***H₂***)$_2$), 0,95 (t, J=7,1 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,66 (h, J=7,0 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 2,80 (m, 1H, NHC***H***$(CH_2)_2$), 2,97 (t, J=6,9 Hz, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 4,74 (s, 2H, N***H₂***), 7,09 (s, 1H, N***H***$CH(CH_2)_2$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 6,2 (NHCH(***C***$H_2)_2$), 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 22,8 (SCH_2***C***H_2CH_3), 24,1 (NH***C***$H(CH_2)_2$), 32,2 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 120,0 (C-5), 137,3 (C-6), 153,4 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-ciclopropil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**6b**)



[00206] Uma solução de (**6a**) (259,0 mg, 1 mmol) em ácido acético

(2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

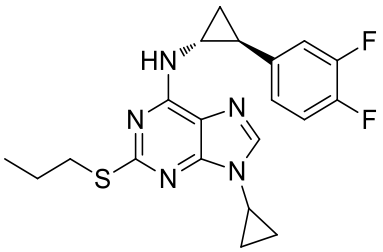
Rendimento: 58%.

Ponto de fusão: 128,5-130°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,09 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_2$), 1,16 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_2$), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,55 (m, 1H, $NC\boldsymbol{H}(CH_2)_2$), 8,52 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 5,4 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_2$), 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,6 ($N\boldsymbol{C}H(CH_2)_2$), 32,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 128,2 (C-5), 146,7 (C-8), 148,8 (C-6), 153,9 (C-4), 163,9 (C-2).

9-Ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**6c**)



[00207] Uma solução de (**6b**) (135,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 40%.

Ponto de fusão: 137-139°C.

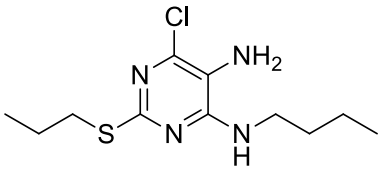
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,10 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_2$), 1,13 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_2$), 1,31 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$),

3,03 (m, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 3,10 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,38 (tt, J=7,1 Hz/3,9 Hz, 1H, NC***H***$(CH_2)_2$), 5,88 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 5,9 (NCH(***C***$H_2)_2$), 13,5 (SCH_2CH_2***C***H_3), 16,1 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 22,9 (SCH_2***C***H_2CH_3), 25,2 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 25,3 (N***C***H$(CH_2)_2$), 33,2 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,4 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,4 (C-8),147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 151,6 (C-4), 154,4 (C-6), 165,6 (C-2).

Exemplo 7: Síntese de 9-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (7c)

N^4-Butil-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**7a**)



[00208] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com *n*-butilamina (460,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 30 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 95%.

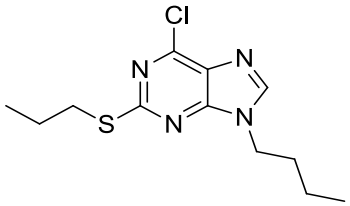
Ponto de fusão: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_2C$***H₃***), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,35 (h, J=7,4 Hz, 2H, $NHCH_2CH_2C$***H₂***CH_3), 1,55 (p, J=7,5 Hz, 2H, $NHCH_2C$***H₂***CH_2CH_3), 1,64 (h, J=7,4 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 2,95 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 3,37 (m, 2H, NHC***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 4,76 (s, 2H, N***H₂***), 6,94 (t, J=5,2 Hz, 1H, N***H***$CH_2CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 13,7 ($NHCH_2CH_2CH_2$***C***H_3),

19,6($NHCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,8 ($NHCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 40,6 ($NH\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

9-Butil-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**7b**)



[00209] Uma solução de (**7a**) (275,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

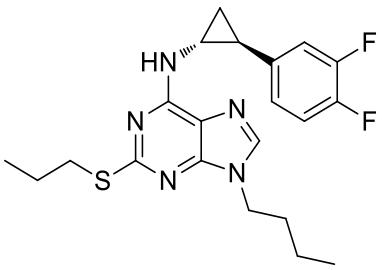
Rendimento: 72%.

Ponto de fusão: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,26 (h, J=7,4 Hz, 2H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,83 (p, J=7,2 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,22 (t, J=7,1 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 8,56 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,3 ($NCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 19,2 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,9 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 43,3 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 127,9 (C-5), 146,3 (C-8), 148,9 (C-6), 152,8 (C-4), 163,8 (C-2).

9-Butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**7c**)



[00210] Uma solução de (**7b**) (143,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 61%.

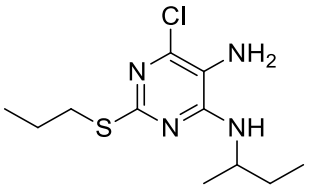
Ponto de fusão: 85-87°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (m, 6H, $NCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$/$SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,33 (m, 4H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$/$NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,86 (p, J=7,3 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,10 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,13 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,14 (t, J=7,1 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 6,19 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,64 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$/$NCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,0 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 19,8 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 31,9 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,4 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 43,5 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,7 (C-6'), 136,5 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,3 (C-6), 165,8 (C-2).

Exemplo 8: Síntese de 9-(*sec*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (8c)

N^{4}-(*sec*-Butil)-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**8a**)



[00211] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com *sec*-butilamina

(460,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 90 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

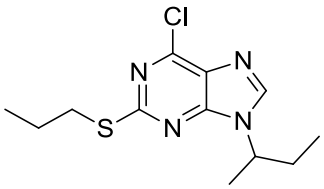
Rendimento: 81%.

Ponto de fusão: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,87 (t, J=7,4 Hz, 3H, NHCH(CH$_3$)CH$_2$C***H*$_3$**), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3H, NHCH(C***H*$_3$**)CH$_2$CH$_3$), 1,53 (m, 2H, NHCH(CH$_3$)C***H*$_2$**CH$_3$), 1,64 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH$_2$CH$_3$), 4,01 (hept, J=6,6 Hz, 1H, NHC***H***(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$), 4,81 (s, 2H, N***H*$_2$**), 6,64 (d, J=7,5 Hz, 1H, N***H***CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 10,5 (NHCH(CH$_3$)CH$_2$***C***H$_3$), 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 19,8 (NHCH(***C***H$_3$)CH$_2$CH$_3$), 22,8 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 28,6 (NHCH(CH$_3$)***C***H$_2$CH$_3$), 32,1 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 47,9 (NH***C***H(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$), 119,7 (C-5), 137,3 (C-6), 152,0 (C-4), 155,0 (C-2).

9-(*sec*-Butil)-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**8b**)



[00212] Uma solução de (**8a**) (275,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 4 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 39%.

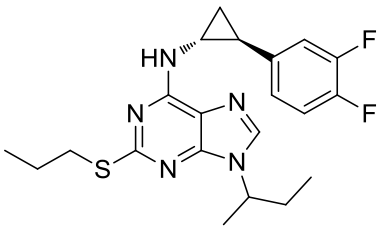
Ponto de fusão: 64-66°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,74 (t, J=7,4 Hz, 3H, NCH(CH$_3$)CH$_2$C***H*$_3$**), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H*$_3$**), 1,57 (d, J=6,9 Hz, 3H, NCH(C***H*$_3$**)CH$_2$CH$_3$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H*$_2$**CH$_3$), 1,95 (m, 2H, NCH(CH$_3$)C***H*$_2$**CH$_3$),

3,15 (m, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 4,57 (m, 1H, NC***H***$(CH_3)CH_2CH_3$), 8,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d₆*) δ 10,5 (NCH$(CH_3)CH_2$***C***H_3), 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 19,8 (NCH(***C***$H_3)CH_2CH_3$), 22,1 (SCH_2***C***H_2CH_3), 28,3 (NCH(CH_3)***C***H_2CH_3), 32,6 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 53,6 (N***C***H$(CH_3)CH_2CH_3$), 128,2 (C-5), 145,1 (C-8), 149,0 (C-6), 152,5 (C-4), 163,6 (C-2).

9-(*sec*-Butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**8c**)



[00213] Uma solução de(**8b**) (143,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 4 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 66%.

Ponto de fusão: 68-71°C.

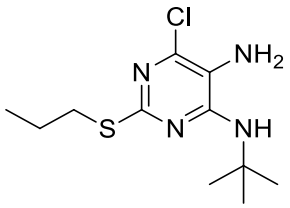
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,85 (td, J=7,4 Hz/1,6 Hz, 3H, NCH$(CH_3)CH_2C$***H₃***), 0,96 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,33 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 1,57 (d, J=6,9 Hz, 3H, NCH(C***H₃***)CH_2CH_3), 1,69 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 1,95 (m, 2H, NCH$(CH_3)C$***H₂***CH_3), 2,10 (m, 1H, NHCH$(CH_2)C$***H***Ph), 3,03 (m, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,52 (m, 1H, NC***H***$(CH_3)CH_2CH_3$), 6,12 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,10 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,67 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 10,7 (NCH$(CH_3)CH_2$***C***H_3), 13,5 (SCH_2CH_2***C***H_3), 15,9 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 20,6 (NCH(***C***$H_3)CH_2CH_3$), 22,9 (SCH_2***C***H_2CH_3), 25,2 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 29,5 (NCH(CH_3)***C***H_2CH_3), 33,2

(S***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 53,0 (N***C***H(CH_3)CH_2CH_3), 115,8 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,3 (C-5), 122,8 (C-6'), 137,0 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,4 (C-6), 165,1 (C-2).

Exemplo 9: Síntese de 9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (9c)

N^4-(*terc*-Butil)-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**9a**)



[00214] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com *terc*-butilamina (460,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100 °C durante 24 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

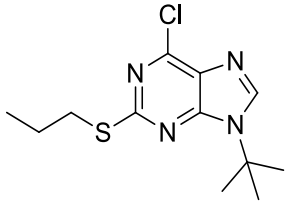
Rendimento: 88%.

Ponto de fusão: 88-89°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,43 (s, 9H, NHC(C***H₃***)$_3$), 1,62 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 2,95 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 4,91 (bs, 2H, N***H₂***), 6,19 (s, 1H, N***H***C(CH_3)$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 22,9 (SCH_2***C***H_2CH_3), 28,5 (NHC(***C***H_3)$_3$), 31,9 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 51,9 (NH***C***(CH_3)$_3$), 120,3 (C-5), 137,6 (C-6), 152,1 (C-4), 154,5 (C-2).

9-(*terc*-Butil)-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**9b**)



[00215] Uma solução de (**9a**) (275,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 10 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

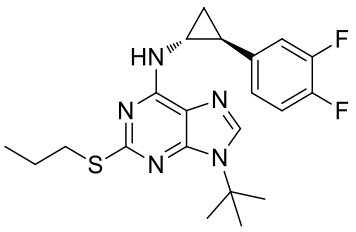
Rendimento: 41%.

Ponto de fusão: 116-117°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,74 (m, 11H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3/NC(C\boldsymbol{H_3})_3$), 3,14 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 8,54 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 28,3 ($NC(\boldsymbol{C}H_3)_3$), 32,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 58,0 ($N\boldsymbol{C}(CH_3)_3$), 129,0 (C-5), 144,2 (C-8), 149,3 (C-6), 152,6 (C-4), 162,9 (C-2).

9-(*terc*-Butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**9c**)



[00216] Uma solução de (**9b**) (143,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 2 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 56%.

Ponto de fusão: 125-128°C.

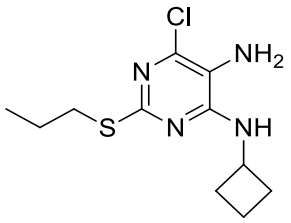
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,29 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,77 (m, 11H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3/NC(C\boldsymbol{H_3})_3$), 2,08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,06 (m, 3H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3/NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$),

5,95 (bs, 1H, N***H***), 7,08 (m, 2H, 5'-***H***/6'-***H***), 7,17 (m, 1H, 2'-***H***), 7,70 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,6 (SCH_2CH_2***C***H_3), 15,6 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 23,1 (SCH_2***C***H_2CH_3), 25,2 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 29,0 (NC(***C***$H_3)_3$), 33,0 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 33,2 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 57,1 (N***C***$(CH_3)_3$), 116,2 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 118,9 (C-5), 123,1 (C-6'), 136,5 (C-8), 137,8 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,7 (C-4), 154,9 (C-6), 164,3 (C-2).

Exemplo 10: Síntese de 9-ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (10c)

6-Cloro-N^4-ciclobutil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**10a**)



[00217] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com ciclobutilamina (440,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 96%.

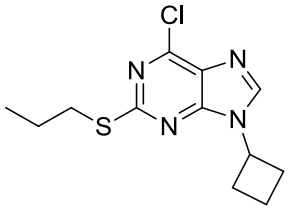
Ponto de fusão: 73-75,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 1,72 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)₃), 1,95 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)₃), 2,29 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)₃), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 4,38 (h, J=8,0 Hz, 1H, NHC***H***$(CH_2)_3$), 4,80 (s, 2H, N***H₂***), 7,11 (d, J=6,3 Hz, 1H, N***H***$CH(CH_2)_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 14,9 (NHCH(***C***$H_2)_3$), 22,7 (SCH_2***C***H_2CH_3), 30,2 (NHCH(***C***$H_2)_3$), 32,1 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 46,3

(NH***C***H$(CH_2)_3$), 119,7 (C-5), 137,4 (C-6), 151,5 (C-4), 155,1 (C-2).

6-Cloro-9-ciclobutil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**10b**)



[00218] Uma solução de (**10a**) (273,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130 °C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

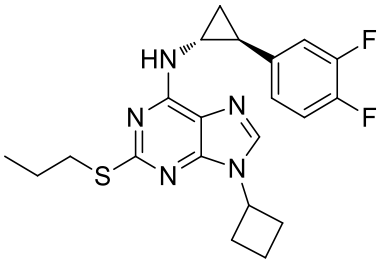
Rendimento: 62%.

Ponto de fusão: 89-91,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H*****$_3$**), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H*****$_2$**CH_3), 1,90 (m, 2H, $NCH(C$***H*****$_2)_3$**), 2,47 (m, 2H, $NCH(C$***H*****$_2)_3$**), 2,73 (m, 2H, $NCH(C$***H*****$_2)_3$**), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*****$_2CH_2CH_3$**), 5,03 (p, J=8,6 Hz, 1H, NC***H***$(CH_2)_3$), 8,66 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 14,8 ($NCH($***C***$H_2)_3$), 22,1 (SCH_2***C***H_2CH_3), 29,2 ($NCH($***C***$H_2)_3$), 32,7 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 48,8 (N***C***$H(CH_2)_3$), 128,3 (C-5), 145,1 (C-8), 148,9 (C-6), 152,5 (C-4), 163,7 (C-2).

9-Ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**10c**)



[00219] Uma solução de (**10b**) (142,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13

mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 2 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 76%.

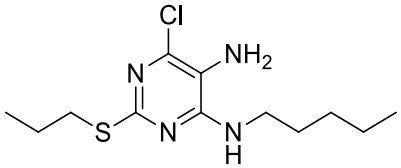
Ponto de fusão: 143-145°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,70 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,95 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 2,56 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_3$), 2,64 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_3$), 3,04 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,95 (p, J=8,6 Hz, 1H, $NC\boldsymbol{H}(CH_2)_3$), 6,06 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,74 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,3 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_3$), 16,0 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 30,5 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_3$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 48,8 ($N\boldsymbol{C}H(CH_2)_3$), 115,8 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,8 (C-6'), 137,3 (C-8), 137,8 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,5 (C-6), 165,2 (C-2).

Exemplo 11: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (11c)

6-Cloro-N^4-pentil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**11a**)



[00220] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com *n*-pentilamina (550,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 30 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

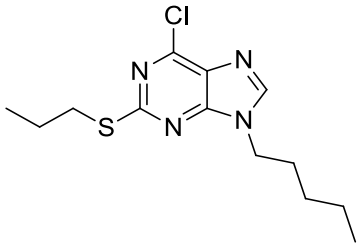
Rendimento: 96%.

Ponto de fusão: 68-69°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J=7,0 Hz, 3H, NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,30 (m, 4H, NHCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***C***H$_2$***CH$_3$), 1,55 (p, J=7,3 Hz, 2H, NHCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 3,34 (m, 2H, NHC***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 4,75 (s, 2H, N***H$_2$***), 6,95 (t, J=5,2 Hz, 1H, N***H***CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 13,9 (NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_3$), 21,9 (NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 22,8 (SCH$_2$***C***H$_2$CH$_3$), 28,3 (NHCH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 28,7 (NHCH$_2$CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 32,1 (S***C***H$_2$CH$_2$CH$_3$), 40,8 (NH***C***H$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**11b**)



[00221] Uma solução de (**11a**) (289,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 87%.

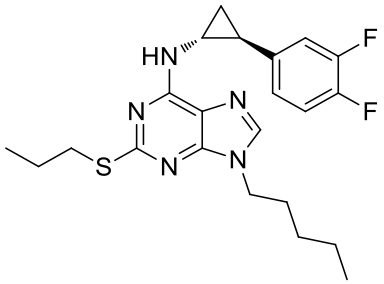
Ponto de fusão: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,23 (m, 2H, NCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 1,31 (m, 2H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,86 (p, J=7,2 Hz, 2H, NCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3,17 (t,

J=7,2 Hz, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 4,22 (t, J=7,1 Hz, 2H, NC***H₂***$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 8,56 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d₆*) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 13,7 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2$***C***H_3), 21,5 ($NCH_2CH_2CH_2$***C***H_2CH_3), 22,1 (SCH_2***C***H_2CH_3), 28,1 (NCH_2CH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 28,5 (NCH_2***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 32,6 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 43,6 (N***C***$H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 127,9 (C-5), 146,3 (C-8), 148,9 (C-6), 152,8 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**11c**)



[00222] Uma solução de (**11b**) (150,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 3 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 83%.

Ponto de fusão: 98-100,5°C.

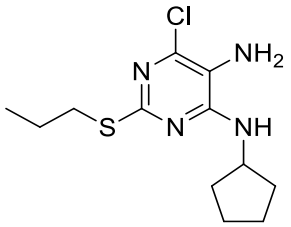
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, J=7,2 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2C$***H₃***), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,32 (m, 6H, NCH_2CH_2C***H₂***C***H₂***CH_3/NHCH(C***H₂***)CHPh), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 1,87 (p, J=7,3 Hz, 2H, NCH_2C***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 2,09 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,04 (m, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 3,10 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,12 (t, J=7,2 Hz, 2H, NC***H₂***$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 5,97 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-

H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,9 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,0 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,2 ($NCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 28,7 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 29,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 43,7 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,0 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,6 (C-6), 165,4 (C-2).

Exemplo 12: Síntese de 9-ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (12c)

6-Cloro-N^4-ciclopentil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**12a**)



[00223] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com ciclopentilamina (536,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100 °C durante 2 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 95%.

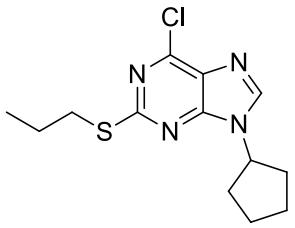
Ponto de fusão: 86-88°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,49 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_4$), 1,55 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_4$), 1,64 (m, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,70 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_4$), 1,96 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_4$), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,25 (h, J=6,7 Hz, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)_4$), 4,83 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,76 (d, J=6,3 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH(CH_2)_4$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 23,5

(NHCH(***C***H_2)$_4$), 32,1 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 32,2 (NHCH(***C***H_2)$_4$), 52,7 (NH***C***H(CH_2)$_4$), 119,9 (C-5), 137,2 (C-6), 152,0 (C-4), 155,0 (C-2).

6-Cloro-9-ciclopentil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**12b**)



[00224] Uma solução de (**12a**) (287,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

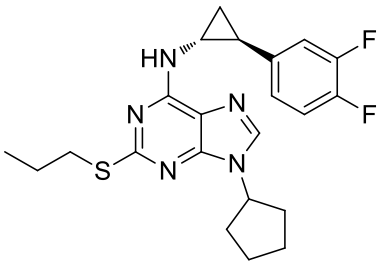
Rendimento: 37%.

Ponto de fusão: 81-83°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H*$_3$**), 1,74 (m, 4H, SCH_2C***H*$_2$**CH_3/NCH(C***H*$_2$**)$_4$), 1,90 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_4$), 2,06 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_4$), 2,19 (m, 2H, NCH(C***H*$_2$**)$_4$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**CH_2CH_3), 4,90 (p, J=7,6 Hz, 1H, NC***H***(CH_2)$_4$), 8,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 (SCH_2CH_2***C***H_3), 22,1 (SCH_2***C***H_2CH_3), 23,8 (NCH(***C***H_2)$_4$), 31,5 (NCH(***C***H_2)$_4$), 32,6 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 56,4 (N***C***H(CH_2)$_4$), 128,5 (C-5), 145,2 (C-8), 148,9 (C-6), 152,5 (C-4), 163,5 (C-2).

9-Ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**12c**)



[00225] Uma solução de (**12b**) (149,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila

(2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 3 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 35%.

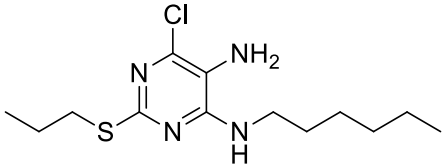
Ponto de fusão: 112-114°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,31 (m, 2H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,68 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,79 (m, 2H, NCH(C$\boldsymbol{H_2}$)$_4$), 1,94 (m, 2H, NCH(C$\boldsymbol{H_2}$)$_4$), 1,99 (m, 2H, NCH(C$\boldsymbol{H_2}$)$_4$), 2,09 (m, 1H, NHCH($CH_2$)C***H***Ph), 2,26 (m, 2H, NCH(C$\boldsymbol{H_2}$)$_4$), 3,04 (m, 2H, SC$\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,84 (p, J=7,4 Hz, 1H, NC***H***(CH_2)$_4$), 5,92 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,65 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,0 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 24,1 (NCH(***C***$H_2$)$_4$), 25,3 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 32,6 (NCH(***C***H_2)$_4$), 33,2 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 56,0 (N***C***H(CH_2)$_4$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,9 (C-5), 122,8 (C-6'), 137,4 (C-8), 137,9 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,0 (C-4), 154,6 (C-6), 165,0 (C-2).

Exemplo 13: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (13c)

6-Cloro-*N*^{4}-hexil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**13a**)



[00226] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com *n*-hexilamina (638,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso

selado e aquecida a 100 °C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

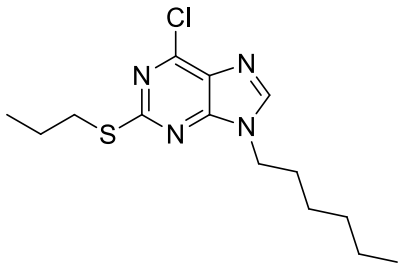
Rendimento: 85%.

