



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

(21) **PI0708779-9 A2**

(22) Data de Depósito: 09/03/2007  
(43) Data da Publicação: 14/06/2011  
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 487/04 2006.01  
A61K 31/517 2006.01  
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA UTILIZADOS COMO INIBIDORES DE HSP90**

(30) Prioridade Unionista: 11/03/2006 GB 06 04944.9, 09/09/2006 GB 06 17789.3, 09/09/2006 GB 06 17789.3, 11/03/2006 GB 06 04944.9

(73) Titular(es): Vernalis (R & D) Ltd

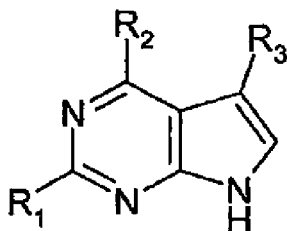
(72) Inventor(es): Martin James Drysdale, Nicholas Gareth Morse Davies, Nicolas Noel Foloppe, Paul Andrew Brough, Stephan Stokes

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007000831 de 09/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/104944 de 20/09/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA UTILIZADOS COMO INIBIDORES DE HSP90. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) que possuem atividade inibidora HSP90 e são, portanto, úteis no tratamento de, inter alia, câncer: em que  $R_1$  é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ou um radical de fórmula  $-X-Alq^1-(Z)-m-(Alq^2)-n-Q$  em que X é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ , ou  $-NH-$ , Z é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^A-$ , ou, em cada orientação  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR^A-$ ,  $C(=S)NR^A-$ ,  $-SO_2NR^A-$ ,  $-NR^AC(=O)-$ , ou  $NR^ASO_2-$  em que  $R^A$  é hidrogênio ou  $C_1-C_6$  alquila  $Alq^1$  e  $Alq^2$  são radicais de  $C_1-C_3$  alquilenos ou  $C_2-C_3$  alquenileno divalentes opcionalmente substituídos, m, n e p são independentemente 0 ou 1, e Q é hidrogênio ou um radical carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído;  $R_2$  é um radical de fórmula  $-(Ar^1)p-(Alq^1)q-(Z)r-(Alq^2)s-Q$  em que  $Ar^1$  é um radical de arila ou heteroarila opcionalmente substituído,  $Alq^1$ ,  $Alq^2$ , Z, e Q são como definidos acima, e p, q, r e s são independentemente 0 ou 1; e  $R_3$  é ciano ( $-CN$ ), flúor, cloro, bromo, metila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, etila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, ciclopropila,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$  ou  $-NH_2$ .



(I)

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA UTILIZADOS COMO INIBIDORES DE HSP90".**

A presente invenção refere-se aos compostos de pirrolopirimidina bicíclicos substituídos tendo atividade inibidora de HSP90, ao uso de tais compostos na medicina, em relação às doenças que são responsivas a inibição da atividade de HSP90 tais como cânceres, e às composições farmacêuticas contendo tais compostos.

Antecedentes da Invenção

Os acompanhantes moleculares mantêm a dobradura e a conformação apropriadas de proteínas e são cruciais na regulação do equilíbrio entre a síntese e degradação da proteína. Eles foram apresentados de serem importantes na regulação de funções celulares muito importantes, tais como a proliferação e apoptose celular (Jolly and Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

15 Proteínas de Choque Térmico (Hsps)

A exposição das células e vários estresses ambientais, incluindo o choque térmico, álcoois, metais pesados e estresse oxidativo, resulta no acúmulo celular de vários acompanhantes, comumente conhecidos como proteínas de choque térmico (Hsps). A indução de Hsps protege a célula contra o insulto de estresse inicial, intensifica a recuperação e leva a manutenção de um estado tolerante de tensão. Também se tornou claro, no entanto, que certas Hsps também podem desempenhar um papel acompanhante molecular principal sob as condições livres de estresse normais mediante a regulação da dobradura, degradação, localização e função corretas de uma lista crescente de proteínas celulares importantes.

Existem várias famílias de múltiplos genes de Hsps, com produtos genéticos individuais variáveis na expressão, função e localização celular. Eles são classificados de acordo com o peso molecular, por exemplo, Hsp70, Hsp90 e Hsp27. Várias doenças em seres humanos podem ser adquiridas como um resultado de dobradura errônea da proteína (revisto em Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Em consequência, o desenvolvimento de terapias que rompem o mecanismo de acompanhante molecular pode

comprovar ser benéfico. Em algumas condições (por exemplo, doença de Alzheimer, doenças de priônio e doença de Huntington), as proteínas de dobradura errônea podem causar a agregação de proteína resultando em distúrbios neurodegenerativos. Da mesma forma, as proteínas de dobradura errônea podem resultar na perda da função de proteína tipo silvestre, levando às funções moleculares e fisiológicas desreguladas na célula.

As Hsps também foram implicadas no câncer. Por exemplo, existe evidência de expressão diferencial de Hsps que pode se relacionar com o estágio de progressão tumoral (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999; Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991). Como um resultado do envolvimento de Hsp90 em vários caminhos oncogênicos críticos e da descoberta que certos produtos naturais com atividade anticâncer são direcionados a este acompanhante molecular, se sugere que a inibição da função de Hsp90 pode ser útil no tratamento de câncer. Para este fim, o primeiro na classe de protuto natural 17AAG está correntemente nos testes clínicos de Fase II.

### Hsp90

A Hsp90 constitui cerca de 1 a 2 % da proteína celular total. Nas células, ela forma complexos de múltiplas proteínas dinâmicos com uma ampla variedade de proteínas acessórias (referidas como co-acompanhantes) que parecem responsáveis para a regulação da função de acompanhante (Young et al., 2001). Quando as células sofrem vários estresses celulares ambientais, a Hsp90 forma um componente de núcleo da resposta de estresse celular mediante a interação com muitas proteínas após a sua conformação nativa ter sido alterada. Os estresses ambientais, tais como choque térmico, metais pesados ou álcool, geram dobradura errônea da proteína localizada. A Hsp90 (de comum acordo com outros acompanhantes) liga estas proteínas de dobradura errônea permitindo a redobradura adequada e prevenindo a agregação não-específica (Smith et al., 1998). Além disso, os recentes resultados sugerem que a Hsp90 também pode desempenhar um papel no tamponamento contra os efeitos de mutação, presumivelmente mediante a correção da dobradura inapropriada de proteínas mutantes (Ru-

therford and Lindquist, 1998). No entanto, a Hsp90 também possui um papel regulador importante. Sob condições fisiológicas normais, juntamente com seu homólogo de retículo endoplásmico GRP94, a Hsp90 desempenha um papel de organização na célula, mantendo a estabilidade conformacional e maturação de muitas proteínas clientes. Estas podem ser subdivididas em três grupos: (a) receptores do hormônio esteróide (por exemplo, receptor de estrogênio, receptor de progesterona) (b) Ser/Thr ou tirosina cinases (por exemplo, Her2, Raf-1, CDK4 e Lck), e (c) uma coleção de proteínas aparentemente não relacionadas, por exemplo, mutante p53 e a subunidade catalítica de telomerase hTERT.

10 Também foi mostrado recentemente que a Hsp90 é responsável pela estabilização e ativação das cinases mutantes onde a cinase tipo silvestre não é um cliente Hsp90 (para um exemplo vide a B-Raf story published in da Rocha Dias et al., 2005). Todas estas proteínas desempenham papéis reguladores chaves em muitos processos fisiológicos e bioquímicos na célula. Novas proteínas clientes de Hsp90 estão sendo constantemente identificadas; vide <http://www.picard.ch/downloads/Hsp90interactors.pdf> para a lista mais recente.

A família de Hsp90 altamente conservada em seres humanos consiste de quatro genes, a saber, as isoformas Hsp90 $\alpha$  e Hsp90 $\beta$  citosólicas (Hickey et al., 1989), GRP94 no retículo endoplásmico (Argon et al., 1999) e Hsp75/TRAP1 na matriz mitocôndria (Felts et al., 2000). À parte das diferenças na localização subcelular, muito pouco é conhecido a cerca das diferenças na função entre Hsp90 $\alpha/\beta$ , GRP94 e TRAP1. Os relatos iniciais que sugerem que certas proteínas clientes fossem acompanhadas por uma Hsp90 específica (por exemplo, Her2 em Grp94 isoladamente) parecem ter sido errôneos.

A Hsp90 participa em uma série de interações complexas com uma faixa de proteínas clientes e reguladoras (Smith, 2001). Embora os detalhes moleculares precisos permanecem para serem elucidados, estudos bioquímicos e cristalográficos de raio X (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997) realizados durante os últimos anos têm fornecido critérios cada vez mais detalhados na função de acompanhante de Hsp90.

Seguinte a controvérsia mais no princípio sobre este assunto, fica agora claro que a Hsp90 é um acompanhante molecular dependente de ATP (Prodromou et al, 1997), com dimerização dos domínios de ligação ao nucleotídeo sendo essencial para a hidrólise de ATP, que é por sua vez essencial para a função de acompanhante (Prodromou et al, 2000a). A ligação de ATP resulta na formação de uma estrutura de dímero toroidal em que os domínios N terminais são levados em contato mais próximo um com o outro resultando em uma mudança conformacional conhecida como o 'mecanismo clampe' (Prodromou and Pearl, 2000b). Esta mudança conformacional é, em parte, regulada pelos vários co-acompanhantes associados com a Hsp90 (Siligardi et al., 2004).

#### Inibidores de Hsp90 Conhecidos

A primeira classe de inibidores de Hsp90 a ser descoberta foi a classe de ansamicina de benzoquinona, que inclui os compostos de herbimicina A e geldanamicina. Eles foram mostrados de inverter o fenótipo maligno de fibroblastos transformados pelo oncogene (Uehara et al., 1985), e subsequentemente apresentam atividade antitumoral potente em modelos animais tanto *in vitro* (Schulte et al., 1998) quanto *in vivo* (Supko et al., 1995).

Estudos de imunoprecipitação e matriz de afinidade têm mostrando que o mecanismo principal de ação da geldanamicina envolve a ligação a Hsp90 (Whitesell et al., 1994; Schulte and Neckers, 1998). Além do mais, estudos cristalográficos de raio X têm mostrado que a geldanamicina compete no sítio de ligação ATP e inibe a atividade ATPase intrínseca de Hsp90 (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). Esta interrupção do ciclo de acompanhante (através do bloqueio do movimento de ATP) causa a perda do co-acompanhante p23 do complexo e o direcionamento das proteínas clientes para a degradação através do caminho proteasoma ubiquitina. 17-Alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG) retém a propriedade de inibição de Hsp90 resultando na depleção da proteína cliente e atividade antitumoral na cultura celular e modelos de enxerto xenoblástico (Schulte et al, 1998; Kelland et al, 1999), mas possui significativamente menos hepatotoxicidade do que a geldanamicina (Page et al, 1997). De interesse, a 17AAG foi

mostrada de ser muito mais ativa sobre as células tumorais do que sua afinidade com a Hsp90 purificada sugere. Isto tem levado à sugestão de que as células tumorais (mas não células não-tumorigênicas) contêm uma conformação de alta afinidade de Hsp90 na qual a 17AAG se liga mais firmemente, e confere seletividade tumoral nos inibidores de Hsp90 (Kamal et al., 2003). A 17AAG está correntemente sendo avaliada nos testes clínicos de Fase II.

Radicol é um antibiótico macrocíclico mostrado para inverter o fenótipo maligno de fibroblastos transformados *vSrc* e *vHa-Ras* (Kwon et al, 1992; Zhao et al, 1995). Foi mostrado de degradar várias proteínas de sinalização como uma consequência da inibição de Hsp90 (Schulte et al., 1998). Os dados cristalográficos de raio X confirmaram que o radicol também se liga ao domínio N terminal de Hsp90 e inibe a atividade ATPase intrínseca (Roe et al., 1998). O radicol carece de atividade antitumoral *in vivo* devido à natureza química instável do composto.

Os antibióticos de cumarina são conhecidos de se ligarem ao DNA girase bacteriano em um sítio de ligação ATP homólogo a aquele do Hsp90. A cumarina, novobiocina, foi mostrada de se ligar ao terminal de carboxi da Hsp90, isto é, em um sítio diferente aquele ocupado pelas ansamícinas de benzoquinona e radical que se liga no terminal N (Marcu et al., 2000b). No entanto, isto ainda resultou na inibição da função e degradação de Hsp90 de várias proteínas de sinalização acompanhante de Hsp90 (Marcu et al. 2000a). A geldanamicina não pode se ligar a Hsp90 subsequente à novobiocina; isto sugere que alguma interação entre os domínios terminais N e C deve existir e é consistente com a visão de que ambos os sítios são importantes com relação as propriedades de acompanhante da Hsp90.

Um inibidor de Hsp90 com base em purina, PU3, foi mostrado de resultar na degradação de moléculas de sinalização, incluindo Her2, e causar a interrupção e diferenciação do ciclo celular nas células de câncer da mama (Chiosis et al., 2001). Estudos recentes têm identificado outros compostos com base em purina com atividade contra Her2 e atividade nos ensaios de inibição do crescimento celular (Dymock et al 2004; Kasibhatla et al 2003; Llauger et al 2005).

As publicações de patente WO 2004/050087, WO 2004/056782, WO 2004/072051, WO 2004/096212, WO 2005/000300, WO 2005/021552, WO 2005/034950 se relacionam com os inibidores de Hsp90.

#### Hsp90 como um Alvo Terapêutico

5                   Devido ao seu envolvimento na regulação de vários caminhos de sinalização que são crucialmente importantes na condução do fenótipo de um tumor, e a descoberta de que certos produtos naturais bioativos exercem seus efeitos através da atividade de Hsp90, o Hsp90 acompanhante molecular está correntemente sendo avaliado com um novo alvo para o desenvolvimento de fármaco anticâncer (Neckers et al., 1999).

10                   O mecanismo predominante de ação da geldanamicina, 17AAG, e radicicol envolve a ligação à Hsp90 no sítio de ligação ATP localizado no domínio N-terminal da proteína, levando à inibição da atividade ATPase intrínseca de Hsp90 (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998).

15                   A inibição da atividade ATPase de Hsp90 por 17AAG induz a perda de p23 do complexo de proteína acompanhante-cliente que interrompe o ciclo de acompanhante. Isto leva à formação de um complexo de proteína Hsp90-cliente que direciona estas proteínas clientes para a degradação através do caminho de proteasoma ubiquitina (Neckers et al., 1999; Whitesell & Lindquist, 2005). O tratamento com inibidores de Hsp90 leva à degradação seletiva de proteínas importantes (por exemplo, Her2, Akt, receptor de estrogênio e CDK4) envolvidas na proliferação celular, regulação do ciclo celular e apoptose, processos que são fundamentalmente importantes no

20                   câncer.

25                   O desenvolvimento pré-clínico de 17AAG como um agente anti-câncer tem sido bem documentado (Sausville et al., 2003) e está correntemente passando por testes clínicos de Fase II. Os resultados dos testes clínicos de Fase I foram recentemente publicados (Banerji et al., 2005; Goetz et al., 2005; Ramanathan et al., 2005 and Grem et al., 2005). De todos estes

30                   testes, aquele conduzido por Banerji et al. mostrou ser o mais positivo com uma dose máxima de 450 mg/m<sup>2</sup>/semana alcançada com respostas de mar-

cador PD na maioria dos pacientes e possível atividade antitumoral em dois pacientes.

A inibição da função de Hsp90 foi mostrada causar degradação seletiva de proteínas de sinalização importantes envolvidas na proliferação celular, regulação do ciclo celular e apoptose, processos que são fundamentalmente importantes e que são comumente desregulados no câncer (Hostein et al., 2001). Uma análise racional atrativa para o desenvolvimento de medicamentos contra este alvo para uso na clínica é que mediante a depleção simultânea de proteínas associada com o fenótipo transformado, pode-se obter um efeito antitumoral forte e alcançar uma vantagem terapêutica contra as células de câncer versus normais. Estes eventos a jusante da inibição de Hsp90 são supostos de ser responsáveis para a atividade antitumoral dos inibidores de Hsp90 na cultura celular e modelos animais (Schulte et al., 1998; Kelland et al., 1999).

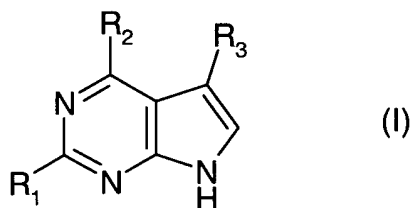
Recente trabalho tem mostrado que o estado de acetilação de Hsp90 também desempenha um papel no controle do ciclo de acompanhante. A inibição de HDAC6 por inibidores de molécula pequena ou através do direcionamento do gene siRNA interrompe o ciclo de acompanhante. Tais tratamentos causam a degradação da proteína cliente em uma maneira análoga aos inibidores do sítio de ATP de molécula pequena (Kovacs et al, 2005; Aoyagi & Archer, 2005).

Relatos recentes (vide Cowen et. al. Science 309, 2185 (2005) e Heitman, Science 309, 2175, 2005) também indicam que a Hsp90 é requerida tanto para a emergência de isolados fúngicos resistentes aos agentes antifúngicos, quanto para a resistência contínua ao fármaco visto que isto tem ocorrido. Os inibidores de Hsp90, portanto, ressensibilizam as cepas que se tornaram resistentes, por exemplo, aos agentes antifúngicos de azol (por exemplo, fluconazol) assim como aos agentes mais novos tais como equinocandinas.

### 30 Descrição detalhada da invenção

Em um amplo aspecto da presente invenção fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:





em que

$R_1$  é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ou um radical de fórmula

(1A):



5 em que

X é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ , ou  $-NH-$ ,

Z é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^A-$ , ou, em cada orientação  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR^A-$ ,  $-C(=S)NR^A-$ ,  $-SO_2NR^A-$ ,  $-NR^AC(=O)-$ , ou  $-NR^ASO_2-$  em que  $R^A$  é hidrogênio ou  $C_1-C_6$  al-

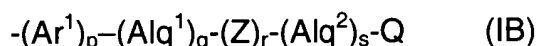
10 quila

$Alq^1$  e  $Alq^2$  são radicais de  $C_1-C_3$  alquilenos ou  $C_2-C_3$  alquenilenos divalentes opcionalmente substituídos,

m, n e p são independentemente 0 ou 1, e

Q é hidrogênio ou um radical carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído;

$R_2$  é um radical de fórmula (IB):



em que

$Ar^1$  é um radical de arila ou heteroarila opcionalmente substituí-

20 do,

$Alq^1$ ,  $Alq^2$ , Z, e Q são como definidos em relação à fórmula (IA), e p, q, r e s são independentemente 0 ou 1; e

$R_3$  é ciano ( $-CN$ ), flúor, cloro, bromo, metila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, etila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, ciclopropila,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)CH_3$ , ou  $-NH_2$ .

Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto

de fórmula (I), ou um sal, N-óxido, hidrato ou solvato deste na preparação de uma composição para a inibição da atividade de HSP90 in vitro ou in vivo.

A invenção também fornece um método de tratamento de doenças que são responsivas à inibição da atividade de HSP90 em mamíferos, cujo método compreende a administração ao mamífero de uma quantidade de um composto com definido de acordo com a reivindicação 1 eficaz para inibir dita atividade de HSP90.

O uso in vivo, e método, da invenção é aplicável para o tratamento de doenças em que a atividade de HSP90 é implicada, incluindo o uso para a imunossupressão ou o tratamento de doença viral, infecção fúngica resistente ao fármaco (visto que os inibidores de HSP90 são capazes de ressensibilizar as cepas que se tornaram resistentes, por exemplo, aos agentes antifúngicos de azol (por exemplo, fluconazol) assim como agentes mais novos tais como equinocandinas), doenças inflamatórias tais como artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, diabetes Tipo I, lúpus, psoríase e doença intestinal inflamatória; doença relacionada com a angiogênese da fibrose cística tal como retinopatia diabética, hemangiomas e endometriose; ou para a proteção de células normais contra a toxicidade induzida pela quimioterapia; ou doenças onde a insuficiência para sofrer apoptose é um fator subjacente; ou proteção da lesão hipoxia-isquêmica devido a elevação de Hsp70 no coração e cérebro; encefalopatia espongiforme/CJD, doença de Huntingdon ou Alzheimer. Uso para o tratamento de câncer é especialmente indicado.

Como aqui usado, o termo "(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)alquila" em que a e b são números inteiros refere-se a um radical de alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de a a b átomos de carbono. Assim, quando a for 1 e b for 6, por exemplo, o termo inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

Como aqui usado o termo "radical de (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)alqueno divalente" em que a e b são número inteiros refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturada tendo de a a b átomos de carbono e duas valências não satisfeitas.

Como aqui usado o termo "(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>) alquenila" em que a e b são

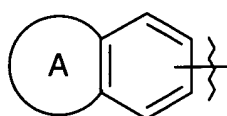
número inteiros refere-se a um componente de alquenila de cadeia reta ou ramificada tendo de a a b átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação dupla e estereoquímica E ou Z onde aplicável. O termo inclui, por exemplo, vinila, alila, 1- e 2-butenila e 2-metil-2-propenila.

- 5                Como aqui usado o termo "radical de ( $C_a-C_b$ ) alquenileno divalente" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto tendo de a a b átomos de carbono, pelo menos uma ligação dupla, e duas valências não satisfeitas.

- Como aqui usado o termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico saturado tendo de 3 a 8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila.

                  Como aqui usado o termo "cicloalquenila" refere-se a um radical carbocíclico tendo de 3 a 8 átomos de carbono contendo pelo menos uma ligação dupla, e inclui, por exemplo, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila e ciclooctenila.

- 15              Como aqui usado o termo "arila" refere-se a um radical aromático carbocíclico mono-, bi- ou tricíclico, e inclui radicais carbocíclicos monocíclicos ou bicíclicos aromáticos fundidos em um anel carbocíclico ou heterocíclico não-aromático. Ilustrativo de tais radicais são fenila, bifenila e naptila, e os radicais da fórmula:



- 20              em que o anel A (i) é opcionalmente substituído, (ii) possui 5 ou 6 membros de anel incluindo os carbonos do anel de fenila em que é fundido, e (iii) possui pelo menos um heteroátomo O, S ou N como um membro do anel.

- Como aqui usado o termo "carbocíclico" refere-se a um radical cíclico cujos átomos do anel são todos carbono, e inclui radicais de arila, cicloalquila e cicloalquenila.

                  Como aqui usado o termo "heteroarila" refere-se a um radical aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados de S, N e O. Ilustrativos de tais radicais são tienila, benztienila, furi-la, benzfurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benzotiazolila,

isotiazolila, benzisotiazolila, pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benztriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila e indazolila.

Como aqui usado o termo não qualificado "heterociclila" ou "heterocíclico" inclui "heteroarila" como definido acima, e em particular refere-se a um radical não-aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados de S, N e O, e aos grupos consistindo de um radical não-aromático monocíclico contendo um ou mais de tais heteroátomos que são covalentemente ligados a outro tal radical ou a um radical carbocíclico monocíclico. Ilustrativo de tais radicais são grupos de pirrolila, furanila, tienila, piperidinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, indolila, morfolinila, benzfuranila, piranila, isoxazolila, benzimidazolila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, maleimido e succinimido.

A não ser que de outra maneira especificada no contexto em que ocorre, o termo "substituído" como aqui aplicado a qualquer componente significa substituído com pelo menos um substituinte, por exemplo, selecionado de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcóxi (incluindo a substituição de metilenodióxi e etilenodióxi nos átomos de carbono adjacentes de um anel carbocíclico ou heterocíclico), hidróxi, hidróxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, mercapto, mercapto(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquiltio, monocíclico carbocíclico de 3 a 6 átomos de carbono do anel, monocíclico heterocíclico de 5 ou 6 átomos do anel, halo (incluindo flúor e cloro), trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, nitrila (-CN), oxo, -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, ou -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> em que R<sup>A</sup> e R<sup>B</sup> são independentemente um grupo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila. No caso onde o substituinte opcional contém um radical de alquila, em que o radical de alquila pode ser substituído por um grupo carbocíclico monocíclico de 3 a 6 átomos de carbono do anel, ou um grupo heterocíclico monocíclico de 5 ou 6 átomos do

anel. No caso onde o substituinte opcional for ou compreende um grupo carbocíclico monocíclico de 3 a 6 átomos de carbono do anel, ou um grupo monocíclico heterocíclico de 5 ou 6 átomos de anel, em que o próprio anel pode ser substituído por qualquer um dos substituintes opcionais não cíclicos listados acima. Um "substituinte opcional" pode ser um dos grupos de substituinte incluídos na descrição acima.

Como aqui usado o termo "sal" inclui sais de adição de base, adição de ácido e quaternários. Os compostos da invenção que são ácidos podem formar sais, incluindo sais farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis, com bases tais como hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxidos de sódio e potássio; hidróxidos de metal terroso alcalino, por exemplo, hidróxidos de cálcio, bário e magnésio; com bases orgânicas, por exemplo, N-etil piperidina, dibenzilamina e similares. Aqueles compostos (I) que são básicos podem formar sais, incluindo sais farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, por exemplo, com ácidos hidroalícos tais como ácidos clorídricos ou bromídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e similares, ácidos cítricos, metanossulfônicos e p-tolueno sulfônicos e similares. Qualquer referência aqui não qualificada a um composto que caia dentro da fórmula (I), deve ser interpretada como uma referência a este composto, independente de quer esteja quer não esteja na forma de sal.

Para uma recapitulação sobre sais, vide Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Em comum com muitos compostos orgânicos úteis na medicina, pelo menos alguns dos compostos da invenção são esperados de serem recuperáveis como hidratos cristalinos e solvatos. Tais hidratos e solvatos são formas físico-químicas evidentes meramente específicas dos compostos ativos da invenção e, portanto, formam parte da invenção. Qualquer referência aqui não qualificada a um composto que caia dentro da fórmula (I) deve ser interpretada como uma referência e este composto, independente de quer esteja quer não esteja na forma de um hidrato ou solvato. O termo 'sol-

vato' é aqui usado para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando dito solvente for água.

5 Os nitrogênios no anel de pirimidina fundido presentes nos compostos da invenção podem ser oxidados para formar N-óxidos. Tais N-óxidos substancialmente retêm a atividade inibidora de HSP90 dos compostos de origem, e assim formam parte da invenção. Qualquer referência aqui não qualificada a um composto que caia dentro da fórmula (I) deve ser interpretada como uma referência e este composto, independente de quer esteja  
10 quer não esteja na forma de um N-óxido.