Ponto de fusão: 54-57°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J=6,4 Hz, 3H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,29 (m, 6H, $NHCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,54 (p, J=6,9 Hz, 2H, $NHCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,94 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,34 (m, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 4,76 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,95 (t, J=4,9 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,9($NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,1 ($NHCH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 26,1 ($NHCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 28,6 ($NHCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 31,0 ($NHCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 40,9 ($NH\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**13b**)



[00227] Uma solução de (**13a**) (303,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

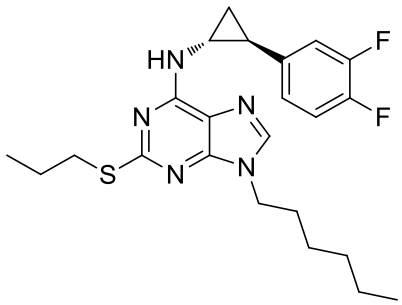
Rendimento: 90%.

Ponto de fusão: líquido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J=6,8 Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,25 (m, 6H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,74 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,84 (p, J=7,2 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,21 (t, J=7,1 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 8,56 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 13,8 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,9 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,5 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 28,8 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 30,5 ($NCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 43,6 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 127,9 (C-5), 146,3 (C-8), 148,9 (C-6), 152,8 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**13c**)



[00228] Uma solução de (**13b**) (157,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 60%.

Ponto de fusão: 84-86°C.

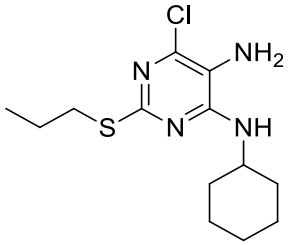
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,88 (m, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,30 (m, 8H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}C\boldsymbol{H_2}CH_3$/NHCH($C\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H,

$SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,86 (m, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,12 (t, J=7,2 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 5,96 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,0 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,0 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,5 ($NCH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 26,3 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 29,9 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 31,2 ($NCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 43,7 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,0 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,6 (C-6), 165,4 (C-2).

Exemplo 14: Síntese de 9-ciclo-hexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (14c)

6-Cloro-N^4-ciclo-hexil-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**14a**)



[00229] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com ciclo-hexilamina (625,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100 °C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

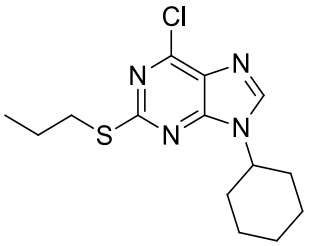
Rendimento: 91%.

Ponto de fusão: 90-93°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,22 (m, 5H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,64 (m, 3H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$/$NHCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,75 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,93 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 2,92 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,84 (m, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)_5$), 4,82 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,68 (d, J=7,1 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH(CH_2)_5$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 23,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 24,8 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 25,3 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 32,3 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 49,9 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)_5$), 119,7 (C-5), 137,4 (C-6), 151,6 (C-4), 155,0 (C-2).

6-Cloro-9-ciclo-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purina (**14b**)



[00230] Uma solução de (**14a**) (301,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 2 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

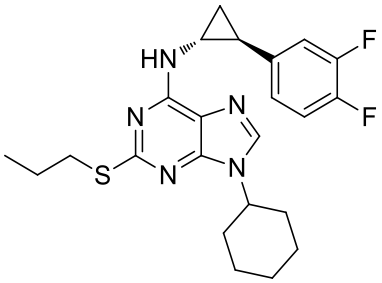
Rendimento: 62%.

Ponto de fusão: 93-95°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,25 (m, 1H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,44 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,75 (m, 3H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$/$NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,87 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,99 (m, 4H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 3,15 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,41 (m, 1H, $NC\boldsymbol{H}(CH_2)_5$), 8,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,2 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 24,8 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 25,0 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 31,7 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 32,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 55,0 ($N\boldsymbol{C}H(CH_2)_5$), 128,3 (C-5), 144,8 (C-8), 149,0 (C-6), 152,3 (C-4), 163,5 (C-2).

9-Ciclo-hexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**14c**)



[00231] Uma solução de (**14b**) (156,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 84%.

Ponto de fusão: 85-88°C.

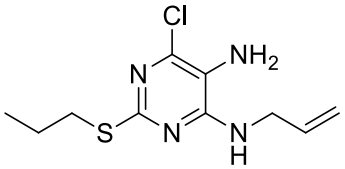
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,30 (m, 3H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh/NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,49 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 1,68 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,79 (m, 3H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$) 1,92 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 2,08 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 2,14 (m, 2H, $NCH(C\boldsymbol{H_2})_5$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,11 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,36 (m, 1H, $NC\boldsymbol{H}(CH_2)_5$), 5,98 (bs, 1H, $N\boldsymbol{H}$), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,67 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,1 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 23,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 25,3 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 25,6 ($NCH(\boldsymbol{C}H_2)_5$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 54,2 ($N\boldsymbol{C}H(CH_2)_5$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,7 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,0 (C-8), 138,0 (C-1'), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,6 (C-6), 165,0 (C-2).

Exemplo 15: Síntese de 9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-

difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c)

N^4-Alil-6-cloro-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**15a**)



[00232] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com alilamina (360,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 30 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

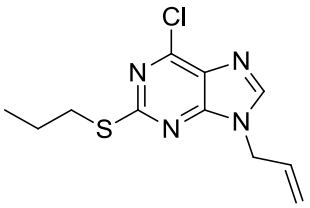
Rendimento: 92%.

Ponto de fusão: 55-57°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,62 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,02 (tt, J=5,4 Hz/1,5 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CHCH_2$), 4,80 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 5,11 (dq, J=10,3 Hz/1,4 Hz, 1H, $NHCH_2CHC\boldsymbol{H_2}$), 5,18 (dq, J=17,2 Hz/1,5 Hz, 1H, $NHCH_2CHC\boldsymbol{H_2}$), 5,92 (ddt, J=17,1 Hz/10,4 Hz/5,3 Hz, 1H, $NHCH_2C\boldsymbol{H}CH_2$), 7,15 (t, J=5,4 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CHCH_2$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 43,1 ($NH\boldsymbol{C}H_2CHCH_2$), 115,6 ($NHCH_2CH\boldsymbol{C}H_2$), 120,0 (C-5), 135,0 ($NHCH_2\boldsymbol{C}HCH_2$), 137,5 (C-6), 152,3 (C-4), 155,2 (C-2).

9-alil-6-cloro-2-(propiltio)-9*H*-purina (**15b**)



[00233] Uma solução de(**15a**) (259,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 2 h. Após destilação do

ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

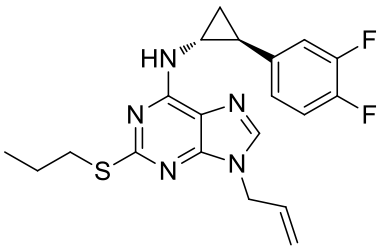
Rendimento: 89%.

Ponto de fusão: 47,5-49,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,73 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,15 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,87 (dt, J=5,5 Hz/1,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CHCH_2$), 5,13 (dd, J=17,1 Hz/1,3 Hz, 1H, $NCH_2CHC\boldsymbol{H_2}$), 5,24 (dd, J=10,3 Hz/1,3 Hz, 1H, $NCH_2CHC\boldsymbol{H_2}$), 6,07 (m, 1H, $NCH_2C\boldsymbol{H}CH_2$), 8,52 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 45,7 ($N\boldsymbol{C}H_2CHCH_2$), 118,2 ($NCH_2CH\boldsymbol{C}H_2$), 127,9 (C-5), 132,4 ($NCH_2\boldsymbol{C}HCH_2$), 146,2 (C-8), 149,0 (C-6), 152,7 (C-4), 164,1 (C-2).

9-Alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**15c**)



[00234] Uma solução de (**15b**) (135,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 89%.

Ponto de fusão: líquido.

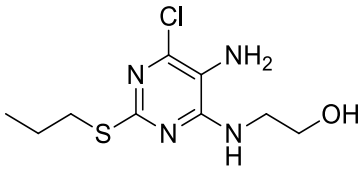
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,66 (h, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,04 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,74 (d, J=5,9 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CHCH_2$), 5,23 (dd,

J=17,1 Hz/1,0 Hz, 1H, $NCH_2CHC\boldsymbol{H_2}$), 5,30 (dd, J=10,2 Hz/1,0 Hz, 1H, $NCH_2CHC\boldsymbol{H_2}$), 6,01 (m, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H}CH_2$/N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,62 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,1 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 33,2 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 45,6 (N***C***H_2CHCH_2), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,3 (C-5), 119,0 ($NCH_2CH\boldsymbol{C}H_2$), 122,7 (C-6'), 132,0 ($NCH_2\boldsymbol{C}HCH_2$), 137,9 (C-1'), 138,7 (C-8),147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,6 (C-6), 165,7 (C-2).

Exemplo 16: Síntese de 2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (16c)

2-((5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)etanol (**16a**)



[00235] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com 2-aminoetanol (385,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 30 min. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

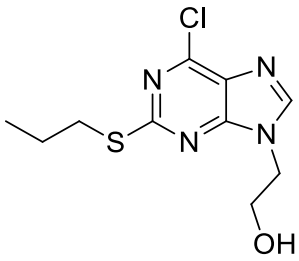
Rendimento: 79%.

Ponto de fusão: 99-102°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,93 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,43 (d, J=5,7 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CH_2OH$), 3,55 (d, J=5,7 Hz, 2H, $NHCH_2C\boldsymbol{H_2}OH$), 4,78 (t, J=5,5 Hz, 1H, $NHCH_2CH_2O\boldsymbol{H}$), 4,80 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,03 (t, J=5,2 Hz, 1H, N***H***CH_2CH_2OH).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 43,7 ($NH\boldsymbol{C}H_2CH_2OH$), 59,2 ($NHCH_2\boldsymbol{C}H_2OH$), 120,0 (C-5), 137,4 (C-6), 152,7 (C-4), 155,1 (C-2).

2-(6-Cloro-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (**16b**)



[00236] Uma solução de (**16a**) (263,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 4 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

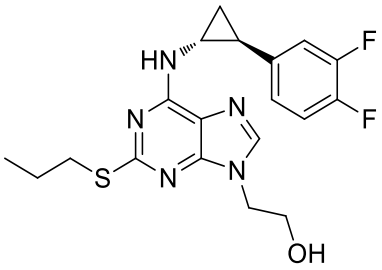
Rendimento: 57%.

Ponto de fusão: 81-83°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,73 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,78 (q, J=5,4 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}OH$), 4,26 (t, J=5,4 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2OH$), 4,99 (t, J=5,6 Hz, 1H, O***H***), 8,48 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 46,5 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2OH$), 58,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2OH$), 128,0 (C-5), 146,8 (C-8), 148,7 (C-6), 153,0 (C-4), 163,7 (C-2).

2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (**16c**)



[00237] Uma solução de (**16b**) (137,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila

(2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 42%.

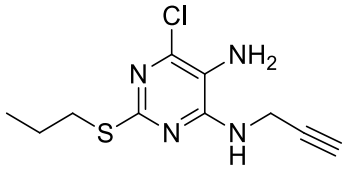
Ponto de fusão: 81-83°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,66 (bh, J=7,3 Hz, 3H, $O\boldsymbol{H}/SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,01 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,11 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,02 (m, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}OH$), 4,29 (m, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_2OH$), 6,05 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,61 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,9 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,6 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,2 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 48,2 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_2OH$), 61,6 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2OH$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,7 (C-5), 122,7 (C-6'), 137,7 (C-1'), 139,7 (C-8), 147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,1 (C-4), 154,6 (C-6), 165,8 (C-2).

Exemplo 17: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c.HCl)

6-Cloro-N^4-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)pirimidina-4,5-diamina (**17a**)



[00238] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com propargilamina (347,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 3 h. Após concentração da mistura

de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

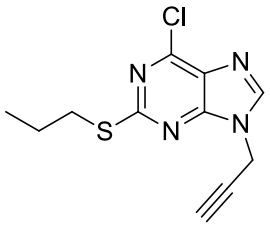
Rendimento: 78%.

Ponto de fusão: 90-92 C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,66 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,97 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,15 (t, J=2,4 Hz, 1H, $NHCH_2CC\boldsymbol{H}$), 4,16 (dd, J=4,8 Hz/2,3 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CCH$), 4,83 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,41 (t, J=4,7 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CCH$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,1 ($NH\boldsymbol{C}H_2CCH$), 32,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 73,1 ($NHCH_2C\boldsymbol{C}H$), 81,1 ($NHCH_2\boldsymbol{C}CH$), 120,3 (C-5), 137,9 (C-6), 151,8 (C-4), 155,1 (C-2).

6-Cloro-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purina (**17b**)



[00239] Uma solução de (**17a**) (258,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 2 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

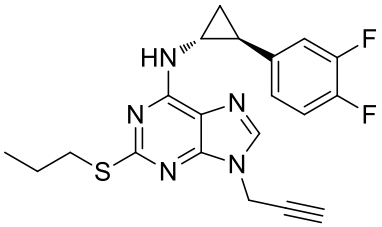
Rendimento: 62%.

Ponto de fusão: 68-70°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,19 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,57 (t, J=2,5 Hz, 1H, $NCH_2CC\boldsymbol{H}$), 5,13 (d, J=2,5 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CCH$), 8,58 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,1 ($N\boldsymbol{C}H_2CCH$), 76,6 ($NCH_2C\boldsymbol{C}H$), 77,2 ($NCH_2\boldsymbol{C}CH$), 127,9 (C-5), 145,5 (C-8), 149,1 (C-6), 152,3 (C-4), 164,4 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c**)



[00240] Uma solução de (**17b**) (134,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 4 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

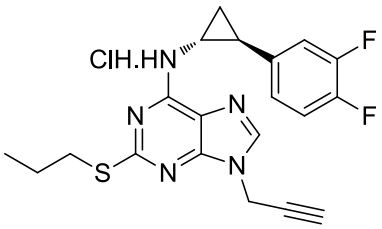
Rendimento: 86%.

Ponto de fusão: 72-74°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,33 (m, 2H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh$), 1,65 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,09 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 2,50 (t, J=2,6 Hz, 1H, $NCH_2CC\boldsymbol{H}$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,12 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,90 (d, J=2,6 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CCH$), 6,00 (bs, 1H, N***H***), 6,98 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,84 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,1 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 32,8 ($N\boldsymbol{C}H_2CCH$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 74,9 ($NCH_2C\boldsymbol{C}H$), 76,1 ($NCH_2\boldsymbol{C}CH$), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,9 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,3 (C-5), 122,6 (C-6'), 137,8 (C-1'), 138,1 (C-8),147,9-149,9 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 149,9 (C-4), 154,6 (C-6), 166,0 (C-2).

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (**17c.HCl**)



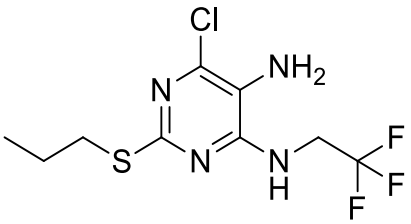
[00241] A uma solução de (**17c**) (200,0 mg, 0,5 mmol) em éter dietílico (5 mL) foi adicionada gota a gota uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado resultante do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 99%.

Ponto de fusão: 178-180°C.

Exemplo 18: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (18c)

6-Cloro-2-(propiltio)-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-4,5-diamina (**18a**)



[00242] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com 2,2,2-trifluoroetanamina (625,0 mg, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 24 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 76%.

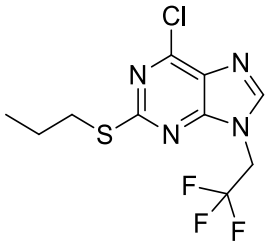
Ponto de fusão: 107-109°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,63 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,95 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,29 (m, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}CF_3$), 4,95 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 7,53 (s, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_2CF_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,6 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 41,2 (q, J=33 Hz, $NH\boldsymbol{C}H_2CF_3$), 120,5 (C-5), 122,7-126,0

(m, $NHCH_2\boldsymbol{C}F_3$), 138,8 (C-6), 151,9 (C-4), 154,8 (C-2).

6-Cloro-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purina (**18b**)



[00243] Uma solução de (**18a**) (301,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 2 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

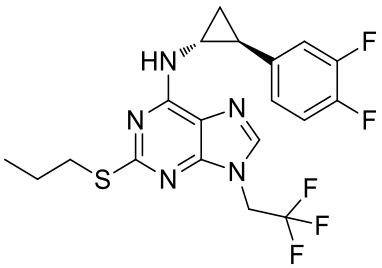
Rendimento: 48%.

Ponto de fusão: 140-143°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,00 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,73 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,19 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 5,27 (q, J=9,2 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CF_3$), 8,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,1 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,0 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 32,6 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 43,9 (q, J=35 Hz, $N\boldsymbol{C}H_2CF_3$), 123,4 (q, J=280 Hz, $NCH_2\boldsymbol{C}F_3$), 127,6 (C-5), 146,2 (C-8), 149,6 (C-6), 152,9 (C-4), 165,2 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (**18c**)



[00244] Uma solução de (**18b**) (156,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13

mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 89%.

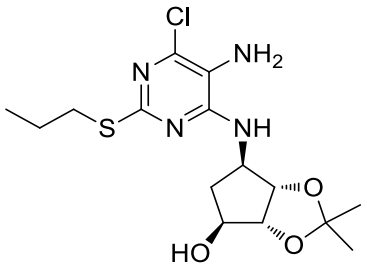
Ponto de fusão: 102-104°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,34 (m, 2H, NHCH($C\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,67 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,11 (m, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,10 (bs, 1H, $NHC\boldsymbol{H}(CH_2)CHPh$), 4,73 (qd, J=8,5 Hz/3,1 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CF_3$), 6,06 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,70 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,9 (NHCH($\boldsymbol{C}H_2$)CHPh), 22,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 33,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,3 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 44,0 (q, J=36 Hz, $N\boldsymbol{C}H_2CF_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 116,8 (C-5), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 122,7 (C-6'), 122,8 (q, J=279 Hz, CF_3), 137,7 (C-1'), 138,2 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,2-151,2 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,6 (C-4), 154,7 (C-6), 166,8 (C-2).

Exemplo 19: Síntese de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentan-1,2,3-triol (19d)

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-((5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetiltetra-hidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**19a**)



[00245] 4,6-Dicloro-2-(propiltio)pirimidin-5-amina (0,5 g, 2,1 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetra-hidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (1,1 g, 6,3 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e

aquecida a 100°C durante 12 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

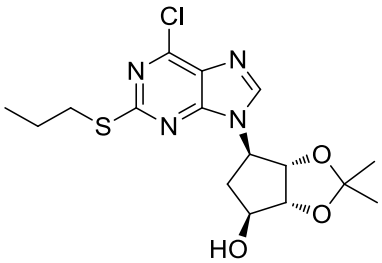
Rendimento: 90 %.

Ponto de fusão: ND.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,21 (s, 3H, $C(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,36 (s, 3H, $C(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,64 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,71 (m, 1H, 5'-***H***), 2,22 (m, 1H, 5'-***H***), 2,98 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,06 (bs, 1H, 4'-***H***), 4,26 (bs, 1H, 6'-***H***), 4,41 (d, J=5,9 Hz, 1H, 3a'-***H***), 4,51 (d, J=6,0 Hz, 1H, 6a'-***H***), 4,70 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 5,27 (d, J=3,1 Hz, 1H, O***H***), 6,63 (d, J=7,1 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 22,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 24,1 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 26,5 ($C(\boldsymbol{C}H_3)_2$), 32,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 35,9 (C-5'), 57,2 (C-6'), 75,3 (C-4'), 84,5 (C-6a'), 85,7 (3a'), 109,7 ($\boldsymbol{C}(CH_3)_2$), 119,7 (C-5), 136,6 (C-6), 152,4 (C-4), 155,9 (C-2).

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(6-Cloro-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetra-hidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**19b**)



[00246] Uma solução de (**19a**) (375,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 10 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 23%.

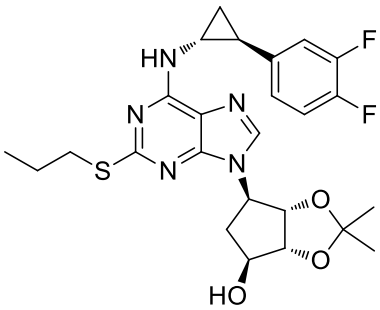
Ponto de fusão: ND.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,25 (s, 3H, $C(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,45 (s, 3H, $C(C\boldsymbol{H_3})_2$), 1,75 (h, J=7,2 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$),

2,25 (m, 1H, 5'-***H***), 2,51 (m, 1H, 5'-***H***), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H, SC***H₂***CH_2CH_3), 4,18 (bs, 1H, 4'-***H***), 4,56 (d, J=6,2 Hz, 1H, 3a'-***H***), 4,86 (m, 1H, 6'-***H***), 5,04 (dd, J=6,1 Hz/1,9 Hz, 1H, 6a'-***H***), 5,47 (bs, 1H, O***H***), 8,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 22,2 (SCH_2***C***H_2CH_3), 24,3 (C(***C***$H_3)_2$), 26,6 (C(***C***$H_3)_2$), 32,7 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 36,4 (C-5'), 60,4 (C-6'), 74,6 (C-4'), 83,9 (C-6a'), 86,1 (C-3a'), 110,9 (***C***$(CH_3)_2$), 128,1 (C-5), 146,0 (C-8), 148,9 (C-6), 152,7 (C-4), 163,9 (C-2).

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetra-hidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**19c**)



[00247] Uma solução de (**19b**) (193,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 91%.

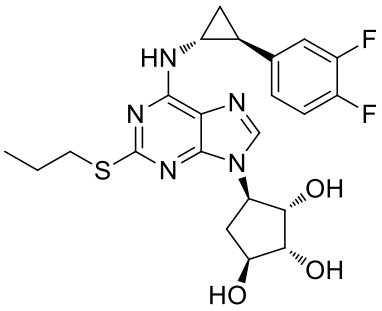
Ponto de fusão: ND.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,32 (s, 3H, C(***C***$H_3)_2$), 1,34 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 1,51 (s, 3H, C(***C***$H_3)_2$), 1,61 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 2,09 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,13 (m, 1H, 5''-***H***), 2,96 (m, 3H, 5''-***H***/SC***H₂***CH_2CH_3), 3,13 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,42 (m, 1H, 4''-***H***), 4,74 (m, 1H, 6''-***H***), 4,79 (d, J=5,3 Hz, 1H, 3a''-***H***), 4,98 (d, J=5,3 Hz, 1H, 6a''-***H***), 5,99 (bs, 1H, O***H***),

6,03 (bs, 1H, N***H***), 6,93 (m, 1H, 6'-***H***), 7,05 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,67 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,3 (SCH_2CH_2***C***H_3), 16,2 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 22,6 (SCH_2***C***H_2CH_3), 24,5 (C(***C***$H_3)_2$), 25,2 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 27,1 (C(***C***$H_3)_2$), 33,2 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 38,8 (C-5''), 64,0 (C-6''), 76,0 (C-4''), 86,2 (C-6a''), 88,0 (C-3a''), 111,4 (***C***$(CH_3)_2$), 115,3 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 118,3 (C-5), 122,4 (C-6'), 137,7 (C-1'), 139,8 (C-8), 148,0-150,0 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,5 (C-4), 154,7 (C-6), 165,7 (C-2).

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (**19d**)



[00248] Uma solução de (**19c**) (259,0 mg, 0,5 mmol) em metanol (2 mL) e 12N HCl (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após destilação dos solventes sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 76%.

Ponto de fusão: 92-94°C.

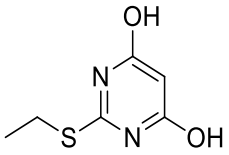
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH_2CH_2C***H₃***), 1,34 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 1,59 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_3), 2,10 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,14 (m, 1H, 5''-***H***), 2,71 (bs, 1H, 3''-O***H***), 2,83 (m, 1H, SC***H₂***CH_2CH_3), 2,98 (m, 2H, 5''-***H***/SC***H₂***CH_2CH_3), 3,12 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,14 (m, 1H, 3''-***H***), 4,27 (m, 1H, 1''-***H***), 4,47 (bs, 1H, 2''-O***H***), 4,56 (m, 1H, 4''-***H***), 4,76 (m, 1H, 2''-***H***), 4,98 (bs, 1H, 1''-O***H***), 6,16 (bs, 1H, N***H***), 6,93 (m, 1H, 6'-***H***), 7,04 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,59 (s,

1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,2 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,5 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,2 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 33,1 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 35,8 (C-5''), 61,5 (C-4''), 74,8 (C-1''), 76,9 (C-2''), 78,0 (C-3''), 115,3 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 118,3 (C-5), 122,3 (C-6'), 137,8 (C-1'), 139,0 (C-8), 148,0-150,0 (dd, 246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, 247 Hz/13 Hz, C-3'), 149,3 (C-4), 154,6 (C-6), 165,8 (C-2).

Exemplo 20: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c)

2-(Etiltio)pirimidina-4,6-diol (**20e**)



[00249] Ácido 2-tiobarbitúrico (2,5 g, 17,4 mmol) foi dissolvido em KOH a 10 % (25 mL) e suplementado com iodeto de etila (1,63 mL, 20,0 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 80°C durante 1 h. Depois de resfriar em um banho de gelo para 5°C, a mistura foi acidificada pela adição de ácido clorídrico a 6N e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter dietílico.

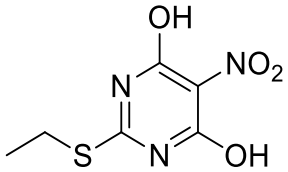
Rendimento: 69%.

Ponto de fusão: >300°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,28 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H₃***), 3,08 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H₂***), 5,12 (s, 1H, C***H***), 11,68 (bs, 2H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,6 (S***C***H_3), 24,0 (***C***H_2), 85,6 (***C***H), 158,1 (C-4/C-6), 162,8 (C-2).

2-(Etiltio)-5-nitropirimidina-4,6-diol (**20f**)



[00250] A 6 mL de ácido acético resfriado para 5°C em um banho de gelo foram adicionados ácido nítrico fumegante (2,5 mL) e (**20e**) (1,8 g, 10,5 mmol). Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, a mistura foi resfriada para 5°C em um banho de gelo, água (50 mL) foi adicionada e o precipitado resultante foi filtrado.

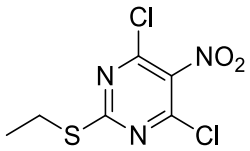
Rendimento: 69%.

Ponto de fusão: 210-213°C (decomposição).

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,31 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H*$_3$**), 3,17 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H*$_2$**).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,4 (***C***H$_3$), 24,7 (S***C***H$_2$), 117,4 (C-5), 158,9 (C-4/C-6), 164,0 (C-2).

4,6-Dicloro-2-(etiltio)-5-nitropirimidina (**20g**)



[00251] A uma solução de (**20f**) (1,5 g, 6,9 mmol) em $POCl_3$ (10 mL) resfriada para 5 °C em um banho de gelo foi adicionada 2,6-lutidina (2,5 mL) gota a gota. Após 2 horas de agitação a 80°C, a mistura foi vertida sobre gelo picado e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com água e com uma solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e o acetato de etila foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo oleoso resultante foi usado sem purificação adicional na próxima etapa (**20h**).

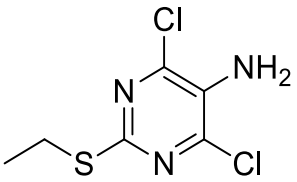
Rendimento: 85%.

Ponto de fusão: óleo.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,35 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H*$_3$**), 3,18 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H*$_2$**).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,0 (***C***H$_3$), 25,3 (S***C***H$_2$), 149,1 (C-4/C-6), 154,5 (C-5), 165,4 (C-2).

4,6-Dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**20h**)



[00252] A uma solução de (**20g**) (1,0 g, 3,9 mmol) em metanol (10 mL) e ácido acético (4 mL) foi adicionado pó de ferro (1,07 g, 19,5 mmol). Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, acetato de etila (50 mL) foi adicionado e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi lavado com água e com uma solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e a camada orgânica foi evaporada até secagem sob vácuo. Água foi adicionada ao resíduo e o precipitado resultante foi filtrado.

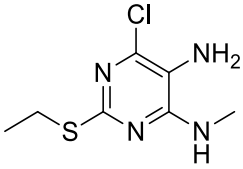
Rendimento: 86 %.

Ponto de fusão: 48-50 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,28 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H*$_3$**), 3,02 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H*$_2$**), 5,90 (s, 2H, N***H*$_2$**).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,3 (***C***H$_3$), 24,9 (S***C***H$_2$), 133,5 (C-5), 143,7 (C-4/C-6), 153,8 (C-2).

6-Cloro-2-(etiltio)-*N*^{4}-metilpirimidina-4,5-diamina (**20a**)



[00253] 4,6-Dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**20h**) (0,5 g, 2,2 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com uma solução de %metilamina a 33 % p/p em metanol (0,80 mL, 6,6 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

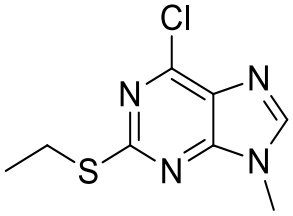
Rendimento: 87%.

Ponto de fusão: 112-114°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3H, C***H*$_3$**), 2,87 (d, J=3,8 Hz, 3H, NHC***H*$_3$**), 2,97 (q, J=7,2 Hz, 2H, SC***H*$_2$**), 4,70 (s, 2H, N***H*$_2$**), 7,00 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,9 (***C***H$_3$), 24,5 (S***C***H$_2$), 27,8 (NH***C***H$_3$), 120,1 (C-5), 137,2 (C-6), 153,3 (C-4), 155,4 (C-2).

6-Cloro-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purina (**20b**)



[00254] Uma solução de (**20a**) (219,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

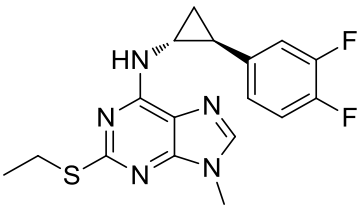
Rendimento: 86%.

Ponto de fusão: 89-100°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,37 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H*$_3$**), 3,20 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H*$_2$**), 3,79 (s, 3H, NC***H*$_3$**), 8,48 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,3 (***C***H$_3$), 25,2 (S***C***H$_2$), 30,0 (N***C***H$_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,8 (C-6), 153,2 (C-4), 163,8 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**20c**)



[00255] Uma solução de (**20b**) (114,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13

mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 89%.

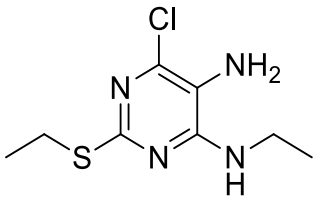
Ponto de fusão: 116-118,5°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H₃***), 1,32 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 2,09 (ddd, J=9,5 Hz/6,3 Hz/3,2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,02 (m, 2H, SC***H₂***), 3,12 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,76 (s, 3H, NC***H₃***), 5,96 (bs, 1H, N***H***), 6,97 (m, 1H, 6'-***H***), 7,07 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,9 (***C***H_3), 16,3 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 25,7 (S***C***H_2), 29,8 (N***C***H_3), 33,5 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 115,6 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,7 (C-6'), 138,1 (C-1'), 139,7 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,9 (C-4), 154,7 (C-6), 165,6 (C-2).

Exemplo 21: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c)

6-Cloro-*N*^{4}-etil-2-(etiltio)pirimidina-4,5-diamina (**21a**)



[00256] 4,6-Dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**20h**) (0,5 g, 2,2 mmol) foi dissolvida em uma solução de etilamina a 2,0 M em metanol (3,3 mL, 6,6 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

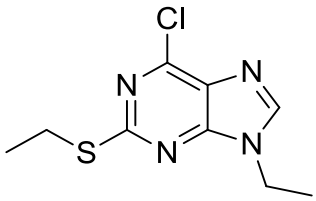
Rendimento: 91%.

Ponto de fusão: 93-95°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H, NHCH$_2$C***H$_3$***), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3H, SCH$_2$C***H$_3$***), 2,96 (q, J=7,2 Hz, 2H, SC***H$_2$***CH$_3$), 3,38 (p, J=6,1 Hz, 2H, NHC***H$_2$***CH$_3$), 4,74 (s, 2H, N***H$_2$***), 6,93 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,4 (NHCH$_2$***C***H$_3$), 15,0 (SCH$_2$***C***H$_3$), 24,5 (S***C***H$_2$CH$_3$), 35,8 (NH***C***H$_2$CH$_3$), 119,9 (C-5), 137,3 (C-6), 152,6 (C-4), 155,2 (C-2).

6-Cloro-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purina (**21b**)



[00257] Uma solução de (**21a**) (233,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130 °C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

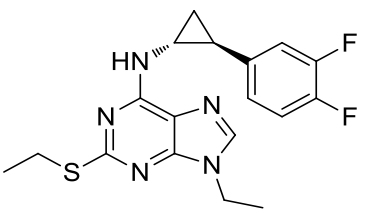
Rendimento: 91%.

Ponto de fusão: 64-66°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,37 (t, J=7,3 Hz, 3H, SCH$_2$C***H$_3$***), 1,45 (t, J=7,3 Hz, 3H, NCH$_2$C***H$_3$***), 3,19 (q, J=7,3 Hz, 2H, SC***H$_2$***), 4,25 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H$_2$***), 8,56 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,3 (SCH$_2$***C***H$_3$), 14,7 (NCH$_2$***C***H$_3$), 25,2 (S***C***H$_2$), 39,0 (N***C***H$_2$), 128,1 (C-5), 146,1 (C-8), 148,9 (C-6), 152,7 (C-4), 163,7 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (**21c**)



[00258] Uma solução de (**21b**) (121,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila

(2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 96%.

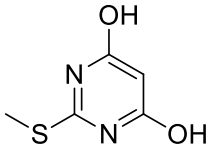
Ponto de fusão: 107,5-109,5°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,26 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,32 (m, 2H, NHCH($C\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 2,08 (ddd, J=9,5 Hz/6,4 Hz/3,3 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,03 (m, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,19 (q, J=7,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 5,94 (bs, 1H, N***H***), 6,98 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,9 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,3 (NHCH($\boldsymbol{C}H_2$)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)$\boldsymbol{C}$HPh), 25,7 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 33,5 (NH$\boldsymbol{C}$H(CH_2)CHPh), 38,8 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,8 (C-5), 122,8 (C-6'), 138,1 (C-1'), 138,6 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,7 (C-6), 165,3 (C-2).

Exemplo 22: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c)

2-(Metiltio)pirimidina-4,6-diol (**22e**)



[00259] Ácido tiobarbitúrico (2,5 g, 17,4 mmol) foi dissolvido em KOH 10 % (25 mL) e suplementado com iodeto de etila (1,25 mL, 20,0 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 80°C durante 1 h. Depois de resfriar em um banho de gelo a 5°C, a mistura foi acidificada pela adição de ácido clorídrico a 6N e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter dietílico.

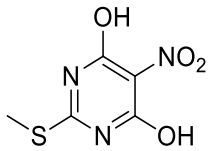
Rendimento: 77%.

Ponto de fusão: >300°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,46 (s, 3H, SC***H₃***), 5,13 (s, 1H, C***H***), 11,71 (bs, 2H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 12,7 (S***C***H$_3$), 85,5 (***C***H), 158,9 (C-4/C-6), 163,5 (C-2).

2-(Metiltio)-5-nitropirimidina-4,6-diol (**22f**)



[00260] A 6 mL de ácido acético resfriado para 5 °C em um banho de gelo foram adicionados ácido nítrico fumegante (2,5 mL) e (**22e**) (2,0 g, 12,6 mmol). Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, a mistura foi resfriada para 5°C em um banho de gelo, água (50 mL) foi adicionada e o precipitado resultante foi filtrado.

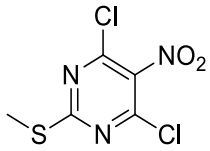
Rendimento: 67 %.

Ponto de fusão: 220-221 °C (decomposição).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,56 (s, 3H, SC***H₃***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,2 (S***C***H$_3$), 117,4 (C-5), 158,7 (C-4/C-6), 164,6 (C-2).

4,6-Dicloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (**22g**)



[00261] A uma solução de (**22f**) (1,5 g, 7,4 mmol) in $POCl_3$ (10 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo foi adicionada gota a gota 2,6-lutidina (2,5 mL). Após 2 horas de agitação a 80°C, a mistura foi vertida sobre gelo picado e o precipitado resultante foi filtrado.

Rendimento: 92%.

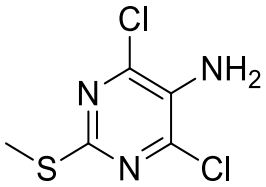
Ponto de fusão: 63-64°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,56 (s, 3H, SC***H₃***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 (S***C***H$_3$), 149,0 (C-4/C-6), 154,5 (C-5), 166,1

(C-2).

4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**)



[00262] A uma solução de (**22g**) (1,0 g, 4,2 mmol) em metanol (10 mL) e ácido acético (4 mL) foi adicionado pó de ferro (1,07 g, 19,5 mmol). Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, acetato de etila (50 mL) foi adicionada e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi lavado com água e com uma solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e a camada orgânica foi evaporado até secagem sob vácuo. Água foi adicionada ao resíduo e o precipitado resultante foi filtrado.

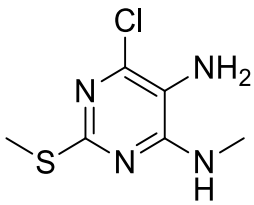
Rendimento: 95%.

Ponto de fusão: 105-108°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,45 (s, 3H, SC***H*$_3$**), 5,90 (s, 2H, N***H*$_2$**).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,8 (S***C***H$_3$), 133,4 (C-5), 143,7 (C-4/C-6), 154,4 (C-2).

6-Cloro-*N*^{4}-metil-2-(metiltio)pirimidina-4,5-diamina (**22a**)



[00263] 4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**) (0,5 g, 2,4 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com uma solução de metilamina a 33% p/p em metanol (0,87 mL, 7,2 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

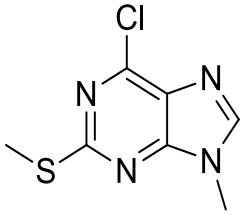
Rendimento: 82%.

Ponto de fusão: 141-143°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,38 (s, 3H, SC***H₃***), 2,88 (d, J=3,0 Hz, 3H, NHC***H₃***), 4,70 (s, 2H, N***H₂***), 7,01 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 (S***C***H$_3$), 27,8 (NH***C***H$_3$), 120,1 (C-5), 137,2 (C-6), 153,3 (C-4), 155,9 (C-2).

6-Cloro-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purina (**22b**)



[00264] Uma solução de (**22a**) (205,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

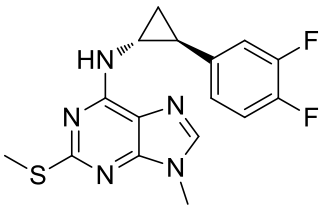
Rendimento: 92%.

Ponto de fusão: 140-142°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,61 (s, 3H, SC***H₃***), 3,80 (s, 3H, NC***H₃***), 8,49 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,1 (S***C***H$_3$), 30,0 (N***C***H$_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,8 (C-6), 153,2 (C-4), 164,4 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**22c**)



[00265] Uma solução de (**22b**) (107,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-

difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 80%.

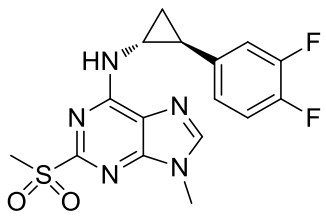
Ponto de fusão: 156-159°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,33 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 2,09 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,45 (s, 3H, SC***H₃***), 3,12 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,77 (s, 3H, NC***H₃***), 5,95 (bs, 1H, N***H***), 7,00 (m, 1H, 6'-***H***), 7,09 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,60 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,5 (S***C***H_3), 16,1 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 29,8 (N***C***H_3), 33,4 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 115,9 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,5 (C-5), 122,9 (C-6'), 137,9 (C-1'), 139,7 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 151,0 (C-4), 154,7 (C-6), 166,0 (C-2).

Exemplo 23: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propóxi-9*H*-purin-6-amina (23t.HCl)

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metilsulfonil)-9*H*-purin-6-amina (**23q**)



[00266] Uma solução de (**22c**) (125,0 mg, 0,36 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi resfriada para 5°C em um banho de gelo e suplementada com ácido 3-cloroperbenzoico (140,0 mg, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 4 horas, a mistura foi lavada com uma solução de NaOH a 0,1 M (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca, filtrada e o cloreto de metileno foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo foi suspenso em acetato de etila e

filtrado.

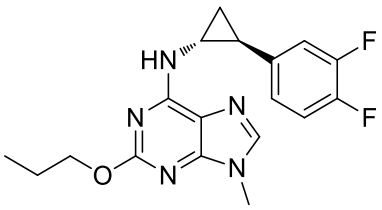
Rendimento: 88%.

Ponto de fusão: 206-208,5°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,38 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 2,17 (td, J=8,0 Hz/3,3 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,08 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,19 (s, 3H, SO_2C***H₃***), 3,91 (s, 3H, NC***H₃***), 6,49 (bs, 1H, N***H***), 7,11 (m, 3H, 2'-***H***/5'-***H***/6'-***H***), 7,88 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15,7 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 30,5 (N***C***H_3), 33,1 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 39,4 (SO_2***C***H_3), 115,8 (d, J=16 Hz, C-2'), 117,3 (d, J=17 Hz, C-5'), 120,9 (C-5), 123,3 (C-6'), 137,3 (C-1'), 143,0 (C-8), 148,5-149,9 (dd, J=247 Hz/12 Hz, C-4'), 149,7-151,1 (dd, J=248 Hz/13 Hz, C-3'), 149,2 (C-4), 155,7 (C-6).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propóxi-9*H*-purin-6-amina (**23t**)



[00267] Sódio foi dissolvido em propan-1-ol (3 mL) em um banho de gelo e (**23q**) (150,0 mg, 0,40 mmol) foi adicionado. Após agitação em temperatura ambiente durante 3 horas, a mistura foi fracionada entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel e o óleo resultante usado na próxima etapa (23t.HCl) sem purificação adicional.

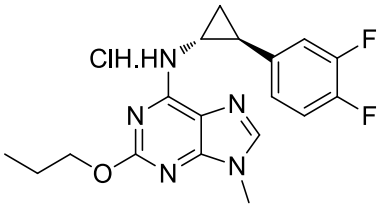
Rendimento: 73%.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,5 Hz, 3H, OCH_2CH_2C***H₃***), 1,30 (dt, J=7,5 Hz/6,2 Hz, 1H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 1,39 (ddd, J=9,7 Hz/5,9 Hz/4,7 Hz, 1H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 1,75 (h, J=7,3 Hz, 2H, OCH_2C***H₂***CH_3), 2,10 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,16 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,74 (s, 3H, NC***H₃***), 4,18 (m, 2H, OC***H₂***CH_2CH_3), 6,86 (bs, 1H, N***H***), 6,94 (m, 1H, 6'-

H), 7,07 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,57 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 10,5 ($OCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,2 ($NHCH(\boldsymbol{C}H_2)CHPh$), 22,4 ($OCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,1 ($NHCH(CH_2)\boldsymbol{C}HPh$), 29,8 ($N\boldsymbol{C}H_3$), 33,6 ($NH\boldsymbol{C}H(CH_2)CHPh$), 69,3 ($O\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 115,4 (C-5), 115,7 (C-2'), 117,0 (C-5'), 122,6 (C-6'), 138,3 (C-1'), 139,1 (C-8), 148,0-149,9 (C-4'), 149,4-151,3 (C-3'), 151,7 (C-4), 156,1 (C-6), 162,6 (C-2).

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propóxi-9*H*-purin-6-amina (**23t.HCl**)



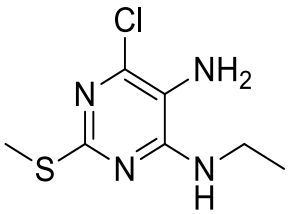
[00268] A uma solução de (**23t**) (90,0 mg, 0,25 mmol) em éter dietílico (5 mL) foi adicionada gota a gota uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado resultante do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 95%.

Ponto de fusão: 199-202°C.