Os compostos com os quais a invenção está envolvida que podem existir em uma ou mais formas estereoisoméricas, por causa da presença de átomos assimétricos ou restrições rotacionais, podem existir como  
15 vários estereoisômeros com estereoquímica R ou S em cada centro de quiral ou como atropisômeros com estereoquímica R ou S em cada eixo de quiral. A invenção inclui todos tais enantiômeros e diastereoisômeros e misturas destes.

Os assim chamados 'pró-fármacos' dos compostos de fórmula (I)  
20 também estão dentro do escopo da invenção. Assim certos derivados de compostos de fórmula (I) que podem ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica a si mesmos podem, quando administrados no ou sobre o corpo, ser convertidos nos compostos de fórmula (I) tendo a atividade desejada, por exemplo, pela clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como 'pró-fármacos'. Outra informação sobre o uso de pró-fármacos pode ser observada em Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).  
25

Os pró-fármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo,  
30 ser produzidos mediante a substituição das funcionalidades apropriadas presentes nos compostos de fórmula (I) com certos componentes conhecidos por aqueles versados na técnica como 'pró-componentes' como descri-

to, por exemplo, em Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Também incluídos dentro do escopo da invenção são os metabólitos de compostos de fórmula (I), isto é, compostos formados *in vivo* após a administração do fármaco. Alguns exemplos de metabólitos incluem

5 (i) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo de metila, um derivado de hidroximetila deste ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ):

(ii) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo de alcóxi, um derivado de hidróxi deste ( $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ );

(iii) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo de amino terciário, um derivado de amino secundário deste ( $-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$  ou  $-\text{NHR}^2$ );

(iv) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo de amino secundário, um derivado primário deste ( $-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$ );

(v) onde o composto de fórmula (I) contém um componente de fenila, um derivado de fenol deste ( $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ ); e

(vi) onde o composto de fórmula (I) contém um grupo de amida, um derivado de ácido carboxílico deste ( $-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$ ).

#### O grupo $\text{R}_1$

Quando  $\text{R}_1$  for um radical de fórmula (IA):

20 
$$-\text{X}-\text{Alq}^1-(\text{Z})_m-(\text{Alq}^2)_n-\text{Q} \quad (\text{IA})$$

X pode ser  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ , ou  $-\text{NH}-$ . Presentemente  $-\text{O}-$  e  $-\text{S}-$  são preferidos;

quando presente, Z pode ser  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NR}^A-$ , ou, em cada orientação  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^A-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^A-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^A-$ ,  $-\text{NR}^A\text{C}(=\text{O})-$ , ou  $-\text{NR}^A\text{SO}_2-$  em que  $\text{R}^A$  é hidrogênio ou  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alquila. Presentemente  $-\text{NR}^A-$  é preferido;

$\text{Alq}^1$  (e  $\text{Alq}^2$  quando presente) pode ser, por exemplo  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ;

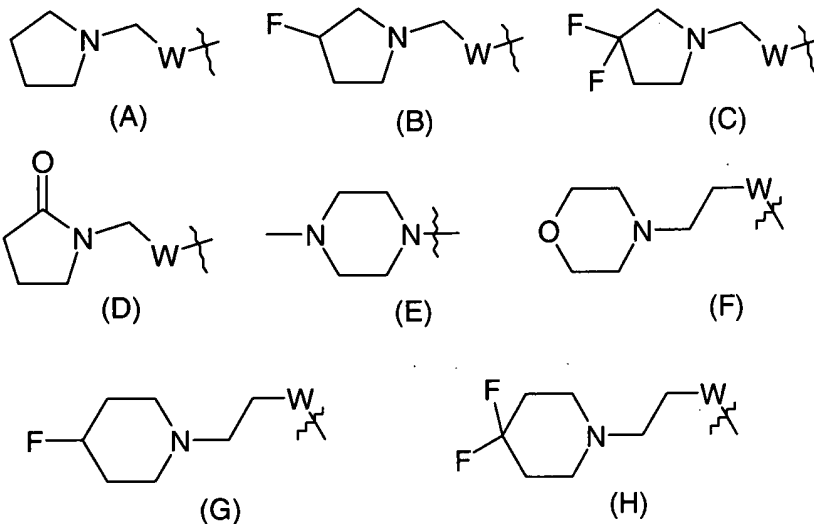
m, n e p são independentemente 0 ou 1. Desta maneira, em uma classe de radicais (IA), m e n são ambos 0. Em uma outra classe de radicais (IA), m é 1 e n é 0. Em uma outra classe de radicais (IA), m é 0 e n é 1;

Q pode ser hidrogênio ou um radical carbocíclico ou heterocíclico.

co opcionalmente substituído. Exemplos de radicais carbocíclicos Q incluem fenila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. Exemplos de radicais heterocíclicos Q incluem radicais de heteroarila tais como piridila, tienila e furanila, e radicais heterocíclicos não-aromáticos tais como piperidinila, piperazinila, tetrahidropirrolila e morfolinila.

Correntemente é preferível que  $\text{Alq}^1$  e  $\text{Alq}^2$  sejam não substituídos. Q (quando carbocíclico ou heterocíclico) pode ser não substituído, mas quando substituído, os substituintes opcionais podem ser selecionados de, por exemplo, metila, etila, n- ou isopropila, vinila, alila, metóxi, etóxi, n-propilóxi, isopropilóxi, benzilóxi, alilóxi, cianometóxi, flúor, cloro, bromo, ciano, oxo, formila, metil-, etil-, ou n-propil-carbonilóxi, metil- ou etilaminocarbonila, e substituintes de fórmula  $-\text{O}(\text{CH}_2)_a\text{Z}^1$  em que a é 1, 2 ou 3 e  $\text{Z}^1$  é um, ou um grupo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi; ou de fórmula  $-(\text{Alq}^3)_b\text{Z}^1$  em que  $\text{Alq}^3$  é um ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ) alquileo de cadeia reta ou ramificada divalente, b é 0 ou 1, e  $\text{Z}^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, ou um grupo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi.

Um tipo de substituinte  $\text{R}_1$  possui a fórmula  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Z}^1$  ou  $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{Z}^1$  em que n é 1, 2 ou 3 e  $\text{Z}^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, o último mencionado sendo opcionalmente substituído, ou um grupo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alcóxi. Exemplos específicos de  $\text{R}_1$  incluem hidrogênio, metóxi, etóxi, metiltio, etiltio, hidroxietiltio, metilamino, dietilaminometiltio, metilaminocarbonilmetiltio, e grupos de fórmula (A) a (H):





em que W é -O- ou -S-.

### O grupo R<sub>2</sub>

R<sub>2</sub> é um radical de fórmula (IB):  $-(Ar^1)_p-(Alq^1)_q-(Z)_r-(Alq^2)_s-Q$ . Em (IB):

- 5 Ar<sup>1</sup> é um radical de arila ou heteroarila opcionalmente substituído, por exemplo fenila, tienila, benztienila, furila, benzfurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benzotiazolila, isotiazolila, benzisotiazolila, pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benztriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila e indazolila. Correntemente é preferível que Ar<sup>1</sup> seja fenila opcionalmente substituída.

Alq<sup>1</sup> e Alq<sub>2</sub> quando presentes podem ser, por exemplo -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>CH=CH-; no momento é preferível que Alq<sup>1</sup> e Alq<sub>2</sub> quando presentes sejam -CH<sub>2</sub>-;

- 15 Z, quando presente, pode ser -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=S)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>A</sup>-, ou, em cada orientação -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>A</sup>-, -C(=S)NR<sup>A</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)-, ou -NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>- em que R<sup>A</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila. No momento é preferível que Z, quando presente, seja -O-, ou -NH-;

- 20 Q pode ser, por exemplo, um anel de fenila, cicloexila, piridila, morfolino, piperidinila ou piperazinila, tal como fenila opcionalmente substituída, 2- ou 3-tienila, 2- ou 3-furanila, 2-, 3- ou 4-piridinila, morfolinila ou piperidinila.

- 25 Em uma classe de compostos da invenção, no grupo R<sub>2</sub>, p é 1, cada um de q, r e s é 0, e Q é hidrogênio. Em outra classe, p é 1, e q, r e s são 0, e Q é um anel carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído. Em mais uma outra classe, p, q, r e s são cada um 1, e Q é hidrogênio.

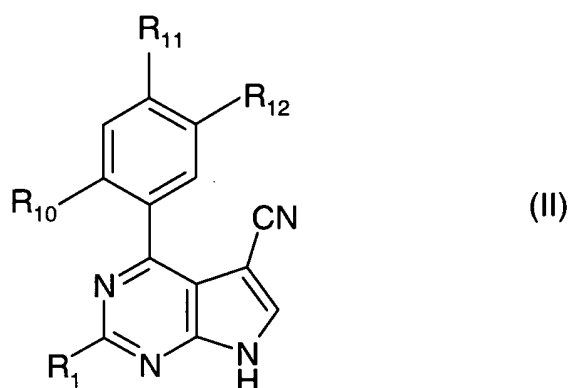
- 30 Em uma classe de compostos (I) da invenção, R<sub>2</sub> é fenila, opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de metila, trifluorometila, etila, n- ou isopropila, vinila, alila, metóxi, trifluorometóxi, etóxi, metilenodióxi, etilenodióxi, n-propilóxi, benzilóxi, alilóxi, cianometóxi, flúor, cloro, bromo, ciano, formila, metil-, etil-, ou n-propil-carbonilóxi, metil- ou etilaminocarbonila, e substituintes de fórmula -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sup>1</sup> em que n é 1, 2 ou 3

e  $Z^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi; ou de fórmula  $-(Alq^3)_mZ^1$  em que  $Alq^3$  é um  $(C_1-C_3)$  alquilenos de cadeia reta ou ramificada divalente,  $m$  é 0 ou 1, e  $Z^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, o último mencionado sendo opcionalmente substituído, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi. Os substituintes opcionais quando  $R_2$  for fenila estão preferivelmente na posição 2 e/ou 4 e/ou 5 do anel de fenila.

### O grupo $R_3$

Presentemente, é preferível que  $R_3$  seja ciano ( $-CN$ ).

Particularmente preferível presentemente são os compostos da fórmula (II):



$R_1$  é (a)  $C_1$ - $C_6$  alquiltio ou  $C_1$ - $C_6$  alcóxi em cada um dos quais um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, ou (b) um substituinte de fórmula  $-O(CH_2)_nZ^1$  ou  $-S(CH_2)_nZ^1$  em que  $n$  é 1, 2 ou 3 e  $Z^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico o último mencionado sendo opcionalmente substituído.

$R_{10}$  é H, Cl, Br ou  $-CH_3$ ;

$R_{11}$  é hidrogênio, Cl, Br, CN, metila, etila, n- ou iso-propila, metóxi, etóxi, vinila ou alila; e

$R_{12}$  é (i) um radical de fórmula  $-O(CH_2)_nZ^1$  ou  $-S(CH_2)_nZ^1$  em que  $n$  é 1, 2 ou 3 e  $Z^1$  é (i) um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi; ou (ii) um radical de fórmula  $-(Alq^3)_mZ^1$  em que  $Alq^3$  é um  $(C_1-C_3)$  alquilenos de cadeia reta ou ramificada divalente,  $m$  é 0 ou 1, e  $Z^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi.

Exemplos específicos de compostos da invenção incluem aqueles dos Exemplos anexos.

Existem múltiplas estratégias sintéticas para a síntese dos compostos (I) com as quais a presente invenção está envolvida, mas todas  
5 contam com a química conhecida, entendida pelo químico de orgânica sintética. Assim, os compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com os procedimentos descritos na literatura padrão e são bem-conhecidos de uma pessoa versada na técnica. Fontes de literatura típica são "Advanced organic chemistry", 4<sup>th</sup> Edition (Wiley), J March, "Com-  
10 prehensive Organic Transformation", 2<sup>nd</sup> Edition (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2<sup>nd</sup> Edition (Pergamon), A.R. Katritzky), artigos de revisão tais como observados na "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", ou fontes de literatura primária identificadas por pesquisas de literatura padrão on-line ou de fontes secundárias tais como "Chemical Abstracts" ou "Beilstein". Tais métodos em literatura incluem aqueles dos  
15 exemplos preparativos aqui descritos, e métodos análogos aos mesmos.

Os compostos da invenção são inibidores de HSP90 e são úteis no tratamento de doenças que são responsivas à inibição da atividade de HSP90 tais como cânceres; doenças virais tais como Hepatite C (HCV)  
20 (Waxman, 2002); Imunossupressão tal como em transplante (Bijlmakers, 2000 e Yorgin, 2000); doenças Antiinflamatórias (Bucci, 2000) tais como Artrite reumatóide, Asma, MS, Diabetes Tipo I, Lupus, Psoríase e Doença Intestinal Inflamatória; Fibrose cística (Fuller, 2000); doenças relacionadas com a angiogênese (Hur, 2002 e Kurebayashi, 2001): retinopatia diabética, heman-  
25 giomas, psoríase, endometriose e angiogênese tumoral. Também um inibidor de Hsp90 da invenção pode proteger as células normais contra a toxicidade induzida por quimioterapia e ser útil em doenças onde a insuficiência de sofrer de apoptose é um fator subjacente. Um tal inibidor de Hsp90 tam-  
bém pode ser útil em doenças onde a indução de um estresse celular ou  
30 resposta de proteína por choque térmico pode ser benéfica, por exemplo, proteção da lesão de hipoxia-isquêmica devido a elevação de Hsp70 no coração (Hutter, 1996 e Trost, 1998) e cérebro (Plumier, 1997 e Rajder, 2000).