Exemplo 24: Síntese de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c)

6-Cloro-N^4-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,5-diamina (**24a**)



[00269] 4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**) (0,5 g, 2,4 mmol) foi dissolvida em Uma solução de etilamina a 2,0 M em metanol (3,6 mL, 7,2 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

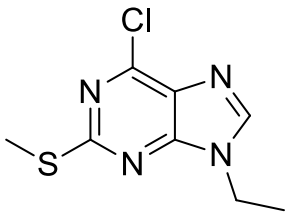
Rendimento: 86%.

Ponto de fusão: 120-122°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J=7,2 Hz, 3H, C***H₃***), 2,37 (s, 3H, SC***H₃***), 3,38 (qd, J=7,2 Hz/5,3 Hz, 2H, NC***H₂***), 4,76 (s, 2H, N***H₂***), 6,94 (t, J=4,8 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 (S***C***H_3), 14,3 (***C***H_3), 35,7 (N***C***H_2), 119,8 (C-5), 137,2 (C-6), 152,4 (C-4), 155,7 (C-2).

6-Cloro-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purina (**24b**)



[00270] Uma solução de (**24a**) (219,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130 °C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

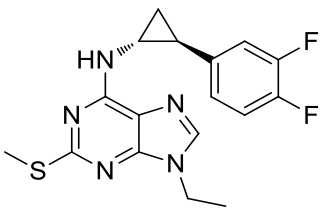
Rendimento: 77%.

Ponto de fusão: 99,5-101,5°C,

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,45 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H₃***), 2,60 (s, 3H, SC***H₃***), 4,25 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H₂***), 8,57 (s, 1H, C***H***),

^{3}C RMN (DMSO-d_6) δ 14,1 (S***C***H_3), 14,7 (***C***H_3), 39,0 (N***C***H_2), 128,0 (C-5), 146,0 (C-8), 148,8 (C-6), 152,7 (C-4), 164,3 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**24c**)



[00271] Uma solução de (**24b**) (114,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-

difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 38%.

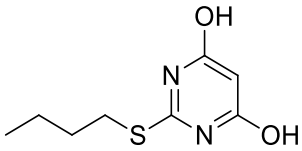
Ponto de fusão: 126-127,5°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,31 (td, J=8,0 Hz/6,9 Hz/4,0 Hz, 2H, NHCH(C***H*₂**)CHPh), 1,51 (t, J=7,3 Hz, 3H, C***H*₃**), 2,08 (td, J=8,1 Hz/6,7 Hz/3,2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,45 (s, 3H, SC***H*₃**), 3,11 (bs, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,20 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H*₂**), 5,97 (bs, 1H, N***H***), 7,01 (m, 1H, 6'-***H***), 7,10 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,64 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,6 (S***C***H_3), 15,6 (***C***H_3), 16,1 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 33,4 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 38,8 (N***C***H_2), 115,9 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,0 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,7 (C-5), 123,0 (C-6'), 138,0 (C-1'), 138,6 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,3-151,3 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,4 (C-4), 154,7 (C-6), 165,8 (C-2).

Exemplo 25: Síntese de 2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c)

2-(Butiltio)pirimidina-4,6-diol (**25e**)



[00272] Ácido tiobarbitúrico (2,5 g, 17,4 mmol) foi dissolvida em KOH 10% (25 mL) e suplementada com iodeto de butila (2,27 mL, 20,0 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 80°C durante 1 h. Depois de resfriar em um banho de gelo a 5°C, a mistura foi acidificada pela adição de ácido clorídrico a 6N e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter dietílico.

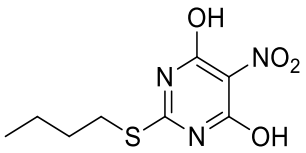
Rendimento: 72%.

Ponto de fusão: >300°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,38 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,60 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,09 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 5,12 (s, 1H, C***H***), 11,64 (bs, 2H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 29,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 85,6 (***C***H), 158,1 (C-4/C-6), 162,9 (C-2).

2-(Butiltio)-5-nitropirimidina-4,6-diol (**25f**)



[00273] A 6 mL de ácido acético resfriado a 5 °C em um banho de gelo foram adicionados ácido nítrico fumegante (2,5 mL) e (**25e**) (2,0 g, 10,0 mmol). Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, a mistura foi resfriada para 5°C em um banho de gelo, água (50 mL) foi adicionada e o precipitado resultante foi filtrado.

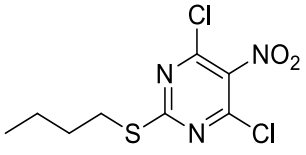
Rendimento: 68%.

Ponto de fusão: 178-179,5°C (decomposição).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,63 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,18 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 29,9 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,5 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 117,5 (C-5), 158,9 (C-4/C-6), 164,2 (C-2).

2-(Butiltio)-4,6-dicloro-5-nitropirimidina (**25g**)



[00274] A uma solução de (**25f**) (1,5 g, 6,1 mmol) in $POCl_3$ (10 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo foi adicionada gota a gota 2,6-lutidina (2,5 mL). Após 2 horas de agitação a 80°C, a mistura foi vertida

sobre gelo picado e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com água e com uma solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e acetato de etila foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo oleoso resultante foi usado sem purificação adicional na próxima etapa (**25h**).

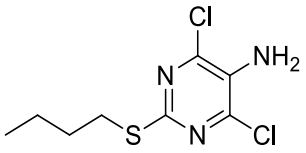
Rendimento: 92 %.

Ponto de fusão: óleo.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,65 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,17 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,4 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,2 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 149,0 (C-4/C-6), 154,7 (C-5), 165,6 (C-2).

2-(Butiltio)-4,6-dicloropirimidin-5-amina (**25h**)



[00275] A uma solução de (**25g**) (1 g, 3,5 mmol) em metanol (10 mL) e ácido acético (4 mL) foi adicionado ferro em pó (0,78 g, 14,0 mmol). Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente, acetato de etila (50 mL) foi adicionada e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi lavado com água e com uma solução saturada aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e a camada orgânica foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo oleoso resultante foi usado sem purificação adicional na próxima etapa (**25a**).

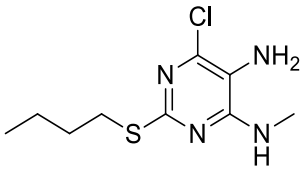
Rendimento: 97%.

Ponto de fusão: óleo.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,61 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,03 (t, J=7,2 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 5,88 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,3 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,2 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,7 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 133,5 (C-5), 143,7 (C-4/C-6), 154,0 (C-2).

2-(Butilio)-6-cloro-2-*N*^{4}-metilpirimidina-4,5-diamina (**25a**)



[00276] 2-(Butiltio)-4,6-dicloropirimidin-5-amina (**25h**) (0,5 g, 2,0 mmol) foi dissolvida em metanol (2 mL) e suplementada com uma solução de %metilamina a 33 % p/p em metanol (0,73 mL, 6,0 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

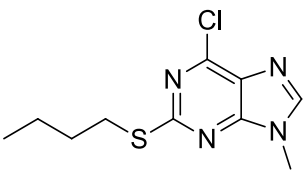
Rendimento: 87%.

Ponto de fusão: óleo.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,38 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,61 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,87 (d, J=4,5 Hz, 3H, $NHC\boldsymbol{H_3}$), 2,98 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 4,69 (s, 2H, $N\boldsymbol{H_2}$), 6,99 (q, J=4,4 Hz, 1H, $N\boldsymbol{H}CH_3$).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,6 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 27,8 ($NH\boldsymbol{C}H_3$), 29,8 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,4 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 120,0 (C-5), 137,2 (C-6), 153,3 (C-4), 155,5 (C-2).

2-(Butiltio)-6-cloro-9-metil-9*H*-purina (**25b**)



[00277] Uma solução de (**25a**) (247,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em

uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

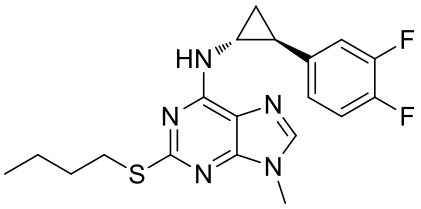
Rendimento: 76%.

Ponto de fusão: 56-58°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,44 (h, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,70 (p, J=7,4 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,20 (t, J=7,3 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 3,79 (s, 3H, $NC\boldsymbol{H_3}$), 8,48 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,4 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,0 ($N\boldsymbol{C}H_3$), 30,3 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 127,9 (C-5), 147,0 (C-8), 148,8 (C-6), 153,2 (C-4), 163,9 (C-2).

2-(Butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (**25c**)



[00278] Uma solução de (**25b**) (128,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 66%.

Ponto de fusão: 98-100°C.

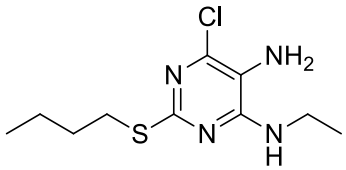
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,33 (m, 4H, $NHCH(C\boldsymbol{H_2})CHPh/SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,62 (p, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,09 (ddd, J=9,5 Hz/6,4 Hz/3,2 Hz, 1H, $NHCH(CH_2)C\boldsymbol{H}Ph$), 3,02 (m, 1H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 3,11 (m, 2H,

NHC***H***(CH_2)CHPh/SC***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 3,76 (s, 3H, NC***H₃***), 5,92 (bs, 1H, N***H***), 6,98 (m, 1H, 6'-***H***), 7,07 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,59 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,9 ($SCH_2CH_2CH_2$***C***H_3), 16,3 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 22,1 (SCH_2CH_2***C***H_2CH_3), 25,3 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 29,8 (N***C***H_3), 31,1 (S***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,8 (SCH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 33,5 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 115,7 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,6 (C-5), 122,8 (C-6'), 138,0 (C-1'), 139,7 (C-8), 148,0-150,0 (dd, J=246 Hz/13 Hz, C-4'), 149,4-151,4 (dd, J=247 Hz/13 Hz, C-3'), 150,8 (C-4), 154,7 (C-6), 165,6 (C-2).

Exemplo 26: Síntese de 2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (26c)

2-(Butiltio)-6-cloro-N^4-etilpirimidina-4,5-diamina (**26a**)



[00279] 4,6-Dicloro-2-(etiltio)pirimidin-5-amina (**25h**) (0,5 g, 2,0 mmol) foi dissolvida em Uma solução de etilamina a 2,0 M em metanol (3,0 mL, 6,0 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 100°C durante 1 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 91%.

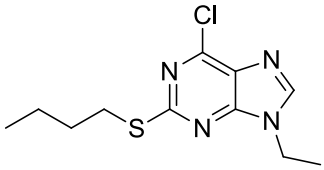
Ponto de fusão: 80-82°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d₆*) δ 0,89 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C$***H₃***), 1,16 (t, J=7,1 Hz, 3H, $NHCH_2C$***H₃***), 1,38 (h, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2CH_2C***H₂***CH_3), 1,60 (p, J=7,3 Hz, 2H, SCH_2C***H₂***CH_2CH_3), 2,96 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 3,38 (p, J=7,0 Hz, 2H, NHC***H₂***CH_3), 4,74 (s, 2H, N***H₂***), 6,95 (t, J=4,7 Hz, 1H, N***H***CH_2CH_3).

^{13}C RMN (DMSO-*d₆*) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2$***C***H_3), 14,4 ($NHCH_2$***C***H_3), 21,5 (SCH_2CH_2***C***H_2CH_3), 29,8 (S***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,5 (SCH_2***C***$H_2CH_2CH_3$),

35,7 (NH***C***H_2CH_3), 119,8 (C-5), 137,3 (C-6), 152,5 (C-4), 155,4 (C-2).

2-(Butiltio)-6-cloro-9-etil-9*H*-purina (**26b**)



[00280] Uma solução de (**26a**) (261,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (2,5 mL) e ortoformiato de trietila (2,5 mL, 15 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

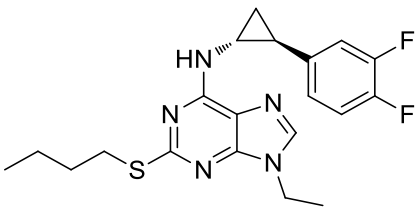
Rendimento: 70%.

Ponto de fusão: 69-71°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C$***H_3***), 1,45 (m, 5H, SCH_2CH_2C***H_2***CH_3/NCH_2C***H_3***), 1,70 (p, J=7,4 Hz, 2H, SCH_2C***H_2***CH_2CH_3), 3,19 (t, J=7,3 Hz, 2H, SC***H_2***$CH_2CH_2CH_3$), 4,25 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H_2***CH_3), 8,56 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,5 ($SCH_2CH_2CH_2$***C***H_3), 14,7 (NCH_2C***H_3***), 21,4 (SCH_2CH_2***C***H_2CH_3), 30,3 (S***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 30,8 (SCH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 39,0 (N***C***H_2CH_3), 128,1 (C-5), 146,0 (C-8), 148,9 (C-6), 152,7 (C-4), 163,8 (C-2).

2-(Butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (**26c**)



[00281] Uma solução de (**26b**) (135,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação

da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 56%.

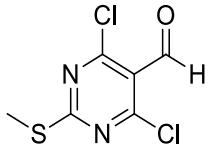
Ponto de fusão: 92-94°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H, $SCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,31 (m, 2H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,36 (m, 2H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,63 (p, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,09 (ddd, J=9,5 Hz/6,6 Hz/3,2 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,02 (m, 1H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 3,10 (m, 2H, NHC***H***(CH_2)CHPh/ $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 4,18 (q, J=7,3 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 5,93 (bs, 1H, N***H***), 6,99 (m, 1H, 6'-***H***), 7,08 (m, 2H, 2'-***H***/5'-***H***), 7,63 (s, 1H, 8-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,9 ($SCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 15,6 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 16,2 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,1 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,4 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 31,1 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,8 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 33,5 (NH***C***H($CH_2$)CHPh), 38,8 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 115,8 (d, J=17 Hz, C-2'), 117,1 (d, J=17 Hz, C-5'), 117,8 (C-5), 122,9 (C-6'), 138,1 (C-1'), 138,6 (C-8), 148,2-150,1 (dd, J=246 Hz/12 Hz, C-4'), 149,4-151,4 (dd, J=235 Hz/10 Hz, C-3'), 150,3 (C-4), 154,7 (C-6), 165,6 (C-2).

Exemplo 27: Síntese de N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1H-pirazol[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k)

4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldeido (**27i**)



[00282] $POCl_3$ (3,2 mL) foi resfriado até 5°C em um banho de gelo e suplementado gota a gota com dimetilformamida (20 mL, 215 mmol). 2-(Metiltio)pirimidina-4,6-diol (**22e**) (5 g, 31,6 mmol) foi, então, adicionado aos poucos e a mistura foi agitada a 100°C durante 20 h. A mistura foi vertida sobre gelo picado e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo.

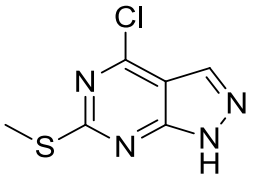
Rendimento: 52%.

Ponto de fusão: 87-89 °C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,57 (s, 3H, SC***H*$_3$**), 10,07 (s, 1H, CO***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,3 (S***C***H$_3$), 112,9 (C-5), 159,3 (C-4/C-6), 168,2 (C-2), 186,6 (***C***OH).

4-cloro-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**27i'**)



[00283] A uma suspensão de (**27i**) (2,5 g, 11,2 mmol) in TF (25 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo, foram adicionados gota a gota mono-hidrato de hidrazina (0,65 mL, 13 mmol) e trietilamina (1,8 mL, 13 mmol). Após 1 hora de agitação a 5°C, a mistura foi evaporada até secagem sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

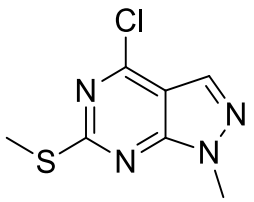
Rendimento: 95 %.

Ponto de fusão: >300°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,59 (s, 3H, SC***H*$_3$**), 8,32 (s, 1H, C***H***), 14,25 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,9 (S***C***H$_3$), 109,6 (C-3a), 133,1 (C-3), 152,9-155,4 (C-4/C-7a), 168,7 (C-6).

4-cloro-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**27j**)



[00284] A uma solução de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmol) em acetonitrila (10 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo, foram adicionados NaH (144 mg, 6,0 mmol) e iodometano (0,47 mL, 7,5 mmol), Depois de 3 horas de agitação a 50°C, a acetonitrila foi evaporada até secagem sob vácuo e o resíduo foi fracionado entre água (50 mL) e diclorometano (2

x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

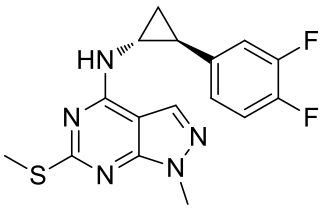
Rendimento: 82%.

Ponto de fusão: 85-87°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,63 (s, 3H, SC***H₃***), 4,00 (s, 3H, NC***H₃***), 8,34 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9 (S***C***H$_3$), 34,0 (N***C***H$_3$), 110,0 (C-3a), 132,3 (C-3), 152,9 (C-4), 153,5 (C-7a), 168,8 (C-6).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**27k**)



[00285] Uma solução de (**27j**) (107,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 84%.

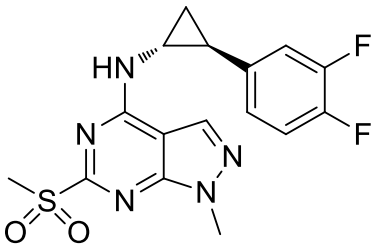
Ponto de fusão: 128,5-130°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,40 (m, 2H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 2,17 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,55 (s, 3H, SC***H₃***), 3,10 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,95 (s, 3H, NC***H₃***), 5,87 (bs, 1H, N***H***), 6,87 (m, 2H, 2'-***H***/6'-***H***), 7,12 (q, J=8,7 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,59 (s, 1H, 3-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,2 (S***C***H$_3$), 18,3 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,6 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 33,8 (N***C***H$_3$), 34,9 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 97,8 (C-3a), 114,6 (C-2'), 117,4 (C-5'), 121,7 (C-6'), 132,0 (C-3), 136,8 (C-1'), 149,7-150,8 (C-3'/C-4'), 154,8 (C-7a), 169,2 (C-6).

Exemplo 28: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl)

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28r**)



[00286] Uma solução de (**27j**) (125,0 mg, 0,36 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi resfriada para 5°C em um banho de gelo e suplementada com ácido 3-cloroperbenzoico (140,0 mg, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 4 horas, a mistura foi lavada com uma solução de NaOH a 0,1 M (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca, filtrada e o cloreto de metileno foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo oleoso resultante foi usado sem purificação adicional na próxima etapa (**28x**).

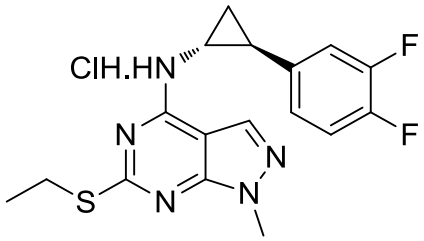
Rendimento: 58%.

Ponto de fusão: óleo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,50 (m, 2H, NHCH(C***H*₂***)CHPh), 2,23 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,18 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,34 (s, 3H, SO_2C***H₃***), 4,07 (s, 3H, NC***H₃***), 6,48 (s, 1H, N***H***), 6,86 (m, 2H, 2'-***H***/6'-***H***), 7,15 (s, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 18,3 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 26,1 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 34,4 (N***C***H_3), 35,1 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 39,1 (SO_2***C***H_3), 100,5 (C-3a), 114,5 (C-2'), 117,9 (C-5'), 121,8 (C-6'), 133,0 (C-3), 136,0 (C-1'), 150,1 (C-3'/C-4'), 153,4 (C-7a), 159,5 (C-4), 162,4 (C-6).

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**28x.HCl**)



[00287] Uma solução de (**28r**) (150,0 mg, 0,40 mmol) em THF (6 mL) foi suplementada com etanotiol (0,06 mL, 0,80 mmol) e K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 24 horas, o THF foi evaporado até secagem sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 67%.

Ponto de fusão: 164-168°C.

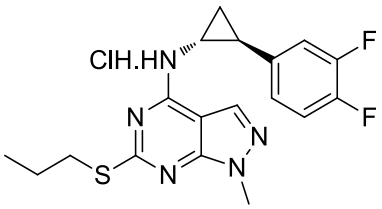
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,46 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,52 (d, J=6,0 Hz, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,69 (m, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 2,37 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,09 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,33 (q, J=7,2 Hz, 2H, SC$\boldsymbol{H_2}CH_3$), 4,00 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H_3}$), 6,84 (d, J=7,0 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,5 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,73 (s, 1H, 3-***H***), 10,48 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 17,6 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,5 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 25,9 (S***C***H_2CH_3), 34,5 (N***C***H_3), 35,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,5 (C-3), 135,3 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,4 (C-3'), 151,7 (C-4), 154,2 (C-7a), 160,8 (C-6).

Exemplo 29: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (29x.HCl)

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-

(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**29x.HCl**)



[00288] Uma solução de (**28r**) (150,0 mg, 0,40 mmol) em THF (6 mL) foi suplementada com propanotiol (0,07 mL, 0,80 mmol) e K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 24 horas, o THF foi evaporado até secagem sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 66%.

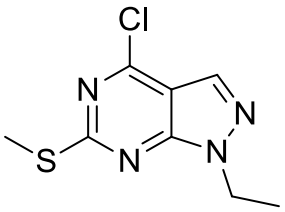
Ponto de fusão: 110-115°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,51 (m, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,68 (m, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,82 (h, J=7,0 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,36 (s, 1H, NHCH($CH_2$)C***H***Ph), 3,09 (m, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh/$SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 3,29 (t, J=6,8 Hz, 1H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,00 (s, 3H, $NC\boldsymbol{H_3}$), 6,84 (d, J=5,9 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,5 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,5 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,73 (s, 1H, 3-***H***) , 10,37 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 17,6 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,5 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 33,3 (S***C***$H_2CH_2CH_3$), 34,4 (N***C***H_3), 35,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,1 (C-3), 135,6 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,4-151,4 (C-3'), 151,8 (C-4), 154,3 (C-7a), 160,9 (C-6).

Exemplo 30: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k.HCl)

4-cloro-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**30j**



[00289] A uma solução de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmol) em acetonitrila (10 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo, foram adicionados NaH (144 mg, 6,0 mmol) e iodoetano (0,60 mL, 7,5 mmol). Depois de 3 horas de agitação a 50°C, a acetonitrila foi evaporada até secagem sob vácuo e o resíduo foi fracionado entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

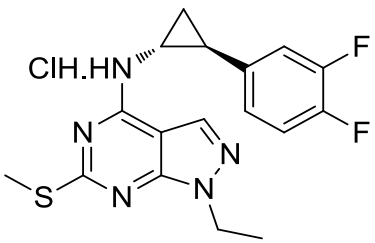
Rendimento: 77%.

Ponto de fusão: 92-93,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 2,62 (s, 3H, $SC\boldsymbol{H_3}$), 4,42 (q, J=7,2 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 8,34 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,9 ($S\boldsymbol{C}H_3$), 14,4 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 42,2 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 110,1 (C-3a), 132,3 (C-3), 153,0 (C-4/C-7a), 168,7 (C-6)

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**30k.HCl**)



[00290] Uma solução de (**30j**) (114,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi

dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 54%.

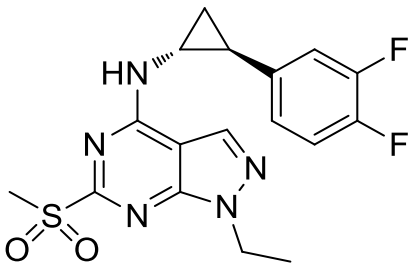
Ponto de fusão: 176-180°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,51 (t, J=7,3 Hz, 4H, NHCH(C***H₂***)CHPh/NCH$_2$C***H₃***), 1,69 (s, 1H, NHCH(C***H₂***)CHPh), 2,37 (s, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,71 (s, 3H, SC***H₃***), 3,09 (s, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 4,41 (m, 2H, NC***H₂***CH$_3$), 6,85 (d, J=6,8 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,6 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,16 (q, J=8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***), 10,55 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,0 (S***C***H$_3$), 14,7 (NCH$_2$***C***H$_3$), 17,7 (NHCH(***C***H$_2$)CHPh), 25,4 (NHCH(CH$_2$)***C***HPh), 35,3 (NH***C***H(CH$_2$)CHPh), 43,0 (N***C***H$_2$CH$_3$), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,2 (C-3), 135,5 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 151,0 (C-7a), 154,2 (C-4), 160,8 (C-6).

Exemplo 31: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (31x.HCl)

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**31r**)



[00291] Uma solução de (**30k**) (125,0 mg, 0,35 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi resfriada para 5°C em um banho de gelo e suplementada com ácido 3-cloroperbenzoico (140,0 mg, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 4 horas, a mistura foi lavada com uma solução de NaOH a 0,1 M (2 x 10 mL). A camada

orgânica foi seca e filtrada, o cloreto de metileno foi evaporado até secagem sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

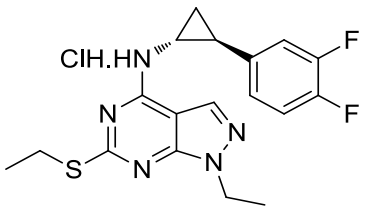
Rendimento: 87%.

Ponto de fusão: 95-100°C (decomposição).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,51 (m, 5H, NHCH(C***H*****$_2$**)CHPh/NCH_2C***H*****$_3$**), 2,24 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 3,20 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,33 (s, 3H, SO_2C***H*****$_3$**), 4,53 (m, 2H, NC***H*****$_2$**CH_3), 6,58 (bs, 1H, N***H***), 6,90 (m, 2H, 2'-***H***/6'-***H***), 7,15 (m, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,9 (NCH_2***C***H_3), 17,9 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,7 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 34,5 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 39,2 (SO_2***C***H_3), 42,8 (N***C***H_2CH_3), 99,5 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,2 (C-5'), 122,1 (C-6'), 131,7 (C-3), 135,7 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 152,8 (C-7a), 159,3 (C-4), 162,3 (C-6).

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**31x.HCl**)



[00292] Uma solução de (**31r**) (150,0 mg, 0,38 mmol) em THF (6 mL) foi suplementada com etanotiol (0,06 mL, 0,80 mmol) e K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente for 24 horas, o THF foi evaporado até secagem sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 64%.

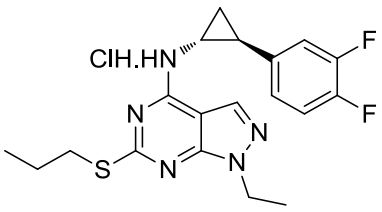
Ponto de fusão: 168-172°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,45 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,51 (t, J=7,2 Hz, 4H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$/NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,69 (s, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 2,37 (s, 1H, NHCH(CH_2)C$\boldsymbol{H}$Ph), 3,09 (s, 1H, NHC$\boldsymbol{H}$(CH_2)CHPh), 3,32 (q, J=7,1 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 4,40 (hept, J=6,9 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 6,85 (d, J=6,2 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,8 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,5 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,74 (s, 1H, 3-***H***), 10,49 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,1 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 17,6 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 25,9 (S***C***H_2CH_3), 35,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 43,0 (N***C***H_2CH_3), 100,1 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,2 (C-3), 135,6 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,4 (C-3'), 151,1 (C-4), 154,2 (C-7a), 160,4 (C-6).

Exemplo 32: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (32x.HCl)

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**32x.HCl**)



[00293] Uma solução de (**31r**) (150,0 mg, 0,38 mmol) em THF (6 mL) foi suplementada com propanotiol (0,07 mL, 0,80 mmol) e K_2CO_3 (110,0 mg, 0,80 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 24 horas, o THF foi evaporado até secagem sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 62%.

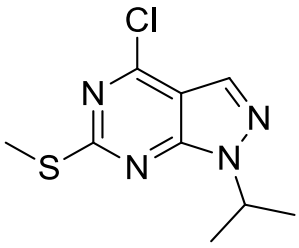
Ponto de fusão: 150-154°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H, $SCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,51 (t, J=7,3 Hz, 4H, $NCH_2C\boldsymbol{H_3}$/NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,69 (s, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,82 (h, J=7,3 Hz, 2H, $SCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,37 (s, 1H, NHCH($CH_2$)C***H***Ph), 3,08 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 3,28 (t, J=7,1 Hz, 2H, $SC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 4,39 (hept, J=6,9 Hz, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}CH_3$), 6,85 (d, J=7,0 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (t, J=8,8 Hz, 1H, 2'-***H***), 7,15 (q, J=8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,73 (s, 1H, 3-***H***), 10,50 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,5 ($SCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,7 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_3$), 17,6 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,3 ($SCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,4 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 33,3 ($S\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 35,3 (NH***C***H($CH_2$)CHPh), 43,0 ($N\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 96,3 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,1 (C-6'), 135,2 (C-3), 141,3 (C-1'), 149,2-150,4 (C-4'), 150,3-151,4 (C-3'), 151,1 (C-4), 154,2 (C-7a), 160,6 (C-6).

Exemplo 33: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl)

4-cloro-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**33j**)



[00294] A uma solução de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmol) em acetonitrila (10 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo, foram adicionados NaH (144 mg, 6,0 mmol) e 2-iodopropano (0,75 mL, 7,5 mmol). Depois de 3 horas de agitação a 50°C, a acetonitrila foi evaporada até secagem sob vácuo e o resíduo foi fracionado entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporar até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

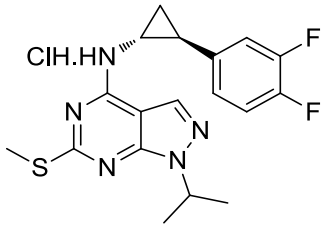
Rendimento: 73%.

Ponto de fusão: 114-115,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,50 (d, J=6,5 Hz, 6H, CH(C***H*****$_3$**)$_2$), 2,62 (s, 3H, SC***H*****$_3$**), 5,07 (hept, J=6,6 Hz, 1H, C***H***(CH$_3$)$_2$), 8,33 (s, 1H, C***H***),

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 14,4 (S***C***H$_3$), 22,1 (CH(***C***H$_3$)$_2$), 49,9 (***C***H(CH$_3$)$_2$), 110,7 (C-3a), 132,6 (C-3), 153,0-153,4 (C-4/C-7a), 169,0 (C-6).

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**33k.HCl**)



[00295] Uma solução de (**33j**) (121,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 87%.

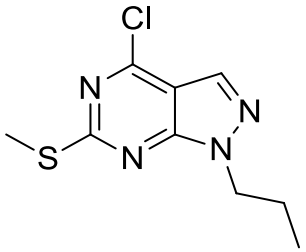
Ponto de fusão: 159-163°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,50 (q, J=6,7 Hz, 1H, NHCH(C***H*****$_2$**)CHPh), 1,54 (d, J=6,7 Hz, 3H, NCH(C***H*****$_3$**)$_2$), 1,55 (d, J=6,7 Hz, 3H, NCH(C***H*****$_3$**)$_2$), 1,70 (ddd, J=10,4 Hz/6,6 Hz/4,5 Hz, 1H, NHCH(C***H*****$_2$**)CHPh), 2,37 (ddd, J=9,7 Hz/6,4 Hz/3,1 Hz, 1H, NHCH(CH$_2$)C***H***Ph), 2,71 (s, 3H, SC***H*****$_3$**), 3,09 (dq, J=7,3 Hz/3,2 Hz, 1H, NHC***H***(CH$_2$)CHPh), 5,08 (hept, J=6,7 Hz, 1H, NC***H***(CH$_3$)$_2$), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (m, 1H, 2'-***H***), 7,16 (dt, J=9,6 Hz/8,4 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***), 10,57 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,0 (S***C***H_3), 17,7 (NHCH(***C***H_2)CHPh), 21,9 (CH(***C***$H_3)_2$), 25,4 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 35,2 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 50,1 (***C***H($CH_3)_2$), 96,3 (C-3a), 114,7 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,0 (C-6'), 135,0 (C-3), 135,6 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 150,4 (C-7a), 154,1 (C-4), 160,4 (C-6).

Exemplo 34: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (34k.HCl)

4-Cloro-1-propil-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**34j**)



[00296] A uma solução de (**27i'**) (1,0 g, 5,0 mmol) em acetonitrila (10 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo, foram adicionados NaH (144 mg, 6,0 mmol) e 1-iodopropano (0,73 mL, 7,5 mmol). Depois de 3 horas de agitação a 50°C, a acetonitrila foi evaporada até secagem sob vácuo e o resíduo foi fracionada entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 78%.

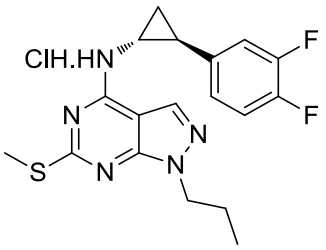
Ponto de fusão: 41-43°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,83 (t, J=6,0 Hz, 3H, NCH_2CH_2C***H₃***), 1,88 (h, J=6,1 Hz, 2H, NCH_2C***H₂***CH_3), 2,62 (s, 3H, SC***H₃***), 4,35 (t, J=6,2 Hz, 2H, NC***H₂***CH_2CH_3), 8,35 (s, 1H, C***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 11,0 (NCH_2CH_2***C***H_3), 13,9 (S***C***H_3), 22,2 (NCH_2***C***H_2CH_3), 48,6 (N***C***$H_2CH_2CH_3$), 110,0 (C-3a), 132,4 (C-3), 153,0 (C-4), 153,5 (C-7a), 168,7 (C-6).

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-

propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (**34k.HCl**)



[00297] Uma solução de (**34j**) (121,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (93,0 mg, 0,55 mmol) e trietilamina (0,13 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 76%.

Ponto de fusão: 155-159°C.

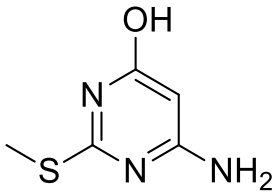
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H, $NCH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,51 (q, J=6,7 Hz, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,69 (m, 1H, NHCH(C$\boldsymbol{H_2}$)CHPh), 1,94 (h, J=7,3 Hz, 2H, $NCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 2,38 (ddd, J=9,6 Hz/6,4 Hz/3,0 Hz, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,71 (s, 3H, SC$\boldsymbol{H_3}$), 3,09 (dd, J=6,7 Hz/3,5 Hz, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,32 (m, 2H, NC$\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 6,85 (d, J=8,3 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,89 (m, 1H, 2'-***H***), 7,16 (m, 1H, 5'-***H***), 7,75 (s, 1H, 3-***H***), 10,57 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 11,3 ($NCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 14,0 (S***C***$H_3$), 17,6 (NHCH(***C***$H_2$)CHPh), 22,8 ($NCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 25,4 (NHCH($CH_2$)***C***HPh), 35,3 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 49,5 (N***C***$H_2CH_2CH_3$), 96,1 (C-3a), 114,8 (C-2'), 118,1 (C-5'), 122,0 (C-6'), 135,2 (C-3), 135,5 (C-1'), 148,9-150,1 (C-4'), 150,3-151,5 (C-3'), 151,5 (C-7a), 154,2 (C-4), 160,8 (C-6).

Exemplo 35: Síntese de cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-

difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (35p.HCl)

6-Amino-2-(metiltio)pirimidin-4-ol (**35l**)



[00298] 6-Amino-2-mercaptopirimidin-4-ol (2,5 g, 17,5 mmol) foi dissolvido em KOH 10% (25 mL) e suplementado com iodeto de etila (1,25 mL, 20,0 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 80°C durante 1 h. Depois de resfriar em um banho de gelo a 5°C, a mistura foi acidificada pela adição de ácido clorídrico a 6N e o precipitado resultante foi filtrado e seco.

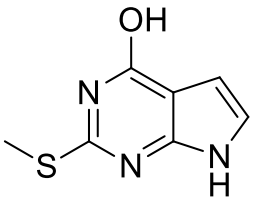
Rendimento: 95%.

Ponto de fusão: 261-264°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,42 (s, 3H, SC***H*$_3$***), 4,90 (s, 1H, C***H***), 6,44 (s, 2H, N***H*$_2$***), 11,47 (s, 1H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 12,6 (S***C***H$_3$), 81,2 (C-5), 163,6 (C-2), 164,3 (C-6).

2-(Metiltio)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (**35m**)



[00299] A uma suspensão de **35l** (1,57 g, 10,0 mmol) em água (40 mL) foram adicionados acetato de sódio (2,0 g, 24,5 mmol) e uma solução aquosa de cloracetaldeído 50 % (2 mL, 14,2 mmol). Após 1 hora a 80°C, a mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo a 5°C e o precipitado resultante foi filtrado e purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

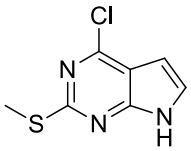
Rendimento: 45%.

Ponto de fusão: >300°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,52 (s, 3H, SC***H*$_3$**), 6,36 (m, 1H, 5-***H***), 6,91 (m, 1H, 6-***H***), 11,75 (s, 1H, N***H***), 12,03 (s, 1H, O***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 12,8 (S***C***H$_3$), 102,0 (C-5), 104,2 (C-4a), 119,3 (C-6), 148,3 (C-7a), 154,2 (C-2), 158,8 (C-4).

4-Cloro-2-(metiltio)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidina (**35n**)



[00300] A uma solução de (**35m**) (1,0 g, 5,5 mmol) em $POCl_3$ (10 mL) resfriada para 5°C em um banho de gelo foi adicionada gota a gota dietilanilina (1,0 mL, 6,2 mmol). Após 2 horas de agitação a 80 °C, a mistura foi vertida sobre gelo picado e o precipitado resultante foi filtrado e purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

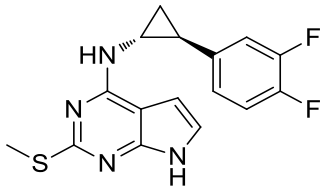
Rendimento: 33%.

Ponto de fusão: 206-208°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,56 (s, 3H, SC***H*$_3$**), 6,52 (s, 1H, 5-***H***), 7,52 (s, 1H, 6-***H***), 12,39 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,8 (S***C***H$_3$), 99,0 (C-5), 113,2 (C-4a), 126,9 (C-6), 150,4-152,7 (C-4/C-7a), 162,7 (C-2).

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(metiltio)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35o'**)



[00301] Uma solução de (**35n**) (200,0 mg, 1,0 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi suplementada com (1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropanamina (340,0 mg, 2,0 mmol) e trietilamina (0,30 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 1 h. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por

meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

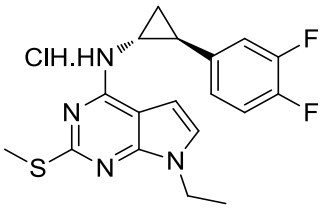
Rendimento: 15 %.

Ponto de fusão: 208-211°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 1,34 (m, 2H, NHCH(C***H*₂***)CHPh), 2,03 (s, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,30 (s, 3H, SC***H*₃***), 3,03 (s, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 6,40 (s, 1H, 5-***H***), 6,93 (s, 1H, 2'-***H***), 7,08 (s, 1H, 6'-***H***), 7,33 (m, 2H, 6-***H***/5'-***H***), 7,84 (s, 1H, N***H***CH(CH_2)CHPh), 11,40 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 13,3 (S***C***H_3), 99,5 (C-5), 112,1 (C-4a), 117,0 (C-5'), 119,9 (C-2'), 122,9 (C-6'), 139,6 (C-1'), 147,0-148,3 (C-4'), 148,6-150,0 (C-3'), 162,3 (C-2).

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**35p.HCl**)



[00302] A uma solução de (**35o'**) (166,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (10 mL) resfriada para 5 °C em um banho de gelo, foram adicionados NaH (15 mg, 0,6 mmol) e iodoetano (0,060 mL, 0,75 mmol). Após 1 hora de agitação a 50°C, a acetonitrila foi evaporado até secagem sob vácuo e o resíduo foi fracionado entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel. O óleo resultante foi dissolvido em éter dietílico (10 mL) e suplementado gota a gota com uma solução saturada de HCl em éter dietílico. O precipitado do composto do título foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco.

Rendimento: 74 %.

Ponto de fusão: 189-194 °C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,46 (t, J=7,3 Hz, 4H, NHCH(C***H*₂***)CHPh/NCH_2C***H*₃***), 1,66 (m, 1H, NHCH(C***H*₂***)CHPh), 2,30 (m, 1H, NHCH(CH_2)C***H***Ph), 2,70

(s, 3H, SC***H₃***), 3,09 (m, 1H, NHC***H***(CH_2)CHPh), 4,22 (q, J=7,3 Hz, 2H, NC***H₂***CH_3), 6,35 (d, J=3,4 Hz, 1H, 5-***H***), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1H, 6'-***H***), 6,87 (m, 1H, 2'-***H***), 6,90 (d, J=3,6 Hz, 1H, 6-***H***), 7,13 (q, J=8,5 Hz, 1H, 5'-***H***), 9,99 (s, 1H, N***H***).

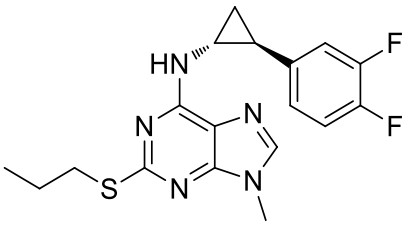
[00303] ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 14,0 (S***C***H_3), 15,5 (NCH_2***C***H_3), 17,9 (NHCH(***C***H_2)CHPh),25,7 (NHCH(CH_2)***C***HPh), 35,2 (NH***C***H(CH_2)CHPh), 40,3 (N***C***H_2CH_3), 98,1 (C-4a), 103,4 (C-5), 114,8 (C-2'), 117,8 (C-5'), 122,0 (C-6'), 125,4 (C-6), 136,4 (C-1'), 148,3 (7a), 149,1-151,1 (C-3'/C-4'), 153,4 (C-4), 155,9 (C-2).

2. Exemplos de Derivados de Pirimidinas Para Uso na Prevenção e Tratamento de Infecção Bacteriana Gram-Negativa

[00304] Os exemplos biológicos a seguir são fornecidos com a finalidade de ilustrar a presente invenção e de forma alguma devem ser interpretados como limitando o escopo da presente invenção.

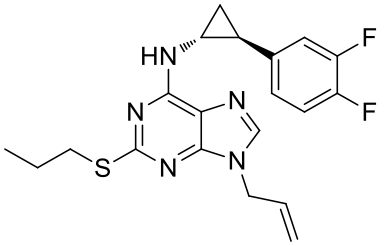
Exemplo 1: Efeitos Antibacterianos das Moléculas 2329, 2412, 2452 e 2461 Juntamente Com o Nonapeptídeo de Polimixina B em *Escherichia coli* (ATCC8739): Determinação da Concentração Inibidora Mínima (MIC).

[00305] As moléculas **2329, 2412, 2452** e **2461** correspondem, respectivamente, às seguintes fórmulas:

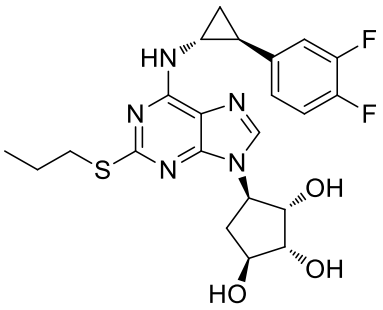


2329 (1c)

[00306] **2329** é N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9H-purin-6-amina(também denominada de 1c acima)



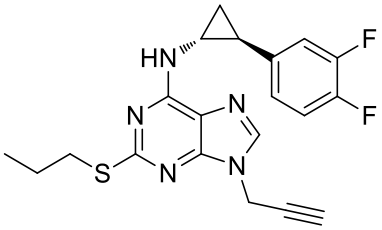
2412 (15c)



2461 (19d)

[00307] **2412** é 9-alil-N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9H-purin-6-amina(também denominada 15c)

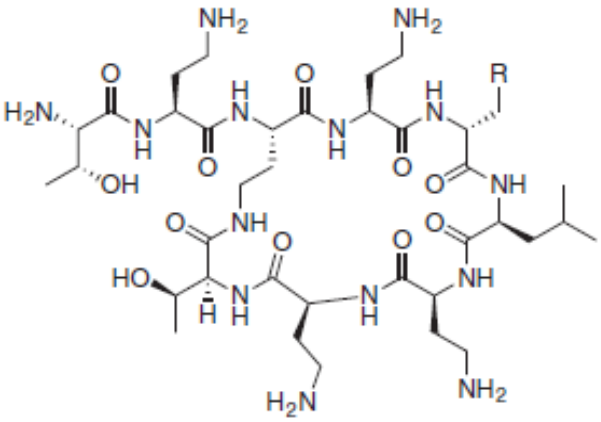
[00308] **2461** é (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9H-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (também denominada 19d).