Um inibidor de Hsp90 – aumento induzido nos níveis de Hsp70 também pode ser útil nas doenças onde a dobradura errônea ou agregação da proteína é um fator causativo principal, por exemplo, distúrbios neurogenerativos tais como encefalopatia espongiforme/CJD, doença de Huntington e Alzheimer (Sittler, 2001; Trazelt, 1995 e Winklhofer, 2001)".

Conseqüentemente, a invenção também inclui:

(i) Uma composição farmacêutica ou veterinária que compreende um composto de fórmula (I) acima, juntamente com um portador farmacêutica ou veterinariamente aceitável.

(ii) O use de um composto de fórmula (I) acima na preparação de uma composição para a inibição da atividade de HSP90 in vitro ou in vivo.

(iii) Um método de tratamento de doenças ou condições que são responsivas à inibição da atividade de HSP90 em mamíferos, cujo método compreende a administração a um mamífero de uma quantidade de um composto de fórmula (I) acima eficaz para inibir dita atividade de HSP90.

Ficará entendido que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação medicamentosa e o mecanismo causativo e gravidade da doença particular que passa por terapia. Em geral, uma dose adequada para as formulações oralmente administráveis geralmente estará na faixa de 0,1 a 3000 mg, uma vez, duas vezes, três vezes per dia, ou a quantidade diária equivalente administrada por infusão ou outras vias. No entanto, os níveis ideais de dose e a freqüência de dosagem serão determinados por testes clínicos como é convencional na técnica.

Os compostos com os quais a invenção está envolvida podem ser preparados para a administração por qualquer via consistente com suas propriedades farmacocinéticas. As composições oralmente administráveis podem estar na forma de tabletes, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, preparações líquidas ou de gel, tais como soluções ou suspensões orais, tópicas ou estéreis. Tabletes e cápsulas para a administração oral podem estar na

forma de apresentação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinil-pirrolidona; cargas, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificante de formação de tabletes, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata, ou agentes umectantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os tabletes podem ser revestidos de acordo com os métodos bem-conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de glicose, gelatina, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoa, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico, e se desejável, agentes flavorizantes ou colorantes convencionais.

Para aplicação tópica na pele, o fármaco pode ser preparado em um creme, loção ou ungüento. As formulações de creme ou ungüento que podem ser usadas para o fármaco são formulações convencionais bem-conhecidas na técnica, por exemplo, como descrito nos manuais padrão de produtos farmacêuticos tais como British Pharmacopoeia.

O ingrediente ativo também pode ser administrado parenteralmente em um meio estéril. Dependendo do veículo e concentração usados, o fármaco pode ser colocado em suspensão ou dissolvidos no veículo. Vantajosamente, adjuvantes tais como um anestésico local, conservante e agentes tamponantes podem ser dissolvidos no veículo.

Os compostos da invenção podem ser administrados juntamente

com outras classes de medicamentos farmacologicamente ativos. Por exemplo, para o tratamento de cânceres, a terapia de combinação com duas ou mais classes diferentes de agente anticâncer é uma prática reconhecida e muito difundida. Os presentes compostos podem ser usados em tal terapia de combinação, particularmente onde o(s) outro(s) fármaco(s) possui(em) um modo de ação diferente da inibição de HSP90.

Os seguintes exemplos ilustram a preparação e atividades dos compostos específicos da invenção e não são destinados a serem limitativos do escopo total da invenção.

#### 10 Procedimentos Gerais

Todos os reagentes obtidos de fontes comerciais foram usados sem mais purificação. Os solventes anídricos foram obtidos de fontes comerciais e usados sem outra secagem. A cromatografia instantânea foi executada com cartuchos de sílica-gel pré-acondicionados (Strata SI-1; 61Å, Phenomenex, Cheshire UK ou IST Flash II, 54Å, Argonaut, Hengood, UK). A cromatografia de camada fina foi conduzida com placas de 5 x 10 cm revestidas com sílica-gel Merck Type 60 F<sub>254</sub>.

Os compostos da presente invenção foram caracterizados por LC/MS usando um Hewlett Packard 1100 series LC/MSD ligado a detector quadripolar (modo de ionização: pulverização de elétron positivo ou negativo; coluna: Phenomenex Luna 3u C18(2) 30 x 4,6 mm; Tampão A preparado pela dissolução de 1,93 g de acetato de amônio em 2,5 L HPLC grau H<sub>2</sub>O e adição de 2 ml ácido fórmico. Tamponante B preparado pela adição de 132 ml de tamponante A para 2,5 L de HPLC grau acetonitrila e adição de 2 ml ácido fórmico; gradiente de eluição 95:5 a 5:95 tamponante A: tamponante B sobre 3,75 minutos ou 7,5 minutos. Taxa de fluxo = 2,0 ml/min) Tempos de Retenção (TR) são relatados em minutos. A ionização é positiva a não ser que de outra maneira mencionada.

A análise de ressonância magnética nuclear (RMN) foi executada com um espectrômetro de RMN Bruker DPX-400 MHz. A referência espectral era a mudança química conhecida do solvente. Os dados de RMN em próton são relatados como se segue: mudança química ( $\delta$ ) em ppm, mul-

tipicidade (s = singleto, d = doubleto, t = tripleto, q = quarteto, p = penteto, m = multipletto, dd = doubleto de doubleto, br = amplo), integração, constante de acoplamento.

Alguns compostos da invenção foram purificados pela HPLC preparativa. As purificações por HPLC preparativa foram executadas em um sistema Waters FractionLinx MS Autopurification com um Gemini® 5 µM C18(2), coluna 100 mm × 20 mm i.d. da Phenomenex, operando em uma taxa de fluxo de 20 ml min<sup>-1</sup> com detecção de disposição de diodo UV (210 – 400 nm) e compilação direcionada de massa. Os gradientes usados para cada composto são mostrados na Tabela 1.

Em pH 4: Solvente A: HPLC grau Água + 10mM acetato de amônio + 0,08 % v/v ácido fórmico.

Solvente B: 95 % v/v HPLC grau acetonitrila + 5 % v/v Solvente A + 0,08 % v/v ácido fórmico.

Em pH 9: Solvente A: HPLC grau Água + 10 mM acetato de amônio + 0,08 % v/v solução de amônia.

Solvente B: 95 % v/v HPLC grau acetonitrila + 5 % v/v Solvente A + 0,08 % v/v solução de amônia.

O espectrômetro de massa foi um espectrômetro Waters Micro-mass ZQ2000 operando em modos de ionização por eletropulverização de íon positivo ou negativo, com um peso molecular na faixa de 150 a 1000.

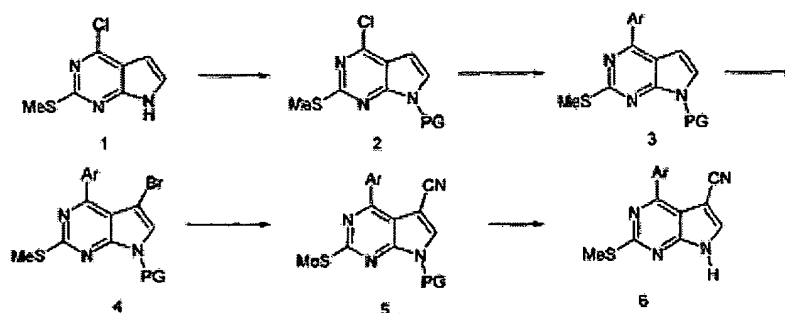
**Tabela 1** Gradientes de HPLC preparativos

| Tempo /min | % B para o Composto no. |    |    |    |
|------------|-------------------------|----|----|----|
|            | 8                       | 9  | 11 | 12 |
| 0,0        | 5                       | 5  | 5  | 5  |
| 0,5        | 20                      | 25 | 30 | 35 |
| 7,0        | 40                      | 45 | 50 | 55 |
| 7,5        | 95                      | 95 | 95 | 95 |
| 9,5        | 95                      | 95 | 95 | 95 |
| 10         | 5                       | 5  | 5  | 5  |

Os nomes químicos IUPAC foram gerados usando AutoNom Standard.

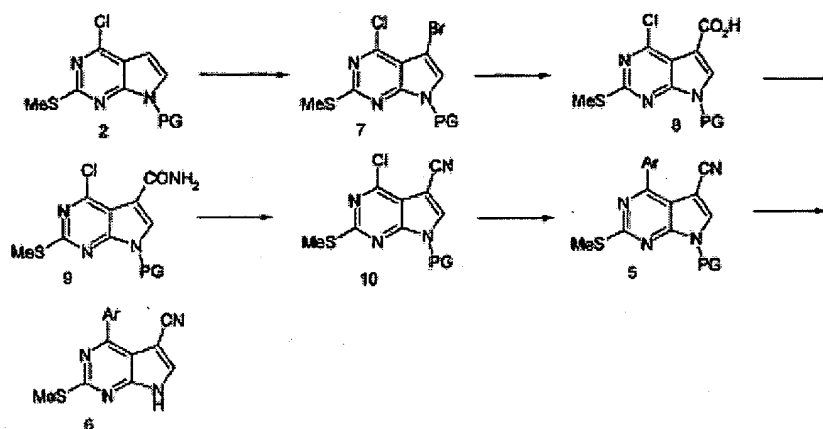
Alguns compostos da invenção podem ser produzidos (por meio de exemplo) por um caminho representado no esquema 1 (PG = grupo de proteção).

Esquema 1



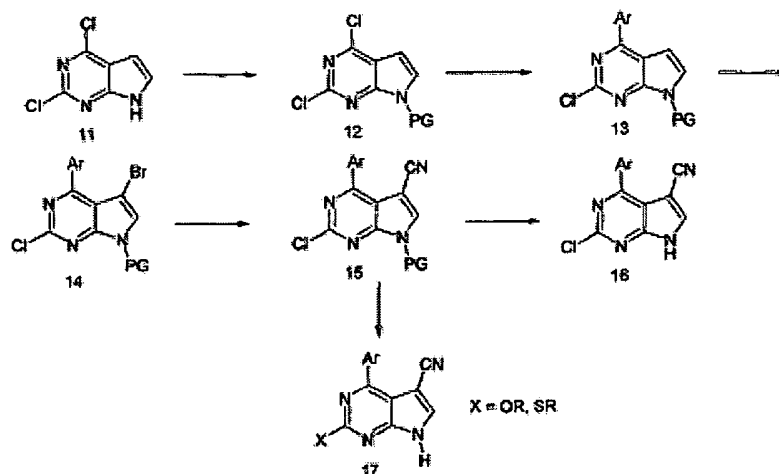
5 Alguns compostos da invenção podem ser produzidos pelo caminho representado pelo esquema 2 (PG = grupo de proteção).

Esquema 2

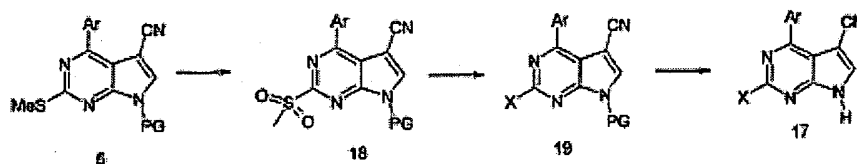


Alguns compostos da invenção podem ser produzidos pelo caminho representado pelo esquema 3 (PG = grupo de proteção).

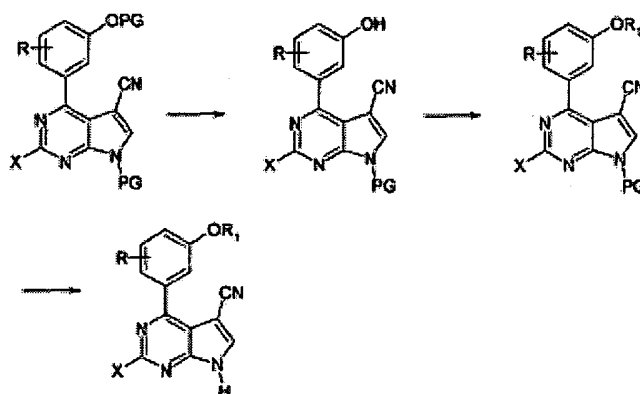


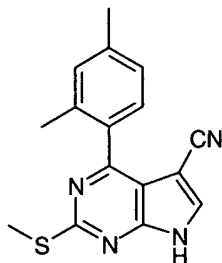
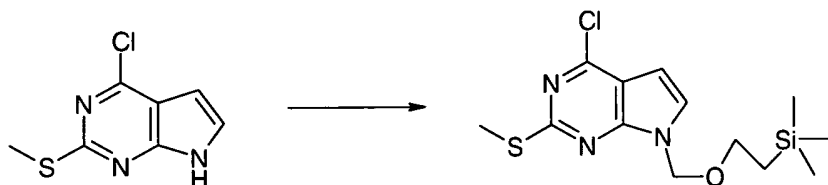
Esquema 3

Um caminho sintético alternativo para os compostos da síntese tais como 17 é mostrado no Esquema 4. Este envolve o deslocamento de sulfonas (18) por nucleófilos apropriados usando métodos e reagentes conhecidos por aqueles versados na técnica.

Esquema 4

O grupo Arila ("Ar" nos esquemas de 1 a 4) pode ser manipulado ainda para criar mais exemplos da invenção, como delineado no esquema 5 (PG = grupo de proteção).