2452 (17c)

[00309] **2452** é N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9H-purin-6-amina(também denominada 17c).

[00310] O nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) é representado pela fórmula (VII) a seguir e é produzido pela Sigma-Aldrich (produto P2076).



(VII)

em que R é Ph.

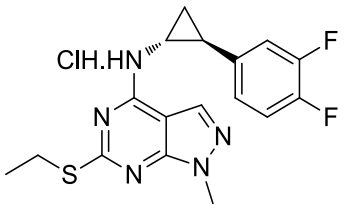
[00311] A concentração inibidora mínima (MIC) das moléculas 2329, 2412, 2452 e 2461 juntamente com o nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) foi determinada em *Escherichia coli* (ATCC 8739) de acordo com as recomendações do EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

[00312] Resumidamente, uma única colônia cultivada em uma placa de Agar Luria-Bertani (LB) foi ressuspensa e cultivada em meio LB de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37 °C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:50 de caldo de Mueller-Hinton (MHB) foi incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, foi incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas em DMSO a 1 % (veículo) com ou sem nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm em um espectrofotômetro (OD_{600}). A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero, em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (o branco é meio apenas).

[00313] Conforme mostrado na Tabela 1, a MIC para as moléculas 2329, 2452 e 2461 juntamente com PMBN contra *Escherichia coli* (ATCC 8739) é igual a 10 µM, enquanto é 50 µM para a molécula 2412. As moléculas 2329, 2452, 2461 e 2412, tomadas individualmente em concentrações de até 100 µM ou 40 µg/ml de PMBN apenas, foram incapazes de inibir o crescimento de *E. coli*.

Exemplo 2: Efeitos Antibacterianos da Molécula de Pirazolopirimidina 2666 Juntamente Com o Nonapeptídeo de Polimixina B em *Escherichia coli* (ATCC 8739): Determinação da Concentração Inibidora Mínima (MIC).

[00314] A molécula de pirazolopirimidina 2666 corresponde a:



2666 (28x.HCl)

[00315] **2666** é cloridrato de N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina (também denominada 28x.HCl acima).

[00316] Outros experimentos foram conduzidos a fim de determinar a Concentração Inibidora Mínima (MIC), a qual é a concentração mínima necessária para prevenir o crescimento bacteriano.

[00317] Uma única colônia cultivada em uma placa de ágar Lurian-Bertani (LB) é ressuspensa e cultivada em meio LB de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37°C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:50 em caldo de Mueller-Hinton (MHB) é incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, é incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas testadas em DMSO a 1% (veículo) com ou sem PMBN a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm (OD_{600}) em um espectrofotômetro (Victor 3-Perkin Elmer). A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero, em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (o branco é meio apenas).

[00318] Conforme mostrado na Tabela 1, a MIC para **2666** juntamente com PMBN contra *Escherichia coli* (ATCC 8739) é igual a 10 µM. A molécula **2666** apenas em concentrações de até 100 µM ou

40 µg/ml de PMBN não inibiu o crescimento de *E. coli*.

Exemplo 3: Efeitos Antibacterianos das Moléculas 2329, 2412, 2452 e 2461 Juntamente Com o Nonapeptídeo de Polimixina B em *Pseudomonas aeruginosa*: Determinação da Concentração Inibidora Mínima (MIC)

[00319] Outros experimentos foram conduzidos usando a cepa bacteriana Gram-negativa clinicamente relevante de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853).

[00320] Uma única colônia cultivada em uma placa de ágar de soja tríptica é ressuspensa e cultivada em meio de caldo de soja tríptica de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37°C com agitação de 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:100 em caldo de Mueller-Hinton (MHB) é incubado sob condições aeróbicas durante 3h (OD = 0,5-0,6) e um inóculo de diluição a 1:1000, o qual corresponde a 1-3x10^5 CFU/ml, é incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas testadas em DMSO a 1 % (veículo) com ou sem PMBN a 0,5 µg/ml. Após 28-30h de crescimento, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm (OD_{600}) em um espectrofotômetro (Victor 3-Perkin Elmer). A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ∆OD a 600 nm é igual a zero (em branco é meio apenas), em que ∆OD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (branco é meio apenas).

[00321] Conforme mostrado na Tabela 1, a MIC para as moléculas **2329**, **2412, 2452** e **2461** juntamente com PMBN contra *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853) é igual a 50 µM.

[00322] As moléculas **2329, 2412, 2452** e **2461** individualmente em concentrações de até 100 µM ou 0,5 µg/ml de PMBN apenas não inibiram o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*.

Exemplo 4: Efeitos Antibacterianos da Molécula de

Pirazolopirimidina 2666 Juntamente Com o Nonapeptídeo de Polimixina B em *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853): Determinação da Concentração Inibidora Mínima (MIC).

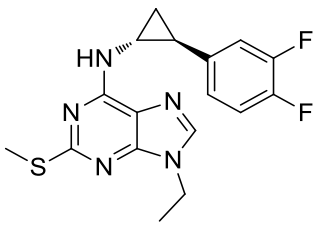
[00323] Outros experimentos foram conduzidos usando a cepa bacteriana Gram-negativa clinicamente relevante de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853).

[00324] Uma única colônia cultivada em uma placa de ágar de soja tríptica é ressuspensa e cultivada em meio de caldo de soja tríptica de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37 °C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:100 em caldo Mueller-Hinton (MHB) é incubado sob condições aeróbicas durante 3h (OD = 0,5-0,6) e um inóculo de diluição a 1:1000, o qual corresponde a 1-3x10^5 CFU/ml, é incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas testadas em 1% DMSO (veículo) com ou sem PMBN a 0,5 µg/ml. Após 28-30h de crescimento, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm (OD_{600}) em um espectrofotômetro (Victor 3-Perkin Elmer). A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero (em branco é meio apenas), em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (branco é meio apenas).

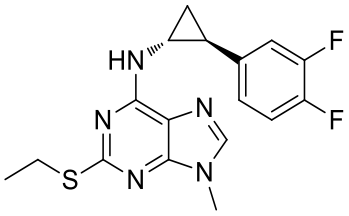
[00325] Conforme mostrado na Tabela 1, a MIC para a molécula **2666** juntamente com PMBN contra *Pseudomonas aeruginosa* é igual a 50 µM. A molécula **2666** individualmente em uma concentração de até 100 µM ou 0,5 µg/ml de PMBN apenas não inibiu o crescimento de *P. aeruginosa*.

Exemplo 5: Efeitos Antibacterianos das Moléculas de Purina 2511, 2525 e 2833 Juntamente Com o Nonapeptídeo de Polimixina B em *Escherichia coli* (ATCC8739): Determinação da Concentração Inibidora Mínima (MIC).

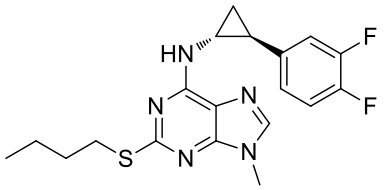
[00326] As moléculas **2511, 2525** e **2833** correspondem, respectivamente, às fórmulas a seguir:



2511 (24c)



2525 (20c)



2833 (25c)

[00327] **2511** é N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9H-purin-6-amina (também denominada 24c acima).

[00328] **2525** é N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9H-purin-6-amina (também denominada 20c acima);

[00329] **2833** é 2-(butiltio)-N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9H-purin-6-amina (também denominada 25c acima).

[00330] Experimentos adicionais foram conduzidos a fim de determinar a Concentração Inibidora Mínima (MIC) das moléculas **2511, 2525** e **2833** juntamente com o nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) fornecido pela MedChemExpress #HY-106783. A MIC foi determinada em *Escherichia coli* (ATCC 8739) de acordo com as recomendações do EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

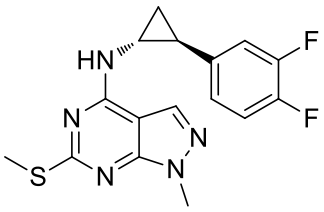
[00331] Resumidamente, uma única colônia cultivada em uma placa de Luria-Bertani Agar (LB) foi ressuspensa e cultivada em meio LB de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37°C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:50 em caldo de Mueller-Hinton (MHB) foi incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, foi incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas supracitadas em DMSO a 1% (veículo) com ou sem nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm em um espectrofotômetro (OD_{600}). A MIC representa a concentração na qual

não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero, em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (o branco é meio apenas).

[00332] Conforme mostrado na Tabela 1, a MIC para as moléculas **2511** e **2525** juntamente com PMBN contra *Escherichia coli* (ATCC 8739) é igual a 50 μM, enquanto que é 90 μM para a molécula **2833**. As moléculas **2511, 2525** e **2833** tomadas individualmente em concentrações elevadas para 100 μM ou 40 μg/ml de PMBN apenas foram incapazes de inibir o crescimento de *E. coli*.

Exemplo 6: Efeitos Antibacterianos da Molécula de Pirazolopirimidina 2539 Juntamente Com o Nonapeptídeo de Polimixina B (fornecido pela MedChemExpress #HY-106783) em *Escherichia coli* (ATCC 8739): Determinação da Concentração Inibidora Mínima (MIC).

[00333] A molécula de pirazolopirimidina **2539** corresponde a:



2539 (27k)

[00334] **2539** é N-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-amina (também denominada 27k acima);

[00335] Outros experimentos foram conduzidos a fim de determinar a Concentração Inibidora Mínima (MIC), a qual é a concentração mínima necessária para prevenir o crescimento bacteriano.

[00336] Uma única colônia cultivada em uma placa de ágar Luria-Bertani (LB) é ressuspensa e cultivada em meio LB de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37°C com agitação a 220 rpm),

no dia seguinte um inóculo a 1:50 em caldo de Mueller-Hinton (MHB) é incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, é incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas de pirazolopirimidina supracitadas em DMSO a 1% (veículo) com ou sem PMBN a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm (OD_{600}) em um espectrofotômetro (Victor 3-Perkin Elmer).

[00337] A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ∆OD a 600 nm é igual a zero, em que ∆OD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (o branco é meio apenas).

[00338] Conforme mostrado na Tabela 1, a MIC para **2539** juntamente com PMBN contra *Escherichia coli* (ATCC 8739) é igual a 25 µM. A molécula **2539** apenas em concentrações de até 100 µM ou 40 µg/ml de PMBN apenas não inibiu o crescimento de **E. coli**.

Tabela 1: Concentrações inibidoras mínimas de moléculas de purina e pirazolopirimidina juntamente com PMBN contra *E. coli* e *P. aeruginosa*. PMBN (nonapeptídeo de polimixina B) foi usado a 40 µg/ml para *E. coli* e 0,5 µg/ml para *P. aeruginosa*.

			Concentração Inibidora Mínima (em µM)	
Cepas	Grupo	moléculas	sem PMBN	com PMBN
E. coli (ATCC 8739)	Purina	2329	>100	10
		2412	>100	50
		2452	>100	10
		2461	>100	10
		2511	>100	50
		2525	>100	50
		2833	>100	90

	Pirazolo	2539	>100	25
		2666	>100	10
Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853)	Purina	2329	>100	50
		2412	>100	50
		2452	>100	50
		2461	>100	50
	Pirazolo	2666	>100	50

3. Exemplos de Derivados de Pirimidina Para Uso na Inibição da Formação de Biofilme de Bactérias Gram-Negativas Com e Sem o Nonapeptídeo de Polimixina B

[00339] $1,5x10^4$ CFU de *E. coli* (ATCC 8739) na fase logarítmica inicial foram adicionados à cavidade de uma placa de poliestireno de 48 cavidades que contém meio de Luria Bertani (LB) suplementado com manose a 5% (adquirido a partir da Sigma-aldrich #M6020-25G) e incubado durante 48 h a 37°C. A incubação foi realizada sob condições estáticas na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas **2329** ou **2666** em combinação ou não com o agente de penetração nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) (35 µg/ml) (fornecido pela Sigma-Aldrich #P2076-5MG). Após incubação, as bactérias planctônicas, as quais são bactérias que flutuam no meio líquido, foram removidas e as bactérias aderentes foram lavadas 2 vezes em PBS. Violeta Cristal (Sigma-Aldrich #C0775-25G) (solução a 1% em dH_2O) foi, então, adicionada às cavidades durante 15 min em temperatura ambiente para corar o biofilme. As cavidades foram lavadas 3 vezes com PBS (solução salina tamponada com fosfato fornecida pela Lonza #17-516F) para eliminar o Violeta Cristal não ligado e 250 µl de ácido acético a 20% foram adicionados e incubados em temperatura ambiente durante 10 min. A absorbância da solução foi medida a 570 nm com um Infinite 200 PRO (Tecan) refletindo a biomassa total do biofilme, a qual corresponde à soma das bactérias vivas e mortas. A Massa do Biofilme, expressa em porcentagem, é calculada por meio da fórmula a seguir:

Abs (amostra)/Abs (DMSO a 1 %) * 100, em que o Abs (amostra) ou Abs (DMSO) representa a diferença entre a absorbância da amostra ou DMSO e o branco (o branco é meio apenas sem bactérias).

[00340] Conforme mostrado na Figura 2, a molécula de purina **2329** (5 μM) combinada com 35 μg/ml de PMBN inibiu totalmente a formação de biofilme de *E. coli* de forma sinérgica. A molécula **2329** apenas não teve efeito, enquanto que PMBN (35 μg/ml) apenas reduziu apenas pela metade o crescimento do biofilme. Da mesma forma, a molécula de pirazolopirimidina **2666** (10 μM) combinada com 35 μg/ml de PMBN inibiu totalmente a formação de biofilme de *E. coli* de maneira sinérgica. A molécula **2666** apenas não teve efeito sobre o crescimento do biofilme.

Tabela 2: Redução da massa do biofilme de *E. coli* expressa em porcentagem, na presença de diferentes concentrações de derivados de pirimidina (2329 e 2666) com e sem nonapeptídeo de polimixina B (denominado P na tabela)

DMSO a 1 %	PMBN 35 μg/ml	2329 20 μM	P+2329 5 μM	P+2329 10 μM	2666 20 μM	P+2666 5 μM	P+2666 10 μM
90,97	53,90	97,41	-1,25	2,96	100,43	0,40	1,07
90,05	50,87	107,12	-1,59	3,11	100,95	0,49	0,92
109,44	47,94	110,45	12,79	0,12	85,72	53,62	0,95
109,53	48,98	124,24	11,45	-1,01	87,82	51,67	-0,122

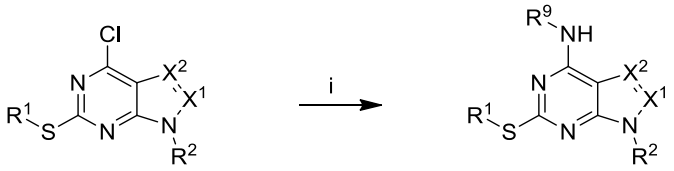
4. Comparação de Derivados de Pirimidina de Acordo Com a Presente Invenção Com as Purinas Descritas no Documento WO2009/034386.

[00341] Sintetizamos 4 moléculas (84, 127, 128 e 129) do documento WO2009/034386. Neste pedido de patente, a capacidade de 2 moléculas (25 e 81) de inibir a enzima MurI de *E. faecalis*, *E. faecium* e *S. aureus* é descrita. As 2 moléculas foram capazes de inibir a atividade

enzimática das isozimas MurI de *E. faecalis* e *E. faecium* com metade das concentrações inibidoras máximas (IC_{50}) igual a 2 e 5 μM, respectivamente (Tabela 9 do documento WO2009/034386). Em contraste, IC_{50} > 400 μM é relatado contra a isozima MurI de *S. aureus* para as 2 moléculas, indicando uma falha em inibir a enzima MurI desta cepa bacteriana. O documento WO2009/034386 não relata qualquer outro teste que demonstre a eficácia antibacteriana destas moléculas de purina.

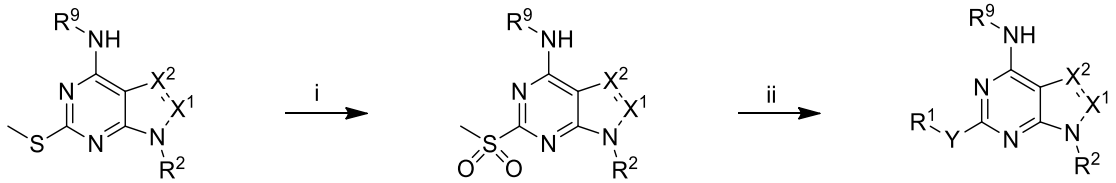
[00342] Não encontramos atividade antibacteriana das moléculas **84, 127, 128** e **129** contra *E. coli* (ATCC8739).

[00343] As moléculas **84, 127, 128** e **129** foram sintetizadas de acordo com uma via química similar àquela descrita na presente invenção, com a exceção de que a substituição nucleofílica do átomo de cloro em Xb é realizada por outra amina.



Xb Xz

[00344] Quando $R^1 = CH_3$, os compostos substituídos por alcóxi correspondentes **Xz"** em que Y = O foram fornecidos a partir de **Xz** de acordo com o esquema 6 abaixo:

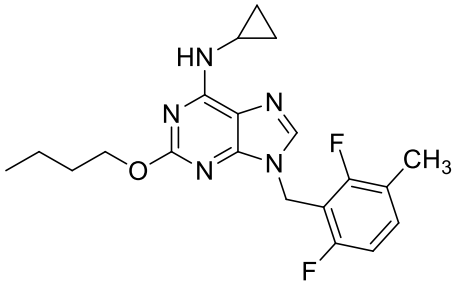


Xz Xz' Xz"

Esquema 6

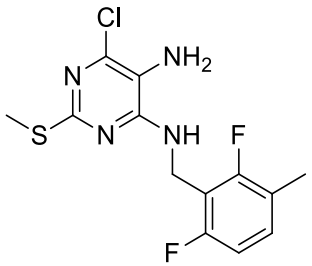
Exemplo 1:

2-butóxi-*N*-ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-9*H*-purin-6-amina (38z")



[00345] Foi sintetizado **38z"** (molécula **129** no documento WO2009/034386) que traz um anel de ciclopropila acoplado ao átomo de nitrogênio ligado na posição 6 do anel heterocíclico. A estrutura química deste composto é a mais estreitamente relacionada àquela dos compostos descritos no presente pedido.

6-Cloro-*N*^{4}-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metiltio)pirimidina-4,5-diamina (**38a**)



[00346] 4,6-Dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-amina (**22h**) (0,5 g, 2,4 mmol) foi dissolvida em metanol (10 mL) e suplementada com 2,6-difluoro-3-metilbenzilamina (0,80 mL, 6,0 mmol). A mistura de reação foi introduzida em um vaso selado e aquecida a 130°C durante 2 h. Após concentração da mistura de reação até secagem sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 95%.

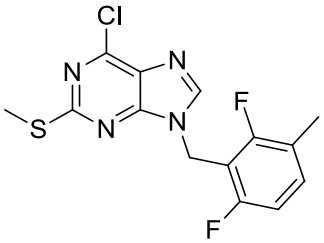
Ponto de fusão: 190-192°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,38 (s, 3H, SC***H*₃***), 4,61 (d, J=4,8 Hz, 2H, NHC***H*₂***), 4,85 (s, 2H, N***H*₂***), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,27 (m, 2H, N***H***CH_2/4'-***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,4 (S***C***H_3), 13,8 (***C***H_3), 33,1 (NH***C***H_2), 110,8 (C-5'), 113,4 (C-1'), 120,1 (C-5), 120,2 (C-3'), 130,8 (C-4'), 137,5 (C-6),

151,8 (C-4), 155,5 (C-2), 158,5-159,9 (C-2'/C-6').

6-Cloro-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metiltio)-9*H*-purina (**38b**)



[00347] Uma solução de (**38a**) (331,0 mg, 1 mmol) em ácido acético (3,0 mL) e ortoformiato de trietila (3,0 mL, 18 mmol) foi aquecida em uma temperatura de 130°C sob refluxo durante 3 horas. Após destilação do ácido acético e do ortoformiato de trietila sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

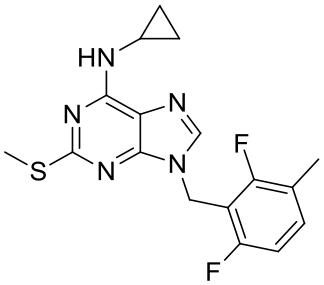
Rendimento: 66 %.

Ponto de fusão: 124-126 °C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,52 (s, 3H, SC***H*****$_3$**), 5,52 (s, 2H, NC***H*****$_2$**), 7,05 (t, J=8,9 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,34 (q, J=8,4 Hz, 1H, 4'-***H***), 8,63 (s, 1H, 8-***H***).

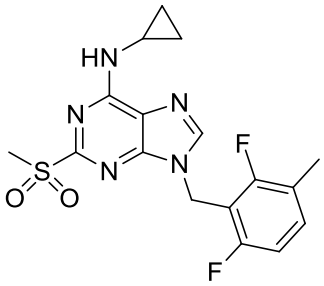
^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,6 (***C***H_3), 13,8 (S***C***H_3), 35,9 (N***C***H_2), 110,6 (C-1'), 111,1 (m, C-5'), 120,6 (C-3'), 127,6 (C-5), 132,2 (C-4'), 149,0 (C-4), 152,5 (C-6), 158,3-159,7 (C-2'/C-6'), 164,7 (C-2).