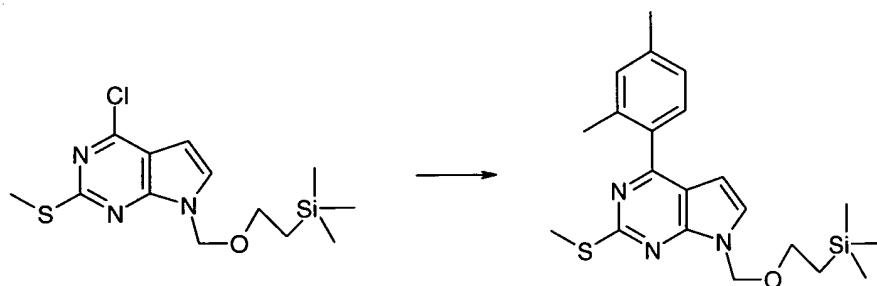
10 Esquema 5

Exemplo 14-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilaEtapa 14-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5                    A uma mistura de hidreto de sódio (276 mg; 6,89 mmols) em DMF (10 ml) a 0°C foi adicionado por gotejamento uma solução de 4-cloro-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina [preparado como detalhado em Davoll. J. J. Chem. Soc. 1960, pp131-138] (1,145 g; 5,74 mmols) em DMF anídrico (20 ml). Quando a adição estava completa, cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (1,32 ml; 7,46 mmols) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação foi agitada em 0 °C durante 1,5 horas, depois deixada aquecer para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre água (100 ml) e acetato de etila (100 ml). A fase orgânica foi secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> depois filtrada e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (70g) eluindo com um gradiente de solvente de 0 a 5 % acetato de etila em hexano para proporcionar o produto como óleo incolor (2,04 g).

15                    LC/MS: TR = 2,88 min; m/z = 332, 330 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

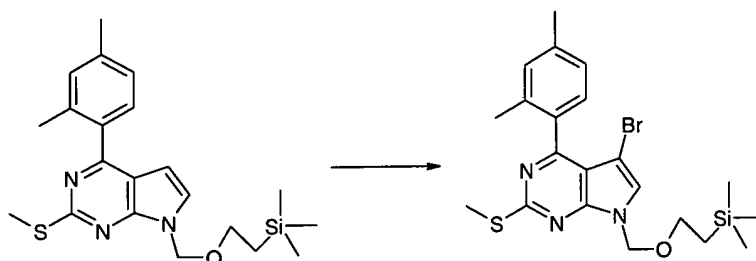
20    Etapa 2
4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Uma mistura de 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoxi-  
metil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (2,04 g; 6,19 mmols), 1N carbonato de só-  
dio hidrogênio (aq) 18,6 ml; 18,6 mmols), DMF (41 ml) e ácido 2,4-  
dimetilfenilborônico foi submetido a retirada de gás por borbulhamento de  
5 nitrogênio através da mistura de reação durante 5 minutos. Dicloro-  
bis(trifenilfosfina) paládio(II) (217 mg; 0,309 mmol) foi adicionado e a mistura  
de reação foi aquecida para 80°C durante 2,25 horas sob atmosfera de ni-  
trogênio. A mistura de reação foi deixada esfriar para a temperatura ambien-  
te e depois filtrada através de um tampão de celita. O bolo do filtro foi lavado  
10 com metanol e acetato de etila e os solventes combinados do filtrado foram  
removidos *in vacuo* e o resíduo dividido entre acetato de etila (100 ml) e so-  
lução de cloreto de sódio sat. (aq) (100 ml). A fase orgânica foi secada por  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> depois filtrada e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O  
produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (50 g)  
15 eluindo com um gradiente de solvente de 0 a 10 % acetato de etila em hexa-  
no para proporcionar o produto como um óleo amarelo, (2,01g).  
LC/MS: TR = 3,06 min; m/z = 400 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75  
min.

### Etapas 3

20 5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-  
pirrólo[2,3-d]pirimidina

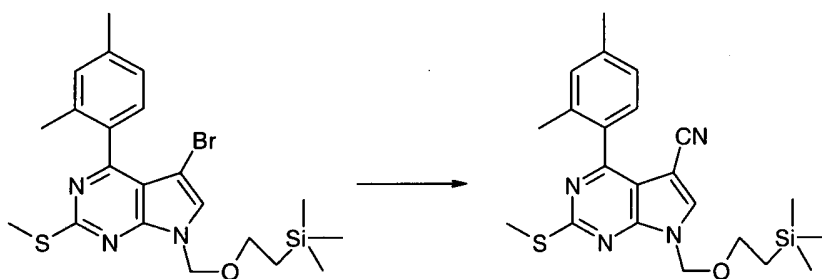


À uma solução de 4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (etapa 2) (100 mg, 0,25 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a 0 °C foi adicionado por gotejamento uma solução de N-Bromossuccinimida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 mg, 0,25 mmol). Após 5 minutos a  
 5 reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. A solução foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre EtOAc (2 x 20 ml) e solução de tiosulfato de sódio aquoso sat. (20 ml). Os orgânicos combinados foram passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O crude foi aplicado a uma coluna de  $\text{SiO}_2$  (20 g) e eluído com Hexano – 5 % EtO-  
 10 Ac/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um óleo incolor, 100 mg, 84 %.

LC/MS: TR = 5,92 min; m/z = 480, 478  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 7,5 min.

#### Etapa 4

15 4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo [2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



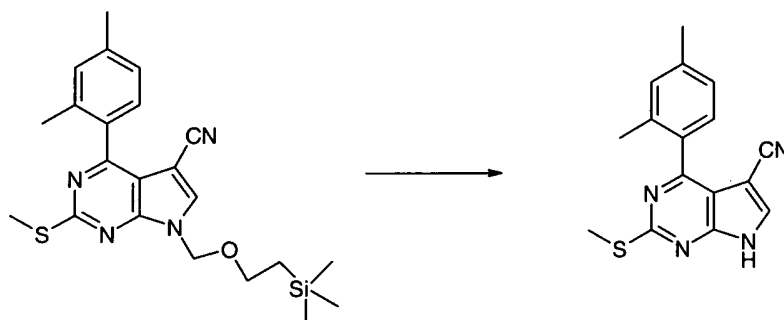
5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (90 mg, 0,188 mmol), CuCN (67 mg, 0,753 mmol), dppf (17 mg, 0,03 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (7 mg, 0,04 mmol) e 1,4-dioxano (1,5 ml) foram combinados e depois aquecidos a 100 °C durante a  
 20 noite. A reação não tinha se esgotado até a conclusão de modo que outros equivalentes de CuCN, dppf e  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  foram adicionados e a reação aquecida durante mais 2 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e dividida entre EtOAc (2 x 20 ml) e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml). Os orgânicos combinados foram passados através da  
 25 uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para fornecer um crude sólido

(100 mg). O produto crude foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> (20 g) eluindo com Hexano em 10 % EtOAc/Hexano (gradiente) para o composto do título, 10 mg, 13 %.

LC/MS: TR = 2,94 min;  $m/z = 425$  [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 5

4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



À uma solução de 4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (10 mg, 0,024 mmol) em THF (0,4 ml), foram adicionados sequencialmente, etilenodiamina (0,005 ml, 0,071 mmol) e TBAF (1M em THF, 0,15 ml, 0,142 mmol). A mistura de reação foi aquecida em 50 °C durante a noite. A reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e foi depois dividida entre EtOAc (2 x 10 ml) e água (10 ml). Os orgânicos combinados foram passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> (5g) eluindo com Hexano-40 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o produto desejado como um sólido, 5 mg, 72 %.

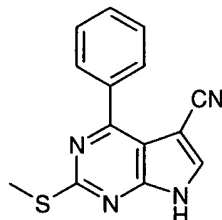
LC/MS: TR = 2,44 Min;  $m/z = 295$  [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 2,26 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 7,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,23 (s, 1H); 7,30 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 8,11 (s, 1H) NH não observado.

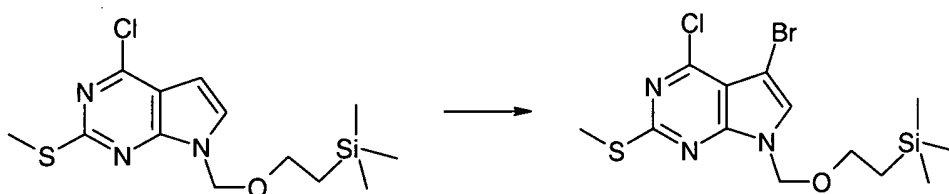
Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

Exemplo 2

(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

Etapa 1

5 5-Bromo-4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

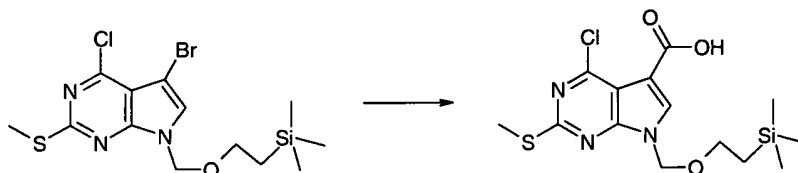


À uma solução de 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoxi-  
metil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (0,5 g, 1,516 mmol) (exemplo 1 etapa 2) em  
DMF (14 ml) a 0 °C foi adicionado por gotejamento uma solução de N-  
bromossuccinimida (270 mg, 1,516 mmol) em DMF (6 ml). Após 5 minutos a  
10 reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. A solução foi divi-  
dida entre EtOAc (2 x 40 ml) e água (40 ml). Os orgânicos combinados fo-  
ram passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O  
produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> (50 g)  
eluindo com Hexano – 5 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o  
15 produto desejado como um sólido branco, 433 mg, 70 %.

LC/MS: TR = 3,112 min; m/z = 410, 408 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total  
3,75 min.

Etapa 2

20 Ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]  
pirimidina-5-carboxílico

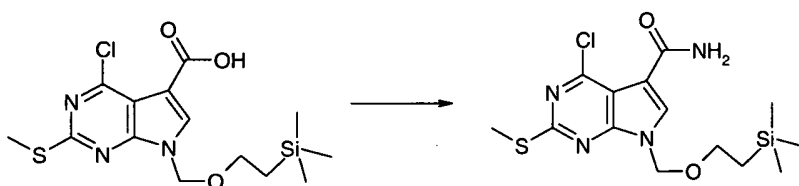


À uma solução de n-butil lítio (2,5M em hexanos, 0,24 ml, 0,59 mmol) em THF (0,5 ml) a 0 °C foi adicionado lentamente por gotejamento uma solução de 5-Bromo-4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,489 mmol) em THF (2 ml). Após 2 minutos, CO<sub>2</sub> sólido moído foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Ácido acético foi adicionado depois água (20 ml) e a mistura extraída com EtOAc (2 x 20 ml). Os orgânicos combinados foram passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para proporcionar o produto desejado bruto como um sólido branco, 167 mg, 91%.

LC/MS: TR = 2,664 min; m/z = 374 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 3

Amida de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo [2,3-d]pirimidina-5-carboxílico



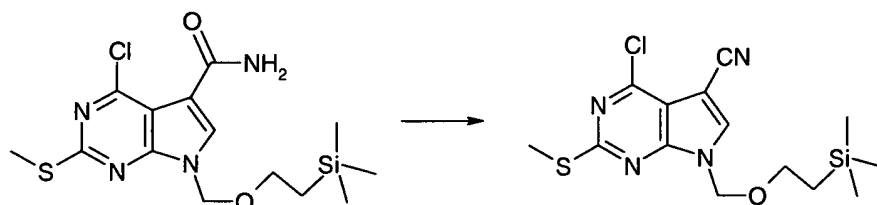
À uma solução de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,268 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (2M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,17 ml, 0,349 mmol) seguido por algumas gotas de DMF. Após 10 min a mistura de reação foi evaporada *in vacuo* depois redissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Solução aquosa de amônia (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada vigorosamente durante 15 minutos. Água (10 ml), e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) foram adicionados e as fases resultantes separadas. A fase aquosa foi extraída com mais CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Os orgânicos combinados foram passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi aplicado a uma coluna de SiO<sub>2</sub> (20 g) eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo, 77 mg, 77 %.

LC/MS: TR = 2,47 min; m/z = 373, 375 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total

3,75 min.

#### Etapa 4

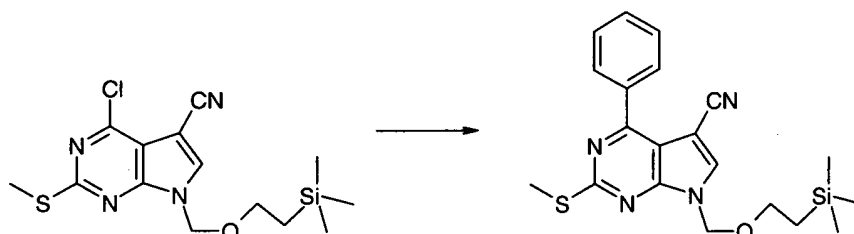
4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



- 5                    À uma solução de amida de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (73 mg, 0,196 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C foi adicionado  $\text{Et}_3\text{N}$  seguido por TFAA (0,03 ml, 0,21 mmol) lentamente por gotejamento. A mistura agitada de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Mais  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) foi depois
- 10 adicionada e a fase orgânica foi lavada com solução saturada De  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml). A camada orgânica foi passada através da uma "frit" hidrofóbica e evaporada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  (20 g) eluindo com Hexano – 20 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 60 mg, 86 %.
- 15 LC/MS: TR = 2,84 min;  $m/z$  = 357, 355  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 5

2-metilsulfanil-4-fenil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



- 20                    Uma mistura de 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (54 mg, 0,152 mmol), ácido fenilborônico (24 mg, 0,198 mmol),  $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{PF}_3)_2$  (5 mg, 0,0076 mmol), solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  (1M, 0,46 ml, 0,456 mmol) e DMF foi submetida a retira-



da de gás por borbulhamento de N<sub>2</sub> através da mistura durante 5 min. A reação foi depois aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio em 80 °C durante 3 h. A mistura foi deixada esfriar e foi depois dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e salmoura (15 ml). Os orgânicos combinados foram passados através da

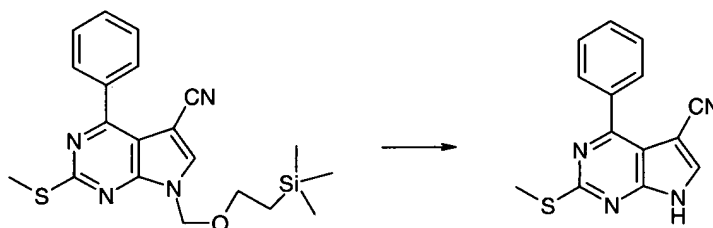
5 uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> (20 g) eluindo com Hexano – 20 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o produto desejado como um sólido branco, 50 mg, 83 %.

LC/MS: TR = 2,912 min; m/z = 397 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75

10 min.

#### Etapa 6

2-metilsulfanil-4-fenil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



À uma solução de 2-metilsulfanil-4-fenil-7-(2-trimetilsilanil-etoxi-  
metil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (50 mg, 0,126 mmol) em THF

15 (1 ml) foi adicionado etilenodiamina (0,025 ml, 0,378 mmol) seguido por fluoreto de tetrabutylamônio (1 M solução em THF, 0,76 ml, 0,756 mmol). A mistura de reação foi aquecida em 50 °C durante a noite. A reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e foi depois dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e água (15 ml). Os orgânicos combinados foram passados através da

20 uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> (20 g) eluindo com 10 % EtOAc/Hexano – 40 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 17 mg, 51 %.

LC/MS: TR = 2,313 min; m/z = 267 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75

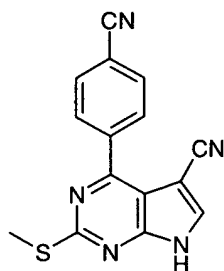
25 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,60 (s, 3H); 7,5-7,6 (m, 3H); 7,8-7,9 (m, 2H); 8,50 (s, 1H); 13,21, (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

### Exemplo 3

4-(4-ciano-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



- 5 O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 2 e por meio dos métodos do exemplo 2, usando ácido 4-cianofenil borônico na etapa apropriada.

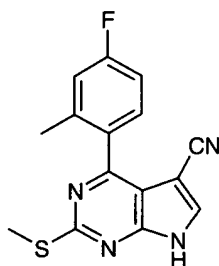
LC/MS: TR = 3,56 min; m/z = 290 [M-H]<sup>-</sup> (ionização negativa). Tempo de operação total 7,5 min.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,61 (s, 3H); 8,05 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,2Hz); 8,56 (s, 1H); 13,32 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

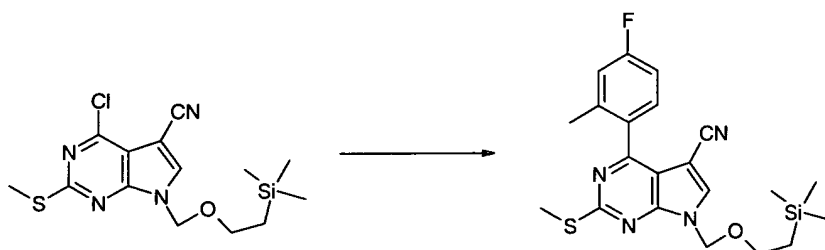
### Exemplo 4

- 15 4-(2-metil-4-flúor-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



### Etapa 1

4-[(2-metil-4-flúor-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

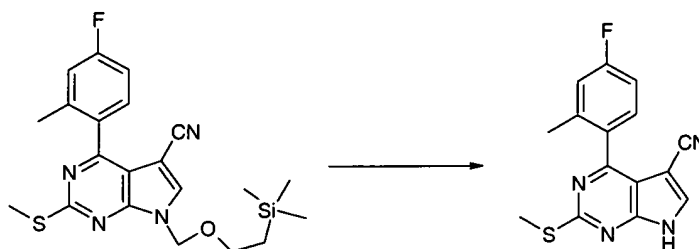


O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 2 e por meio dos métodos do exemplo 2, usando ácido 2-metil-4-fluorofenil borônico e 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila na etapa apropriada (acoplamento cru-

LC/MS: TR = 2,89 min; m/z = 429 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 2

4-(2-metil-4-flúor-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi produzido por meio do método do exemplo 1 etapa 5 (desproteção SEM mediada por TBAF). O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel, eluindo com mistura de acetato de etila e hexano para proporcionar um sólido esbranquiçado.

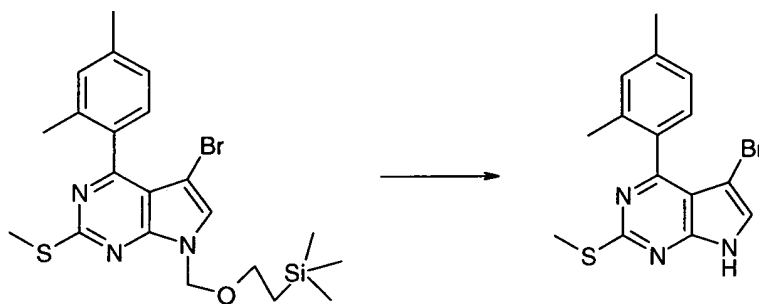
LC/MS: TR = 2,40 min; m/z = 299 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ, 2,22 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 7,1 - 7,2 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H, J = 10,1, 2,2 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 8,6, 6,1 Hz); 8,44 (s, 1H); 13,19 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 5

5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



O composto do título foi preparado mediante o tratamento de 5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (exemplo 1, etapa 3) com fluoreto de tetra butilamônio fluoride usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com mistura de acetato de etila / hexano.

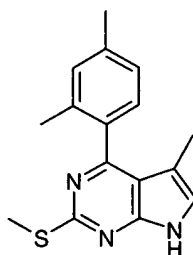
LC/MS: TR = 4,44 Min;  $m/z$  = 350, 348  $[M + H]^+$ . Tempo de operação total 7,5 min.

$^1H$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2,06 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 7,08 - 7,20 (m, 3H), 7,62 (s, 1H); 12,48 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

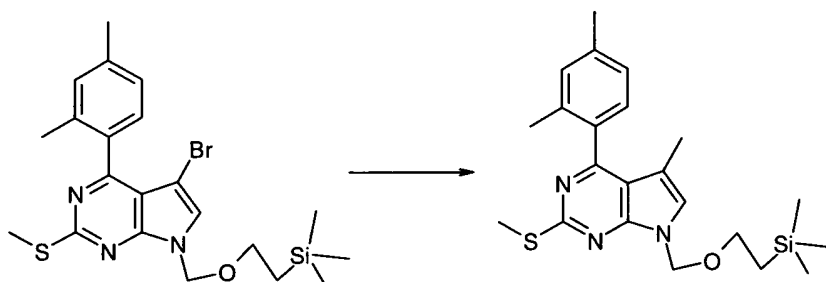
#### Exemplo 6

4-(2,4-dimetil-fenil)-5-metil-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



#### 15 Etapa 1

4-(2,4-dimetil-fenil)-5-metil-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

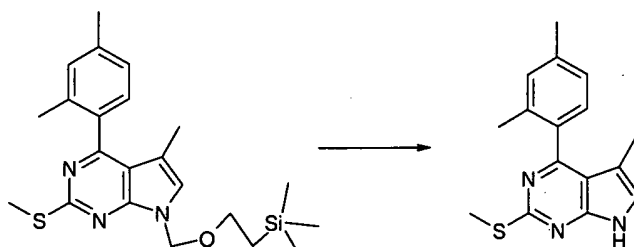


À uma solução de *n*-Butil lítio (2,5M; 0,10ml; 0,253 mmol) em THF anídrico (2 ml) esfriada em banho de CO<sub>2</sub>-acetona sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de 5-bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (110 mg; 0,23 mmol) em THF anídrico (1,4 ml) por gotejamento. Quando a adição estava completa, iodeto de metila (72 µL; 1,15 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada durante 5 minutos, o banho de esfriamento foi removido e a mistura de reação deixada aquecer para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (aq) e acetato de etila. A fase orgânica foi passada através da uma "frit" hidrofóbica e os solventes removidos *in vacuo* para fornecer um óleo que foi purificado por cromatografia instantânea eluindo de 0 a 10 % gradiente de acetato de etila em hexano proporcionando o produto como um óleo incolor (80 mg; 84 %).

LC/MS: TR = 3,08 min; m/z = 414 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 2

4-(2,4-dimetil-fenil)-5-metil-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



O composto do título foi preparado mediante o tratamento de 4-(2,4-dimetil-fenil)-5-metil-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina com fluoreto de tetrabutilamônio usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com mistura de acetato de etila / hexano; seguido

por trituração com éter dietílico para proporcionar o composto do título como um sólido incolor.

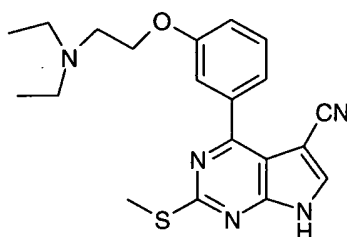
LC/MS: TR = 2,63 min; m/z = 284 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,68 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 7,08 - 7,12 (m, 4H); 11,75 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

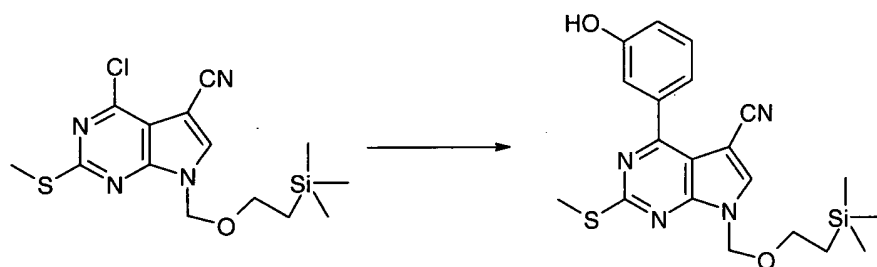
#### Exemplo 7

- 10 4-[(3-(2-Dietilamino-etóxi)-fenil]-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



#### Etapa 1

- 4-[(3-Hidróxi-fenil]-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

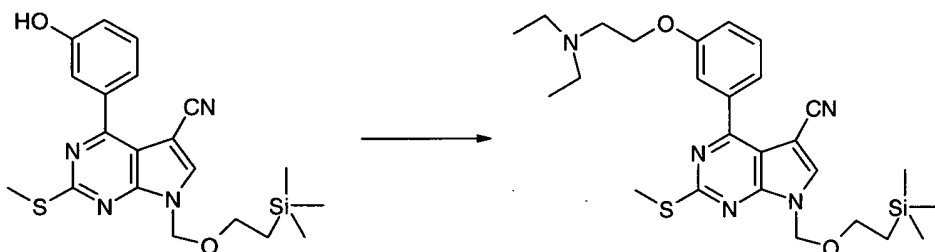


- 15 O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 2 e por meio dos métodos do exemplo 2, usando ácido 3-hidroxifenil borônico e 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila na etapa apropriada (acoplamento cruzado).

- 20 LC/MS TR = 2,746 min; m/z = 413 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

## Etapas 2

4-[(3-(2-Dietilamino-etóxi)-fenil]-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-  
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

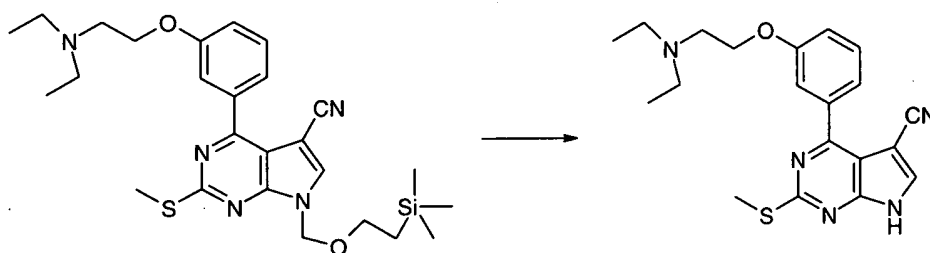


Carbonato de césio (73 mg; 0,225 mmol) foi adicionado à uma  
5 solução de 4-[(3-Hidróxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-  
carbonitrila (37 mg; 0,09 mmol) em DMF (1,5 ml), hidrobrometo de 2-bromo-  
N,N-dietiletilamina (26 mg; 0,1 mmol) foi adicionado seguido por uma quanti-  
dade catalítica de KI e a suspensão aquecida, em 110 °C, durante 18 h. A  
suspensão resultante foi deixada esfriar e dividida entre acetato de etila e  
10 amônia aquosa. As fases foram separadas, despejadas através de uma "frit"  
hidrofóbica e o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel  
eluyendo com misturas de diclorometano e metanol (0 a 15 % gradiente de  
Metanol em diclorometano), para proporcionar o produto como um sólido  
amarelo 28 mg; 61 %.