N-Ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (**38z**)

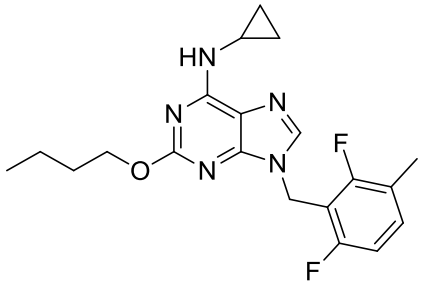


[00348] Uma solução de (**38b**) (170,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi suplementada com ciclopropilamina (0,07 mL, 1,0 mmol) e trietilamina (0,10 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 5 horas. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o

resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.
Rendimento: 86%.
Ponto de fusão: 150-152°C.
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,60 (m, 2H, CH(C***H₂***)$_2$), 0,86 (m, 2H, CH(C***H₂***)$_2$), 2,23 (s, 3H, C***H₃***), 2,60 (s, 3H, SC***H₃***), 3,06 (bs, 1H, C***H***(CH_2)$_2$), 5,36 (s, 2H, NC***H₂***), 5,77 (bs, 1H, N***H***), 6,83 (t, J=8,3 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,14 (q, J=8,3 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,66 (s, 1H, 8-***H***).
^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 7,6 (CH(***C***H_2)$_2$), 14,3 (***C***H_3), 14,6 (S***C***H_3), 24,4 (***C***H(CH_2)$_2$), 35,1 (N***C***H_2), 111,1 (C-5'), 111,2 (C-1'), 117,1 (C-5), 121,1 (C-3'), 132,0 (C-4'), 138,8 (C-8), 155,2 (C-4), 159,0-160,4 (C-2'/C-6'), 166,0 (C-2).
N-Ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metilsulfonil)-9*H*-purin-6-amina (**38z'**)



[00349] Uma solução de (**38z**) (195,0 mg, 0,54 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi resfriada para 5°C em um banho de gelo e suplementada com ácido 3-cloroperbenzoico (208,0 mg, 1,20 mmol). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura foi lavada com uma solução de NaOH a 0,1 M (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca, filtrada e o cloreto de metileno foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo foi usado na próxima etapa (**38z"**) sem purificação adicional.
Rendimento: 69 %.
2-Butóxi-*N*-ciclopropil-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-9*H*-purin-6-amina (**38z"**)



[00350] Sódio metálico (46,0 mg, 2 mmol) foi dissolvida em butan-1-ol (3 mL) em um banho de gelo e (**37z'**) (150,0 mg, 0,38 mmol) foi adicionado. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 3 horas, a mistura foi fracionada entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel.

Rendimento: 75%.

Ponto de fusão: 123-125°C.

[00351] A conformidade e a pureza do composto **38z"** foi atestada pela espectroscopia por RMN e análise elementar e estão relacionadas depois:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0,60 (m, 2H, CH(C***H₂***)$_2$), 0,86 (m, 2H, CH(C***H₂***)$_2$), 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2C$***H₃***), 1,50 (h, J=7,4 Hz, 2H, OCH_2CH_2C***H₂***CH_3), 1,81 (p, J=7,0 Hz, 2H, OCH_2C***H₂***CH_2CH_3), 2,23 (s, 3H, C***H₃***), 3,06 (bs, 1H, C***H***$(CH_2)_2$), 4,38 (t, J=6,9 Hz, 2H, OC***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 5,32 (s, 2H, NC***H₂***), 5,75 (bs, 1H, N***H***), 6,83 (td, J=8,7 Hz/1,1 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,14 (q, J=8,3 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,59 (s, 1H, 8-***H***).

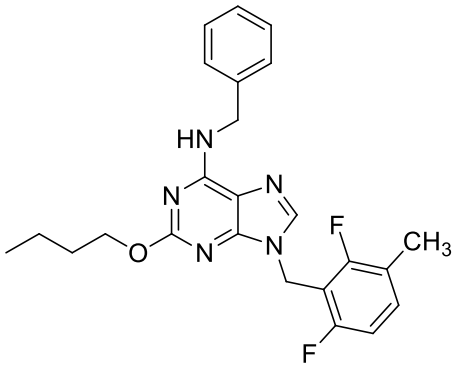
^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 7,6 (CH(***C***$H_2)_2$), 14,1 ($OCH_2CH_2CH_2$***C***H_3), 14,3 (***C***H_3), 19,4 (OCH_2CH_2***C***H_2CH_3), 24,2 (***C***H$(CH_2)_2$), 31,2 (OCH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 34,8 (N***C***H_2), 67,2 (O***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 111,0 (C-5'), 111,3 (C-1'), 115,8 (C-5), 121,2 (C-3'), 132,0 (C-4'), 138,4 (C-8), 156,8 (C-4), 158,7-160,6 (C-2'/C-6'), 160,7 (C-2),

Anal. teórica ($C_{20}H_{23}F_2N_5O$): C, 62,00; H, 5,98; N, 18,08, Encontrado: C,

61,97; H, 6,07; N, 18,03.

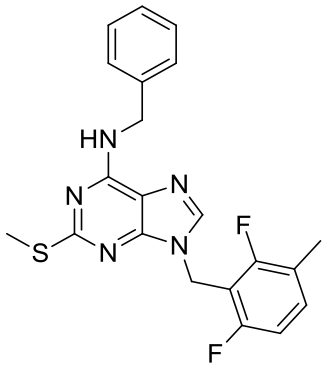
[00352] A molécula **38z''** (molécula 129 no documento WO2009/034386) foi testada quanto à sua potencial atividade antibacteriana ao determinar uma eventual concentração inibidora mínima de acordo com os protocolos recomendados pela EUCAST para avaliar a eficácia dos antibióticos contra cepas bacterianas. A MIC para 38z'' (molécula 129 no documento WO2009/034386) juntamente com o nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) fornecido pela Sigma-aldrich #P2076-5MG foi determinada em *Escherichia coli* (ATCC 8739). Resumidamente, uma única colônia cultivada em uma placa de Agar Luria-Bertani (LB) foi ressuspensa e cultivada no meio LB de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37°C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:50 de caldo de Mueller-Hinton (MHB) foi incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, foi incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas em DMSO a 1 % (veículo) com ou sem nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm em um espectrofotômetro (OD_{600}). A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero, em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (o branco é meio apenas). Nenhuma atividade antibacteriana foi encontrada contra a cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) quando a molécula 38z'' foi usada em concentrações de até 100 µM.

Exemplo 2: N-benzil-2-butóxi-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-9H-purin-6-amina (39z'')



[00353] Nós sintetizamos o composto 127 (**39z"**) relatado no documento WO2009/034386.

N-Benzil-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metiltio)-9H-purin-6-amina (**39z**)



[00354] Uma solução de (**38b**) (170,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi suplementada com benzilamina (0,09 mL, 1,0 mmol) e trietilamina (0,10 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 5 horas. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel. Rendimento: 78%.

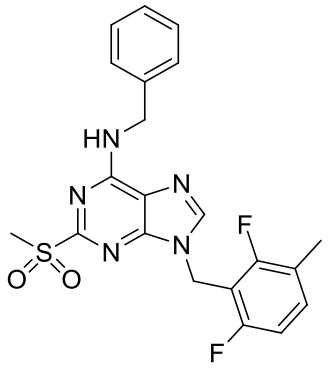
Ponto de fusão: 164-165,5°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 2,18 (s, 3H, C***H*$_3$**), 2,38 (s, 3H, SC***H*$_3$**), 4,61 (s, 2H, NHC***H*$_2$**), 5,37 (s, 2H, NC***H*$_2$**), 6,17 (bs, 1H, N***H***CH$_2$), 7,02 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,20 (t, J=7,5 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,27-7,33 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 8,06 (s, 1H, 8-***H***), 8,42 (s, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,5 (S***C***H$_3$), 13,7 (***C***H$_3$), 35,0 (N***C***H$_2$), 42,9 (NH***C***H$_2$), 111,0 (d, J=21 Hz, C-5''), 111,4 (t, J=19 Hz, C-1''), 116,4 (C-

5), 120,5 (C-3''), 126,6 (C-4'), 127,3 (C-2'/C-6'), 128,2 (C-3'/C-5'), 131,8 (C-4''), 139,8 (C-8), 139,9 (C-1'), 149,5 (C-4), 153,6 (C-6), 158,2-159,6 (dd, J=248 Hz/7 Hz, C-2'), 158,3-159,7 (dd, J=247 Hz/7 Hz, C-6'), 164,0 (C-2).

N-Benzil-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metilsulfonil)-9H-purin-6-amina (**39z'**)



[00355] Uma solução de (**39z**) (180,0 mg, 0,41 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi resfriada a 5°C em um banho de gelo e suplementada com ácido 3-cloroperbenzoico (155,0 mg, 0,90 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura foi lavada com uma solução de NaOH a 0,1 M (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca e filtrada e o solvente foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila e hexano.

Rendimento: 65%.

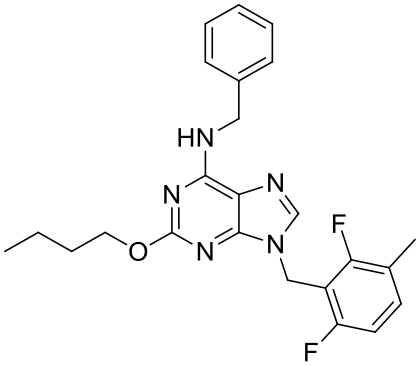
Ponto de fusão: 143-144°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,18 (s, 3H, C***H₃***), 3,24 (s, 3H, SO_2C***H₃***), 4,69 (d, J=6,1 Hz, 2H, NHC***H₂***), 5,48 (s, 2H, NC***H₂***), 6,17 (bs, 1H, N***H***CH_2), 7,04 (t, J=8,9 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,22 (t, J=7,3 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,28-7,38 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 8,39 (s, 1H, 8-***H***), 9,10 (t, J=6,1 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,7 (***C***H_3), 35,5 (N***C***H_2), 38,9 (SO_2***C***H_3), 43,4 (NH***C***H_2), 111,0 (C-1''), 111,1 (d, J=21 Hz, C-5''), 119,7 (C-5), 120,7 (d, J=17 Hz, C-3''), 126,9 (C-4'), 127,6 (C-2'/C-6'), 128,3 (C-3'/C-5'), 132,1 (C-4''), 139,2 (C-1'), 143,2 (C-8), 147,8 (C-4), 154,3 (C-6), 158,2-159,6

(C-2'/C-6'), 159,4 (C-2).

N-Benzil-2-butóxi-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-9H-purin-6-amina (**39z''**)



[00356] O sódio metálico foi dissolvido em 1-butanol (3 mL) em um banho de gelo e (**39z'**) (150,0 mg, 0,34 mmol) foi adicionado. Após agitação em temperatura ambiente durante 3 horas, a mistura foi dividida entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel.

Rendimento: 72%.

Ponto de fusão: 124-127,5°C.

[00357] A conformidade e a pureza do composto **127** foram atestadas por meio de espectroscopia de RMN e análise elementar (consulte abaixo):

^{1}H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,34 (h, J=7,0 Hz, 2H, $OCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$), 1,60 (p, J=6,9 Hz, 2H, $OCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 2,18 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 4,14 (t, J=6,7 Hz, 2H, $OC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 4,60 (d, J=4,5 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}$), 5,32 (s, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}$), 7,01 (t, J=8,9 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,19 (t, J=7,1 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,26-7,33 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 7,96 (s, 1H, 8-***H***), 8,33 (t, J=5,0 Hz, 1H, N***H***).

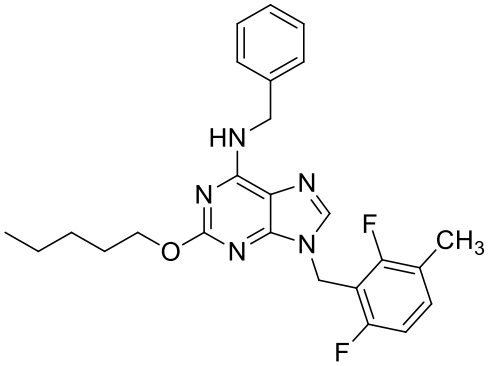
^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,7 ($\boldsymbol{C}H_3/OCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 18,7 ($OCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 30,5 ($OCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 34,8 ($N\boldsymbol{C}H_2$), 42,9 ($NH\boldsymbol{C}H_2$), 67,8 ($O\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 111,0 (d, J=21 Hz, C-5''), 111,5 (t,

J=19 Hz, C-1''), 115,1 (C-5), 120,5 (d, J=18 Hz, C-3''), 126,6 (C-4'), 127,1 (C-2'/C-6'), 128,2 (C-3'/C-5'), 131,8 (C-4''), 139,3 (C-1'), 140,1 (C-8), 150,3 (C-4), 155,1 (C-6), 158,3-159,7 (C-2'/C-6'), 161,4 (C-2).

Anal. ($C_{24}H_{25}F_2N_5O$) teórico: C, 65,89; H, 5,76; N, 16,01, Encontrado: C, 65,98; H, 6,03; N, 16,24.

[00358] A molécula **39z''** (molécula 127 no documento WO2009/034386) foi testada quanto à sua potencial atividade antibacteriana ao determinar uma eventual concentração inibidora mínima de acordo com os protocolos recomendados pela EUCAST para avaliar a eficácia dos antibióticos contra cepas bacterianas. A MIC para **39z''** (molécula 127 no documento WO2009/034386) juntamente com o nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) fornecido pela Sigma-Aldrich #P2076-5MG foi determinado em *Escherichia coli* (ATCC 8739). Resumidamente, uma única colônia cultivada em uma placa de Agar Luria-Bertani (LB) foi ressuspensa e cultivada no meio LB durante a noite (O/N) sob condições aeróbicas (37 °C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:50 de caldo de Mueller-Hinton (MHB) foi incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, foi incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas em DMSO a 1 % (veículo) com ou sem nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm em um espectrofotômetro (OD_{600}). A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero, em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (o branco é meio apenas). Nenhuma atividade antibacteriana foi encontrada contra a cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) quando a molécula **39z''** foi usada em concentrações de até 100 µM.

Exemplo 3: N-benzil-9-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(pentilóxi)-9H-purin-6-amina (40z'')



[00359] Sintetizamos o composto 128 (**40z''**) relatado no documento WO2009/034386.

[00360] O sódio metálico foi dissolvido em 1-pentanol (3 mL) em um banho de gelo e (**39z'**) (150,0 mg, 0,34 mmol) foi adicionado. Após agitação em temperatura ambiente durante 3 horas, a mistura foi dividida entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel.

Rendimento: 68%.

Ponto de fusão: 112-114°C.

[00361] A conformidade e a pureza do composto 128 foram atestadas por meio de espectroscopia de RMN e análise elementar (consulte abaixo):

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 0,87 (t, J=6,6 Hz, 3H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_3}$), 1,30 (m, 4H, $OCH_2CH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_3$/$OCH_2CH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_3$), 1,62 (m, 2H, $OCH_2C\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_3$), 2,18 (s, 3H, $C\boldsymbol{H_3}$), 4,14 (t, J=6,7 Hz, 2H, $OC\boldsymbol{H_2}CH_2CH_2CH_2CH_3$), 4,60 (d, J=4,4 Hz, 2H, $NHC\boldsymbol{H_2}$), 5,32 (s, 2H, $NC\boldsymbol{H_2}$), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,19 (t, J=7,1 Hz, 1H, 4'-***H***), 7,26-7,33 (m, 5H, 2'-***H***/3'-***H***/5'-***H***/6'-***H***/4''-***H***), 7,96 (s, 1H, 8-***H***), 8,33 (t, J=5,0 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 13,7 ($\boldsymbol{C}H_3$), 13,9 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_3$), 21,9

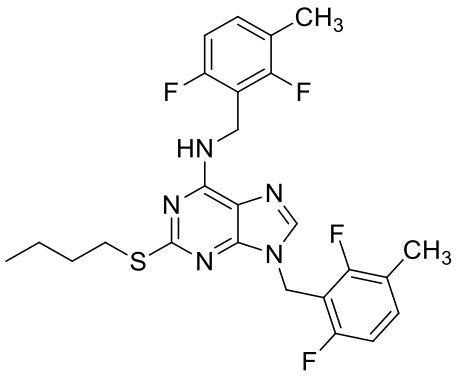
($OCH_2CH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 27,7 ($OCH_2CH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_3$), 28,2 ($OCH_2\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_3$), 34,8 ($N\boldsymbol{C}H_2$), 42,9 ($NH\boldsymbol{C}H_2$), 66,1 ($O\boldsymbol{C}H_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 111,0 (dd, J=21 Hz/3 Hz, C-5''), 111,5 (t, J=19 Hz, C-1''), 115,1 (C-5), 120,5 (dd, J=18 Hz/3 Hz, C-3''), 126,6 (C-4'), 127,1 (C-2'/C-6'), 128,1 (C-3'/C-5'), 131,8 (C-4''), 139,3 (C-1'), 140,1 (C-8), 150,4 (C-4), 155,1 (C-6), 158,3-159,7 (C-2'/C-6'), 161,3 (C-2).

Anal. ($C_{25}H_{27}F_2N_5O$) teórico: C, 66,50; H, 6,03; N, 15,51, Encontrado: C, 66,60; H, 6,36; N, 15,88.

[00362] A molécula **40z''** (molécula 128 no documento WO2009/034386) foi testada quanto à sua potencial atividade antibacteriana ao determinar uma eventual concentração inibidora mínima de acordo com os protocolos recomendados pelo EUCAST para avaliar a eficácia dos antibióticos contra cepas bacterianas. **40z''** (molécula 127 no documento WO2009/034386) juntamente com o nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) fornecido pela Sigma-Aldrich #P2076-5MG foi determinado em *Escherichia coli* (ATCC 8739). Resumidamente, uma única colônia cultivada em uma placa de Agar Luria-Bertani (LB) foi ressuspensa e cultivada no meio LB de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37 °C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:50 de caldo de Mueller-Hinton (MHB) foi incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, foi incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas em DMSO a 1 % (veículo) com ou sem nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm em um espectrofotômetro (OD_{600}). A MIC representa a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero, em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD)

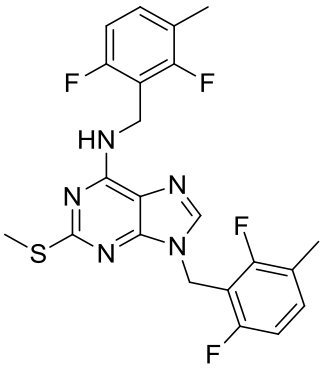
do branco (o branco é meio apenas). Nenhuma atividade antibacteriana foi encontrada contra a cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) quando a molécula **40z"** foi usada em concentrações de até 100 µM.

Exemplo 4: 2-(butiltio)-N,9-bis(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-9H-purin-6-amina (41z")



[00363] Sintetizamos o composto 84 (**41z"**) relatado no documento WO2009/034386.

N,9-bis(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metiltio)-9H-purin-6-amina (**41z**)



[00364] Uma solução de (**38b**) (170,0 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi suplementada com 2,6-difluoro-3-metilbenzilamina (0,135 mL, 1,0 mmol) e trietilamina (0,10 mL) e depois aquecida a 90°C sob refluxo durante 5 horas. Após destilação da acetonitrila e da trietilamina sob vácuo, o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel.

Rendimento: 75%.

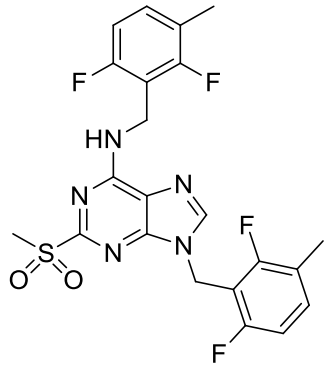
Ponto de fusão: 151-153°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 2,17 (s, 3H, C***H₃***), 2,18 (s, 3H, C***H₃***), 2,40 (s, 3H,

SC***H₃***), 4,65 (bs, 2H, NHC***H₂***), 5,37 (s, 2H, NC***H₂***), 6,93 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,21 (m, 1H, 4'-***H***), 7,31 (m, 1H, 4''-***H***), 8,04 (s, 1H, 8-***H***), 8,22 (bs, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d₆*) δ 13,3 (S***C***H₃), 13,7 (***C***H₃), 13,8 (***C***H₃), 32,2 (NH***C***H₂), 35,1 (N***C***H₂), 110,6 (d, J=21 Hz, C-5'), 111,0 (dd, J=21 Hz/3 Hz, C-5''), 111,4 (t, J=19 Hz, C-1''), 113,9 (t, J=17 Hz, C-1'), 116,4 (C-5), 120,0 (dd, J=18 Hz/4 Hz, C-3'), 120,5 (dd, J=17 Hz/3 Hz, C-3''), 130,4 (C-4'), 131,8 (C-4''), 139,8 (C-8), 149,5 (C-4), 153,2 (C-6), 158,3-159,7 (C-6'/C-6''), 158,6-160,0 (C-2'/C-2''), 164,0 (C-2).

N,9-bis(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-2-(metilsulfonil)-9H-purin-6-amina (**41z'**)



[00365] Uma solução de (**39z**) (180,0 mg, 0,39 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi resfriada a 5°C em um banho de gelo e suplementada com ácido 3-cloroperbenzoico (155,0 mg, 0,90 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura foi lavada com uma solução de NaOH a 0,1 M (2 x 10 mL). A camada orgânica foi seca e filtrada e o solvente foi evaporado até secagem sob vácuo. O resíduo foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila e hexano.

Rendimento: 72%.

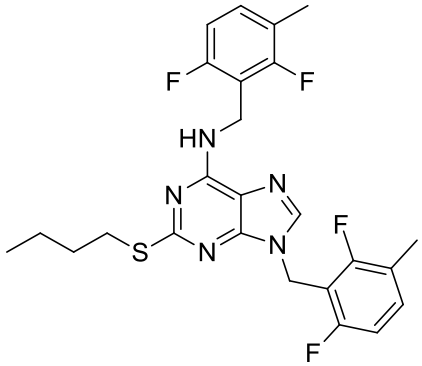
Ponto de fusão: 183-185°C.

^{1}H RMN (DMSO-*d₆*) δ 2,17 (s, 3H, C***H₃***), 2,18 (s, 3H, C***H₃***), 3,28 (s, 3H, SO₂C***H₃***), 4,74 (d, J=4,9 Hz, 2H, NHC***H₂***), 5,48 (s, 2H, NC***H₂***), 6,95 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,04 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,23 (m, 1H, 4'-***H***), 7,33

(m, 1H, 4''-***H***), 8,37 (s, 1H, 8-***H***), 8,97 (t, J=4,3 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 13,7 (***C***H$_3$), 13,8 (***C***H$_3$), 32,5 (NH***C***H$_2$), 35,5 (N***C***H$_2$), 38,8 (SO$_2$***C***H$_3$), 110,7 (dd, J=22 Hz/3 Hz, C-5'), 110,9 (t, J=19 Hz, C-1''), 111,1 (dd, J=21 Hz/4 Hz, C-5''), 113,3 (t, J=20 Hz, C-1'), 119,7 (C-5), 120,1 (dd, J=19 Hz/5 Hz, C-3'), 120,7 (dd, J=17 Hz/3 Hz, C-3''), 130,6 (t, J=8 Hz, C-4'), 132,2 (t, J=8 Hz, C-4''), 143,2 (C-8), 147,9 (C-4), 154,0 (C-6), 158,2-159,6 (dd, J=249 Hz/7 Hz, C-6'/C-6''), 158,5-159,9 (dd, J=247 Hz/9 Hz, C-2'/C-2''), 159,3 (C-2).