15 LC/MS: TR = 2,243 min; m/z = 512 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75  
min.

### Etapas 3

4-[(3-(2-Dietilamino-etóxi)-fenil]-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



20 O composto do título foi preparado mediante a reação de 4-[(3-(2-Dietilamino-etóxi)-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila com fluoreto de tetrabutilamônio e etile-

no diamina em THF, usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com gradiente 1 % trietilamina em diclorometano a 1 % trietilamina; 15 % metanol; 84 % diclorometano para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo claro.

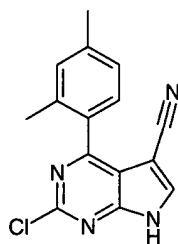
LC/MS: TR = 1,69 Min; m/z = 382 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,99 (t, 6H, J = 7,1Hz); 2,56 - 2,65 (m, 4H), 2,60 (s, 3H); 2,86 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 4,18 (t, 2H, J = 5,9 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,38 - 7,50 (m, 3H); 8,49 (s, 1H); 12,91 (brs; 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

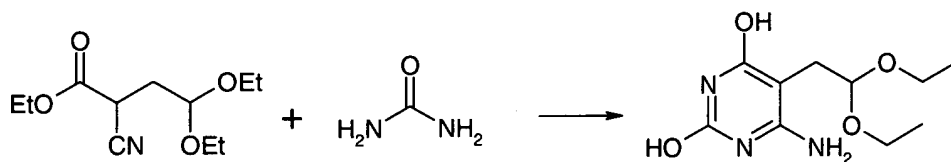
#### Exemplo 8

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



#### Etapa 1

6-Amino-5-(2,2-dietoxietil)-pirimidina-2,4-diol



À uma solução de uréia (5,24 g; 87,2 mmols) em etanol anídrico (200 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado éster etílico de ácido 2-ciano-4,4-dietóxi butírico [preparado como detalhado em Davoll. J. J. Chem. Soc., 1960, pp 131-138] (20 g; 87,2 mmols) seguido por etóxido de sódio (11,88 g; 172,6 mmols). A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante a noite. A reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e depois água (500 ml) e ácido acético (5 ml) foram adicionados. A solução foi esfriada para aproximadamente 5 °C e um sólido marrom claro se formou



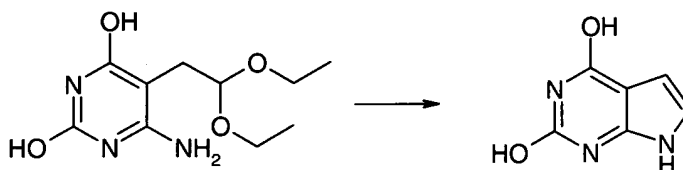
que foi coletado por filtração (8,4 g; 40 %).

LC/MS: TR = 1,37 min; m/z = 198 [M - EtOH]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,07 (t, 3H); 2,40 (d, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 4,45 (t, 1H); 10,08 (s, 1H); 10,8 (br s, 1H).

### Etapa 2

7H-Pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diol

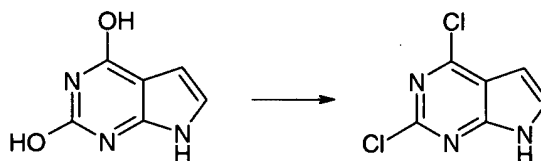


6-Amino-5-(2,2-diethoxyetil)-pirimidina-2,4-diol (2,57 g; 10,6 mmols) foi agitado em HCl (0,2 M; 80 ml) em temperatura ambiente durante 1,5 h. A suspensão foi depois filtrada fornecendo o produto desejado como um sólido marrom claro (1,28 g; 80 %).

LC/MS: TR = 0,54 min; m/z = 152 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 3

2,4-Dicloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

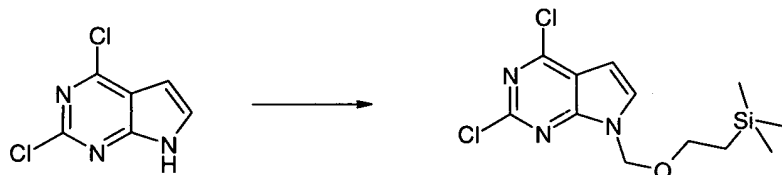


Uma solução de 7H-Pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diol (1,28 g; 8,5 mmols) em dicloreto fenilfosfônico (7 ml) foi aquecida em 165 °C durante 2 h. A mistura de reação quente foi depois despejada lentamente em água gelada (150 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). O extrato orgânico foi lavado com água (100 ml) seguido por solução de cloreto de sódio sat. (aq) (100 ml). A fase orgânica foi secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> depois filtrada e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (20 g) eluindo com 75 % acetato de etila em hexano para proporcionar o produto desejado como um sólido amarelo, (0,45 g; 28 %).

LC/MS: TR = 1,98 min; m/z = 188 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapas 4

2,4-Dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

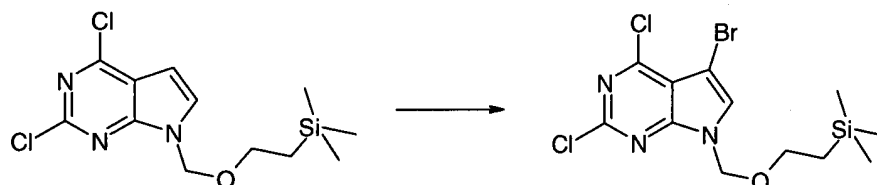


- 5 A uma mistura de hidreto de sódio (115 mg; 2,88 mmols) em DMF (4 ml) a 0 °C foi adicionada por gotejamento uma solução de 2,4-Dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,45 g; 2,4 mmols) em DMF anídrico (2 ml). Quando a adição estava completa, cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (0,55 ml; 3,12 mmols) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação
- 10 foi agitada em 0 °C durante 1,5 hora depois deixada aquecer para a temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (50 ml). A fase orgânica foi secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> depois filtrada e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (10g) eluindo com um solvente de acetato de etila a 15 % em hexano para proporcionar o produto como óleo
- 15 amarelo (0,65 g; 85 %).

LC/MS: TR = 2,84 min; m/z = 320, 318 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapas 5

- 20 5-Bromo-2,4-dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



À uma solução de 2,4-Dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,81 g; 5,7 mmols) em DMF (8 ml) a 0 °C foi adicionada por gotejamento uma solução de N-Bromossuccinimida em DMF (1,02 g; 5,7 mmols). Após 1 h a solução foi dividida entre EtOAc (100 ml) e água

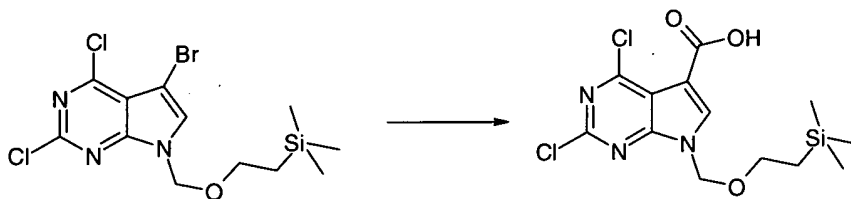
(100 ml). O extrato orgânico foi lavado com água (100 ml) seguido por solução de cloreto de sódio sat. (aq) (100 ml). A fase orgânica foi secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> depois filtrada e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo* fornecendo um óleo laranja. Trituração em hexano forneceu o produto desejado como um sólido amarelo (1,39 g; 61 %).

LC/MS: TR = 2,94 min; m/z = 400,398,396 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,00 (s, 9H); 0,92 (t, 2H); 3,61 (t, 2H); 5,64 (s, 2H); 8,26 (s, 1H).

#### 10 Etapas 6

Ácido 2,4-dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

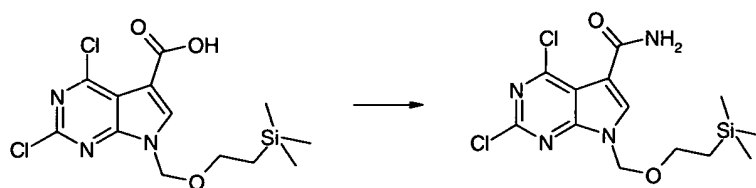


À uma solução de n-butil lítio (2,5M em hexanos; 1,18 ml; 2,95 mmols) em THF (10 ml) a -78 °C foi adicionada lentamente por gotejamento uma solução de 5-Bromo-2,4-dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (980 mg; 2,46 mmols) em THF (2 ml). Após 5 minutos CO<sub>2</sub> foi borbulhado através da mistura e a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Ácido acético foi adicionado depois água (50 ml) e a mistura extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Os orgânicos combinados foram secados por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> depois filtrados e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo* deixando ficar um sólido verde. Trituração em hexano proporcionou o produto desejado como um sólido verde claro (431 mg, 48%).

LC/MS: TR = 2,60 min; m/z = 364/362 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 mins

#### 25 Etapas 7

Amida de ácido 2,4-dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico



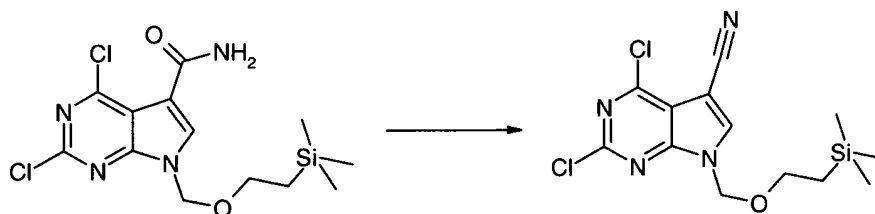
À uma solução de ácido 2,4-dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (320 mg; 0,89 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (2M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,58 ml; 1,16 mmol) seguido por algumas gotas de DMF. Após 20 min a mistura de reação foi evaporada *in vacuo* depois redissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Solução aquosa de amônia (6 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada vigorosamente durante 3 horas. Água (50 ml), e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) foram adicionados e as fases resultantes separadas. A fase aquosa foi extraída com mais  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Os orgânicos combinados foram secados por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  depois filtrados e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi aplicado a uma coluna de  $\text{SiO}_2$  (20 g) eluindo com 2 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,146 g; 46 %).

LC/MS: TR = 2,42 min;  $m/z$  = 363, 361  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{d}_6$  DMSO):  $\delta$  0,00 (s, 9H); 0,92 (t, 2H); 3,62 (t, 2H); 5,67 (s, 2H); 7,49 (br s, 1H); 7,88 (br s, 1H); 8,29 (s, 1H).

### Etapas 8

2,4-Dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



À uma solução de amida de ácido 2,4-dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (146 mg; 0,405 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a 0 °C foi adicionado  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,12 ml; 0,87 mmol) seguido por TFAA (0,06 ml; 0,43 mmol) lentamente por gotejamento. A mistura de reação agitada foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Mais  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) foi depois adicionado e a fase orgânica foi lavada com solução saturada

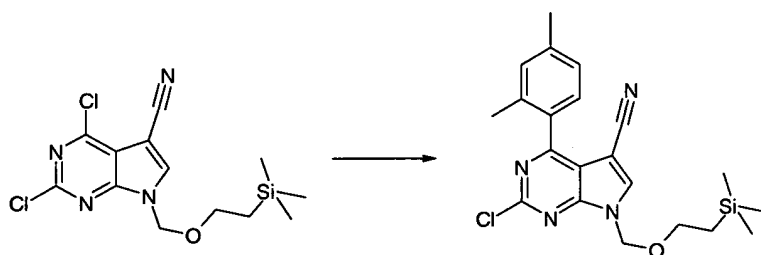
de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml). A camada orgânica foi secada por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  depois filtrada e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  (10 g) eluindo com 10% EtOAc/Hexano para proporcionar o composto do título como um sólido branco (92 mg; 66 %).

LC/MS: TR = 2,78 min;  $m/z$  = 345, 343  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  0,00 (s, 9H); 0,99 (t, 2H); 3,62 (t, 2H); 5,69 (s, 2H); 8,96 (s, 1H).

#### 10 Etapa 9

2-Cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Uma mistura de 2,4-dicloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (75 mg; 0,22 mmol), ácido 2,4-dimetilfenilborônico (49 mg; 0,33 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (10 mg; 0,012 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (90 mg; 0,65 mmol) e THF/  $\text{H}_2\text{O}$  (10:1; 2 ml) foi submetida a retirada de gás por borbulhamento de  $\text{N}_2$  através da mistura durante 5 min. A reação foi depois submetida a microondas em 120 °C durante 20 minutos. A mistura foi deixada esfriar e foi depois dividida entre EtOAc (2 x 20 ml) e salmoura (20 ml). Os orgânicos combinados foram secados por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  depois filtrados e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  (10 g) eluindo com 10 % EtOAc/Hexano para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (40 mg; 44 %).