2-(Butiltio)-N,9-bis(2,6-difluoro-3-metilbenzil)-9H-purin-6-amina (**41z''**)



[00366] Uma solução de (**41z'**) (150,0 mg, 0,30 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi suplementada com K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) e butanotiol (0,08 mL, 0,75 mmol). Após agitação a 100°C durante 4 horas em um recipiente selado, a mistura foi evaporada e dividida entre água (50 mL) e diclorometano (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas e evaporadas até secagem sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel.

Rendimento: 65%.

Ponto de fusão: 127,5-129,5°C.

[00367] A conformidade e a pureza do composto 84 foram atestadas por meio de espectroscopia de RMN e análise elementar (consulte abaixo):

^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H, SCH$_2$CH$_2$CH$_2$C***H$_3$***), 1,39 (h, J=7,4 Hz, 2H, OCH$_2$CH$_2$C***H$_2$***CH$_3$), 1,59 (p, J=7,4 Hz, 2H, OCH$_2$C***H$_2$***CH$_2$CH$_3$), 2,17 (s, 3H, C***H$_3$***), 2,18 (s, 3H, C***H$_3$***), 3,03 (t, J=7,2

Hz, 2H, SC***H₂***$CH_2CH_2CH_3$), 4,65 (s, 2H, NHC***H₂***), 5,37 (s, 2H, NC***H₂***), 6,93 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5'-***H***), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 1H, 5''-***H***), 7,21 (m, 1H, 4'-***H***), 7,31 (m, 1H, 4''-***H***), 8,03 (s, 1H, 8-***H***), 8,19 (bs, J=4,3 Hz, 1H, N***H***).

^{13}C NMR (DMSO-*d₆*) δ 13,6 ($SCH_2CH_2CH_2$***C***H_3), 13,7 (***C***H_3), 13,8 (***C***H_3), 21,4 (SCH_2CH_2***C***H_2CH_3), 29,7 (S***C***$H_2CH_2CH_2CH_3$), 31,3 (SCH_2***C***$H_2CH_2CH_3$), 32,2 (NH***C***H_2), 35,0 (N***C***H_2), 110,6 (dd, J=23 Hz/3 Hz, C-5'), 111,0 (dd, J=21 Hz/3 Hz, C-5''), 111,5 (t, J=19 Hz, C-1''), 113,8 (C-1'), 120,0 (C-5/C-3'), 120,5 (dd, J=18 Hz/3 Hz, C-3''), 130,4 (C-4'), 131,8 (C-4''), 139,8 (C-8), 149,5 (C-4), 153,3 (C-6), 158,2-159,6 (C-6'/C-6''), 158,6-160,0 (C-2'/C-2''), 163,6 (C-2).

Anal, ($C_{25}H_{25}F_4N_5S$) teórico: C, 59,63; H, 5,00; N, 13,91; S, 6,37, Encontrado: C, 59,46; H, 5,12; N, 13,92; S, 6,11.

[00368] A molécula **41z''** (molécula 84 no documento WO2009/034386) foi testada quanto à sua atividade antibacteriana potencial ao determinar uma eventual concentração inibidora mínima de acordo com os protocolos recomendados pela EUCAST para avaliar a eficácia dos antibióticos contra cepas bacterianas. **41z''** (molécula 84 no documento WO2009/034386) juntamente com o nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) fornecido pela Sigma-Aldrich #P2076-5MG, foi determinado em *Escherichia coli* (ATCC 8739). Resumidamente, uma única colônia cultivada em uma placa de Agar Luria-Bertani (LB) foi ressuspensa e cultivada no meio LB de um dia para o outro (O/N) sob condições aeróbicas (37 °C com agitação a 220 rpm), no dia seguinte um inóculo a 1:50 de caldo de Mueller-Hinton (MHB) foi incubado sob condições aeróbicas durante 1h30 (OD = 0,08-0,1) e um inóculo de diluição a 1:300, o qual corresponde a $3x10^6$ CFU/ml, foi incubado na presença ou ausência de diferentes concentrações das moléculas em DMSO a 1% (veículo) com ou sem nonapeptídeo de polimixina B (PMBN) a 40 µg/ml. Após crescimento O/N, a OD de cada cultura foi medida a 600 nm em um espectrofotômetro (OD_{600}). A MIC representa

a concentração na qual não há crescimento visível de bactérias, ou seja, ΔOD a 600 nm é igual a zero, em que ΔOD é a diferença entre a densidade óptica resultante (OD) com a molécula juntamente com PMBN e a densidade óptica (OD) do branco (o branco é meio apenas). Nenhuma atividade antibacteriana foi encontrada contra a cepa de *Escherichia coli* (ATCC 8739) quando a molécula **41z''** foi usada em concentrações de até 100 μM.

Exemplo 5. Experimentos de Morte-Tempo: Comparação de Derivados de Pirimidina de Acordo Com a Presente Invenção Com Ampicilina Como Antibiótico Bactericida Contra *E. coli*.

[00369] Para avaliar o efeito bactericida das moléculas **2329** e **2666** sobre bactérias Gram-negativas, expusemos um inóculo de $1x10^8$ CFU/ml de *E. coli* (ATCC 8739) a 5 vezes a MIC de uma ou outra molécula em combinação com 50 μg/ml de PMBN em meio de Luria-Bertani (LB). *E. coli* foi cultivada durante 240 min a 37°C com agitação a 220 rpm.

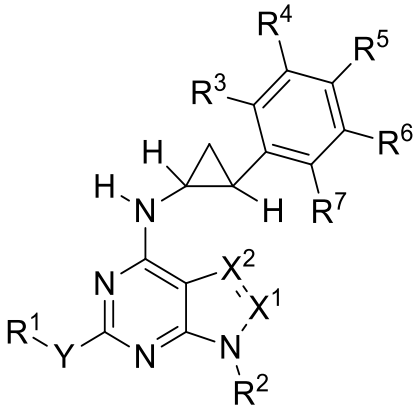
[00370] Uma alíquota da cultura foi retirada antes da adição das moléculas testadas e após 30, 90, 150 e 240 min de incubação.

[00371] A alíquota de cultura diluída foi dispersa em uma placa de ágar LB para avaliar o número de CFU em cada ponto de tempo. Estes números são representados como Log (c.f.u. *E. coli* por ml) na Figura 3 que ilustra o efeito antibacteriano das moléculas testadas.

[00372] O efeito antibacteriano das moléculas também foi comparado com 100 μg/ml de Ampicilina (AMP) fornecida pela Sigma-Aldrich #A0166-5G. O efeito antibacteriano dos derivados de pirimidina **2329** e **2666** combinados com o nonapeptídeo de Polimixina B (denominado P na Figura 3) em *Escherichia coli* (ATCC8739) é surpreendentemente similar à Ampicilina.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirimidina representado pela fórmula (I)



(I)

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos;

para uso em conjunto com um agente de penetração na membrana em um tratamento ou prevenção de infecção bacteriana Gram-negativa em um mamífero hospedeiro que precisa de tal tratamento ou prevenção,

caracterizado pelo fato de que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila; exceto que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

-Y- é -O- ou –S-;

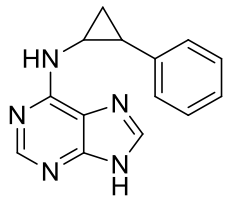
R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6}-alquila, C_{2-6}-alquenila, C_{2-6}-alquinila, C_{3-6}-cicloalquila, arila, aril-C_{1-6}-alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, -C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8, ou -$SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, uma C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$ -COOH, $-COOR^8$, $-CONH_2$, $-CONHR^8$, $-CON(R^8)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, ou $–SO_2N(R^8)_2$.

2. Derivado de pirimidina para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^7 são hidrogênio e R^4 e R^5 são independentemente um halogênio.

3. Derivado de pirimidina para uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que X^1 é CH ou CR^8 e X^2 é N.

4. Derivado de pirimidina para uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende um esqueleto de N-(2-fenilciclopropil)-9H-purin-6-amina representado pela fórmula (V):



(V).

5. Derivado de pirimidina para uso de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

9-metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (2c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-propil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (4c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-isopropil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (5c);

9-ciclopropil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (6c);

9-butil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (7c);

9-(*sec*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (8c);

9-(*terc*-butil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (9c);

9-ciclobutil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (10c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-pentil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (11c);

9-ciclopentil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (12c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hexil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (13c);

9-ciclo-hexil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (14c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

2-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)etanol (16c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9*H*-purin-6-amina (18c);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol (19d);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-

9*H*-purin-6-amina (20c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-propóxi-9*H*-purin-6-amina (23t.HCl);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-9*H*-purin-6-amina (26c);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

6. Derivado de pirimidina para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (1c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (3c);

9-alil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (15c);

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-(prop-2-in-1-il)-2-(propiltio)-9*H*-purin-6-amina (17c);

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-2-(propiltio)-9*H*-purin-9-il)ciclopentano-

1,2,3-triol (19d);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (22c);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(metiltio)-9*H*-purin-6-amina (24c);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-2-(etiltio)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (20c);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-etil-2-(etiltio)-9*H*-purin-6-amina (21c);

2-(butiltio)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-metil-9*H*-purin-6-amina (25c);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

7. Derivado de pirimidina para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:

N - ((1R, 2S) -2- (3,4-difluorofenil) ciclopropil) -9-metil-2-(propiltio) -9H-purin-6-amina (1c);

9-alil-N-((1R, 2S) -2- (3,4-difluorofenil) ciclopropil) -2-(propiltio) -9H-purin-6-amina (15c);

N - ((1R, 2S) -2- (3,4-difluorofenil) ciclopropil) -9- (prop-2-in-1-il) -2- (propiltio) -9H-purin-6-amina (17c); ouro

(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6 - (((1R, 2S) -2- (3,4-difluorofenil) ciclopropil) amino) -2- (propiltio) -9H-purin-9-il) ciclopentano-1,2,3-triol (19d).

8. Derivado de pirimidina, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que X^1 é N e X^2 é CH ou CR^8, de preferência em que o derivado de pirimidina é selecionado a partir de:

N-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(propiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (29x.HCl);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (30k);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(etiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (31x.HCl);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(propiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (32x.HCl);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(metiltio)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (34k.HCl);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos, mais preferivelmente em que o derivado de pirimidina é selecionado a partir de:

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-metil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (27k);

N-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-etil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina(30k);

Cloridrato de *N*-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-(etiltio)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (28x.HCl);

Cloridrato de *N*-((*1R,2S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-1-isopropil-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (33k.HCl);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de

adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

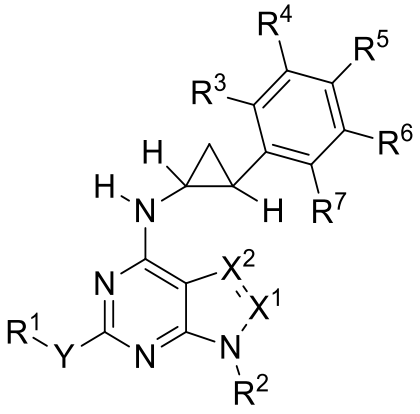
9. Derivado de pirimidina para uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que X^1 e X^2 são CH ou CR^8, de preferência em que o derivado de pirimidina é selecionado a partir de:

Cloridrato de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-etil-2-(metiltio)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (35p.HCl);

ou isômeros, misturas racêmicas dos mesmos, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis ou sais de amônio alquilado ou profármacos dos mesmos.

10. Derivado de pirimidina para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^7 são H e R^4, R^5 é um flúor.

11. Uso de um derivado de pirimidina representado pela fórmula (I):



(I)

caracterizado pelo fato de que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C $_{1-6}$ alquila, C $_{2-6}$ alquenila ou C $_{2-6}$ alquinila; exceto que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

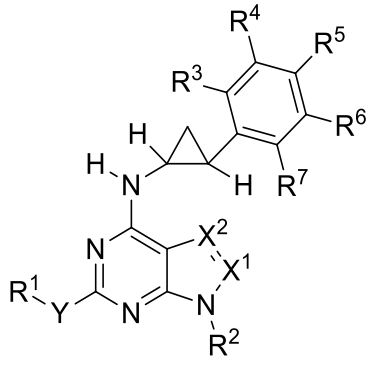
-Y- é -O- ou –S-;

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} -alquila, C_{2-6}-alquenila, C_{2-6}-alquinila, C_{3-6}-cicloalquila, arila, aril-C_{1-6}-alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, -C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8, ou -$SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, uma C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8, ou –$SO_2N(R^8)_2$;

juntamente com um agente de penetração na membrana *ex vivo* como inibidor do crescimento de bactérias Gram-negativas na formação de biofilme sobre a superfície de um dispositivo médico.

12. Método para matar ou prevenir crescimento bacteriano Gram-negativo na formação de biofilme, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar, sobre a superfície de um dispositivo médico, de preferência um dispositivo cardiovascular, uma quantidade eficaz de derivados de pirimidina representados pela fórmula (I) juntamente com um agente de penetração na membrana:



(I)

em que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila; exceto que, se um de X^1 ou

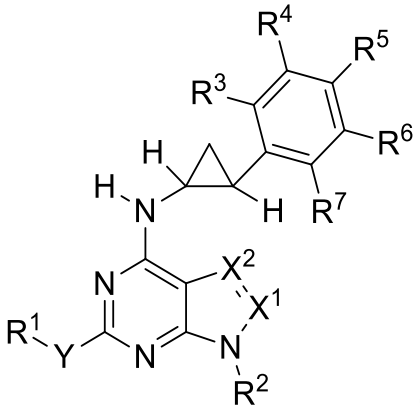
X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

-Y- é -O- ou –S-;

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} -alquila, C_{2-6}-alquenila, C_{2-6}-alquinila, C_{3-6}-cicloalquila, arila, aril-C_{1-6}-alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, -C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8, ou -$SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, uma C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8, ou –$SO_2N(R^8)_2$, em que o dito método não é um método de tratamento do corpo humano ou de um animal.

13. Derivado de pirimidina representado pela fórmula (I) para uso em conjunto com um agente de penetração na membrana no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana Gram-negativa:



(I)

em que:

X^1 e X^2 são independentemente N, CH, CR^8, em que R^8 é C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila; exceto que, se um de X^1 ou X^2 for igual a N, então, o remanescente de X^1 ou X^2 é selecionado a partir de CH, CR^8;

-Y- é -O- ou –S-;

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} -alquila, C_{2-6}-alquenila, C_{2-6}-alquinila, C_{3-6}-cicloalquila, arila, aril-C_{1-6}-alquila, em que a porção alquila ou cicloalquila é opcionalmente mono ou polissubstituída por OH ou um halogênio e a porção arila é opcionalmente mono ou polissubstituída por um halogênio, -C_{1-6} alquila, -C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8, ou -$SO_2N(R^8)_2$;

R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 são independentemente H, um halogênio, uma C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, -OH, -NO_2, -CN, -NH_2, -NHR^8, -$N(R^8)_2$ -COOH, -$COOR^8$, -$CONH_2$, -$CONHR^8$, -$CON(R^8)_2$, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^8, ou –$SO_2N(R^8)_2$; e

em que o derivado de pirimidina compreende um marcador.

14. Derivado de pirimidina para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou 13, caracterizado pelo fato de que o agente de penetração na membrana é o nonapeptídeo de polimixina B.

15. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o agente de penetração na membrana é o nonapeptídeo de polimixina B.

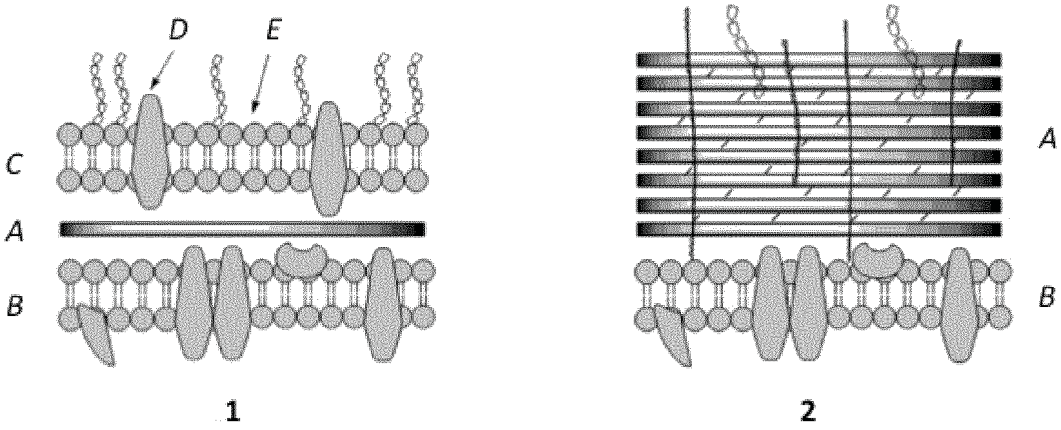

D
E
C
A
B
1
A
B
2

FIG. 1

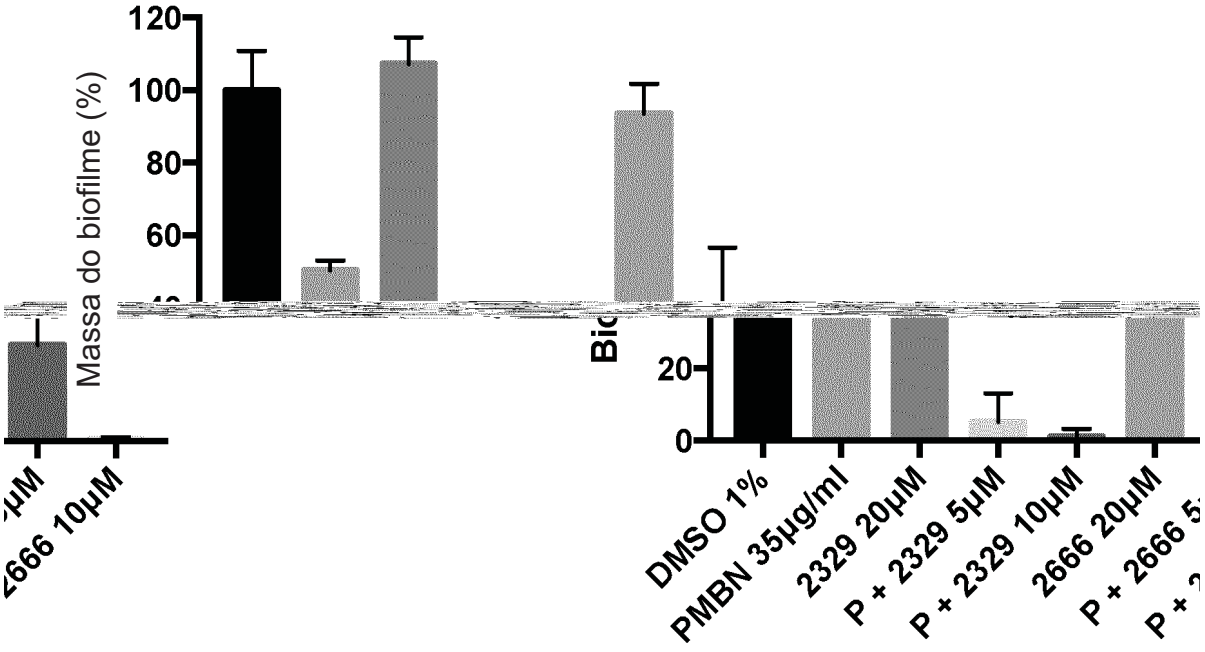

120
100
80
60
20
0
Massa do biofilme (%)
DMSO 1%
PMBN 35µg/ml
2329 20µM
P + 2329 5µM
P + 2329 10µM
2666 20µM

FIG. 2

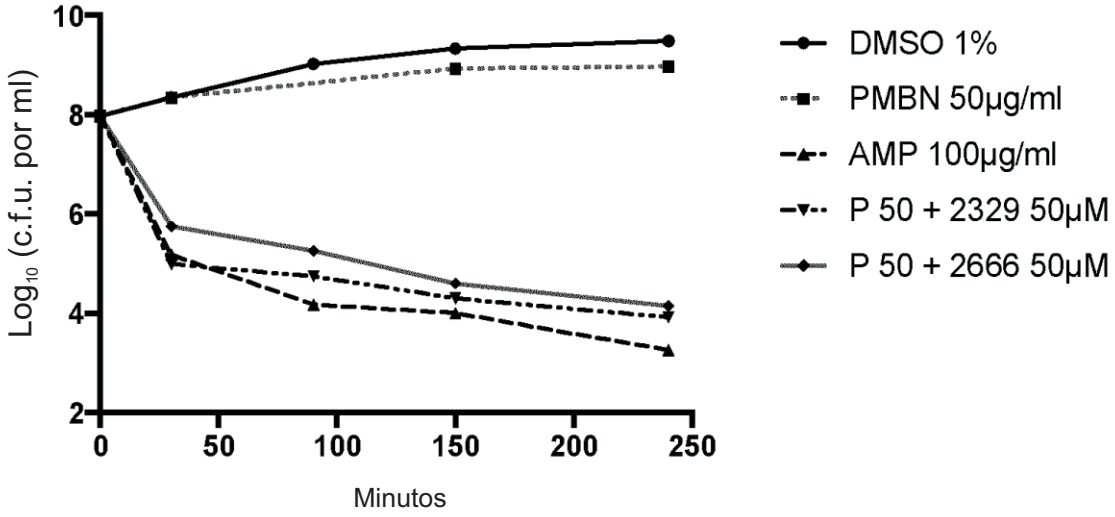

10
8
6
4
2
Log10 (c.f.u. por ml)
0
50
100
150
200
250
Minutos
DMSO 1%
PMBN 50µg/ml
AMP 100µg/ml
P 50 + 2329 50µM
P 50 + 2666 50µM

FIG.3

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIRIMIDINA PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS GRAM-NEGATIVAS".**

A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina juntamente com um agente de penetração na membrana, opcionalmente com um isótopo detectável e composição farmacêutica para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana Gram-negativa em um mamífero hospedeiro que precisa de tal tratamento ou prevenção e uso como inibidores da formação de biofilme Gram-negativo sobre uma superfície de biomaterial ou dispositivo médico, particularmente de dispositivo cardiovascular, tal como válvula cardíaca protética ou marca-passos. Novos derivados de pirimidina juntamente com um agente de penetração na membrana para uso como radiomarcador no diagnóstico ou prognóstico de infecção bacteriana Gram-negativa em um mamífero hospedeiro.