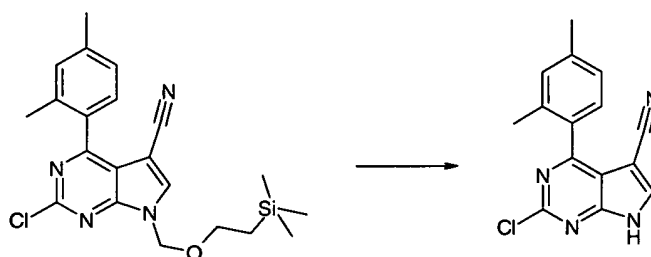
LC/MS: TR = 2,91 min;  $m/z$  = 415, 413  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  0,00 (s, 9H); 0,94 (t, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,45 (s, 3H);

3,68 (t, 2H); 5,73 (s, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 1H); 8,89 (s, 1H).

### Etapa 10

2-Cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



5                    À uma solução de 2-Cloro-4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (40 mg; 0,097 mmol) em THF (2 ml) foi adicionada etilenodiamina (0,019 ml; 0,29 mmol) seguido por fluoreto de tetrabutilamônio (1 M solução em THF; 0,58 ml; 0,58 mmol). A mistura de reação foi aquecida em 50 °C durante a noite. A reação foi deixada

10                    esfriar para a temperatura ambiente e foi depois dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e água (15 ml). Os orgânicos combinados foram secados por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> depois filtrados e os solventes do filtrado evaporados *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC prep, (pH = 4), para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (2,3 mg; 8,4 %).

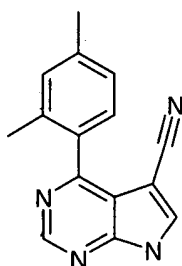
15                    LC/MS: TR = 2,36 min; m/z = 283 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> Acetona): δ 2,32 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 7,21 (d, 1H); 7,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H); 8,46 (s, 1H), NH não observado.

20                    Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

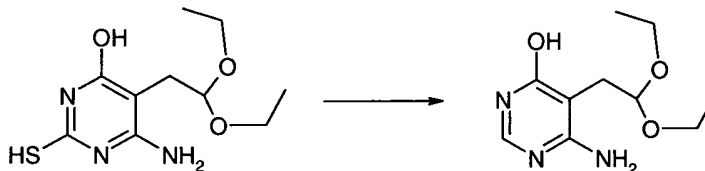
### Exemplo 9

4-(2,4-dimetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Etapa 1

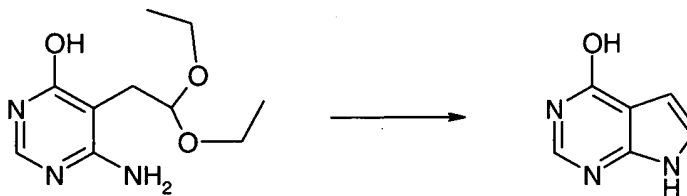
## 6-Amino-5-(2,2-dietóxi-etil)-pirimidin-4-ol



- 6-amino-5-(2,2-dietóxi-etil)-2-mercapto-pirimidina 3,0 g (11,6 mmols) [preparada como detalhado em Davoll. J., J. Chem. Soc. 1960, pp131-138] foi dissolvida em uma mistura de água (150 ml) e solução aquosa de amônia (9 ml) e aquecida para 90 °C. Alíquotas (2-3 ml) de uma suspensão de níquel Raney foram adicionadas à mistura de reação até que a análise de TLC e LC/MS mostrou que a reação estava completa. A mistura de reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de celita. O bolo do filtro foi lavado com água (2 x 25 ml) e o filtrado aquoso combinado foi secado por congelamento para proporcionar o composto do título como um pó esbranquiçado 2,23 g (85 %).
- LC/MS: TR = 1,37 min; m/z = 182 [M-EtOH+H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.
- <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,07 (brt, 6H); 3,40 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 4,56 (brt, 1H); 6,07 (brs, 2H); 7,70 (s, 1H); 11,43 (brs, 1H).

Etapa 2

## 7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ol



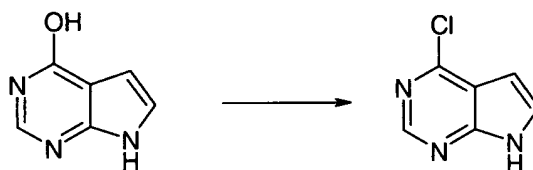
- 12,8 M ácido clorídrico (1,2 ml) foi adicionado a uma suspensão de 6-Amino-5-(2,2-dietóxi-etil)-pirimidin-4-ol (2,23g 9,8 mmols) em água (60 ml), foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 h. A mistura foi depois esfriada com um banho de água gelada e depois filtrada. Os sólidos filtrados foram secados *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo 1,2 g (90 %).

LC/MS: TR = 0,572 min; m/z = 158 [M+Na]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 6,40 (dd, 1H); 7,03 (dd, 1H); 7,82 (s, 1H); 11,74 (brs, 1H); 11,83 (brs, 1H).

### 5 Etapa 3

4-Cloro-7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidina



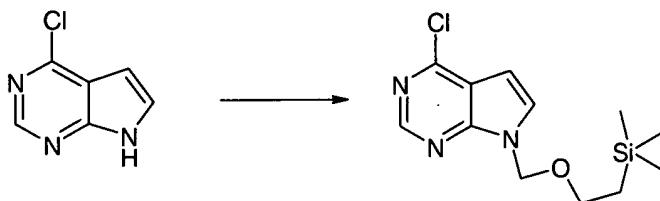
Oxicloreto de fósforo foi adicionado a 7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ol (1,15 g, 8,5 mmols) e a reação foi aquecida sob atmosfera de N<sub>2</sub> em 100 °C durante 2,5 horas. A suspensão inicial transforma-se em suspensão escura homogênea que foi depois deixada esfriar para a temperatura ambiente. Excesso de oxicloreto de fósforo foi removido *in vacuo* e o resíduo foi esfriado em banho de gelo e gelo moído foi adicionado com agitação. A mistura foi diluída com água (20 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução sat de NaCl (aq), depois secados por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anídrico. A mistura foi filtrada e os solventes do filtrado removidos *in vacuo* para proporcionar um sólido branco (0,811 g; 62 %).

LC/MS: TR = 1,619 min; m/z = 154 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 6,60 (dd, 1H, J = 3,5, 1,8Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 3,6, 2,3 Hz); 8,59 (s, 1H), 12,57 (brs 1H).

### Etapa 4

4-Cloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



O composto do título foi preparado a partir de 4-Cloro-7H-



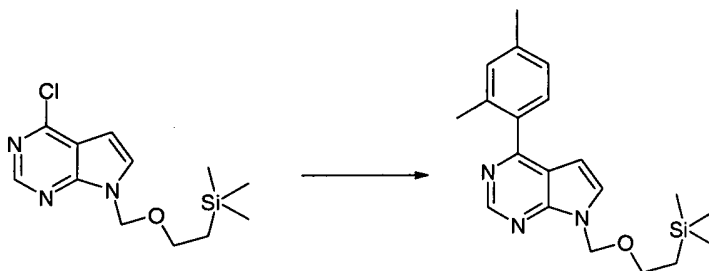
Pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,805 g; 5,24 mmols) usando o método do exemplo 1 etapa 1. O produto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (25 g) eluindo com 2 a 25 % gradiente de acetato de etila em hexano. Isto proporcionou o composto do título como óleo incolor, 1,31g (87 %).

5 LC/MS: TR = 0,572 min; m/z = 384 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ -0,66 (s, 9H); 0,90 (t, 2H); 3,51 (t, 2H); 5,64 (s, 2H); 6,66 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 8,66 (s, 1H).

#### Etapa 5

10 4-(2,4-Dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



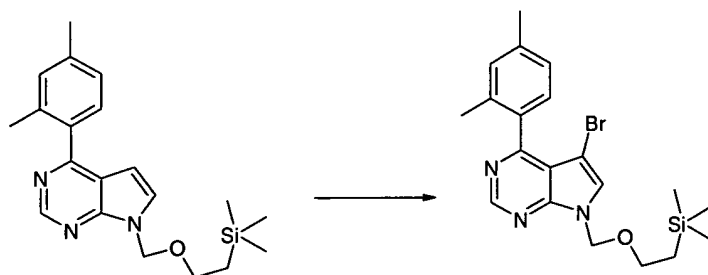
Este composto foi preparado por meio do método do exemplo 1 etapa 2. Assim, 4-Cloro-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,29g, 4,54 mmols) foi reagida com ácido 2,4-dimetilfenilborônico (0,818 g; 1,2 equiv), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) e bicarbonato de sódio em mistura de DMF/H<sub>2</sub>O, e o produto bruto purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (25 g) eluindo com gradiente de 3-30 % acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um óleo incolor, (1,29g; 80%).

15 LC/MS: TR = 2,87 min; m/z = 354 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

20

#### Etapa 6

5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Uma solução de N-bromossuccinimida (0,639 g, 3,59 mmols) em DMF (10 ml) foi adicionada a uma solução agitada esfriada com banho de gelo de 4-(2,4-Dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (1,27g, 3,59 mmols) em DMF (20 ml). A mistura de reação foi

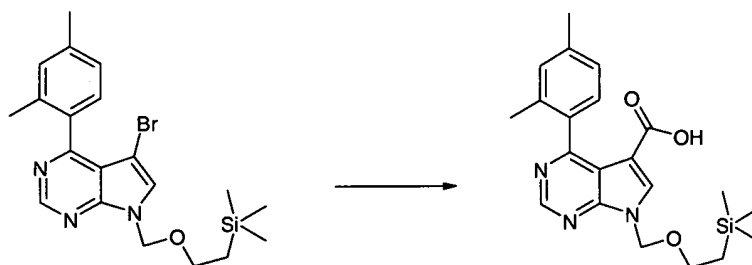
5 depois agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. DMF foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (150 ml) e água (150 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi re-extraída com acetato de etila (50 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução sat de NaCl (aq) e secadas por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A mistura foi filtrada e o sol-

10 vente do filtrado removido para proporcionar um óleo marrom que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (50 g) eluindo com gradiente de 0 a 30 % acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um óleo incolor. (0,772 g; 49 %).

LC/MS: TR = 2,940 min; m/z = 434,432 [M + H]<sup>+</sup> (padrão de divisão de isótopo de bromo observado). Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 7

Ácido 4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico.



Este composto foi produzido por meio do método do exemplo 2

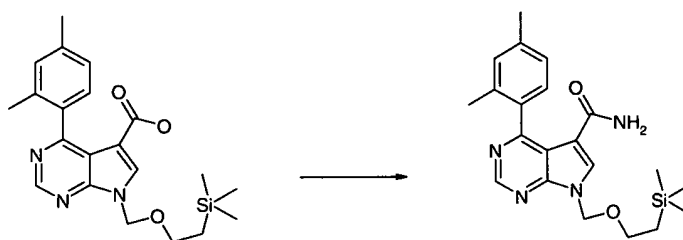
20 etapa 2. Assim, 0,77 g, 1,78 mmol de 5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi reagido com n-butil lítio

e dióxido de carbono para proporcionar um produto bruto que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (50 g) eluindo com gradiente de 25-100 % acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um sólido incolor, (0,307 g; 43 %).

- 5 LC/MS: TR = 2,584 min;  $m/z$  = 398  $[M + H]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 8

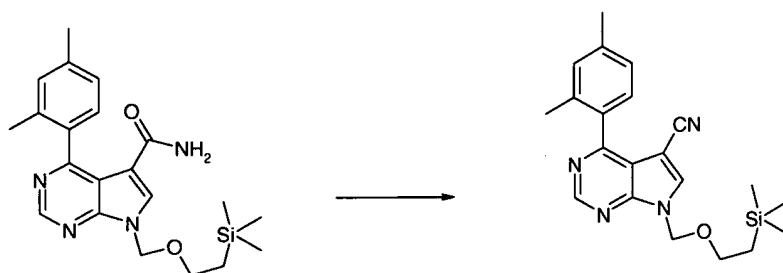
Amida de ácido 4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico



- 10 Este composto foi produzido por meio do método do exemplo 2 etapa 3. Desta maneira, 0,304 g, 0,76 mmol de ácido 4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico foi reagido com cloreto de oxalila e amônia para proporcionar um produto bruto (óleo marrom) que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (25g) eluindo com gradiente de 50-100% acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um sólido incolor, (0,135 g; 45%).
- 15 LC/MS: TR = 2,446 min;  $m/z$  = 397  $[M + H]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 9

- 20 4-(2,4-Dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



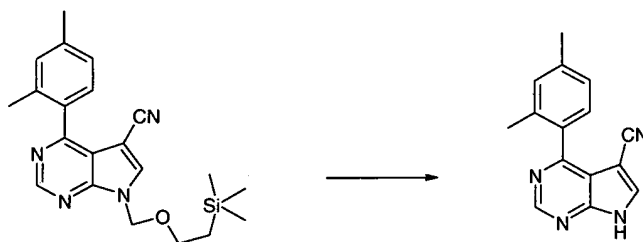
Este composto foi produzido por meio do método do exemplo 2

etapa 4. Desta maneira, 0,133 g, 0,34 mmol de amida de ácido 4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico foi reagida com anidrido trifluoroacético para proporcionar um produto bruto (óleo marrom) que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (25g) eluindo com gradiente de 20-70% acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um sólido incolor, (0,075 g; 59 %).

LC/MS: TR = 2,789 min; m/z = 379 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### 10 Etapa 10

4-(2,4-Dimetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Este composto foi produzido por meio do método do exemplo 2 etapa 6. Desta maneira, 0,075 g, 0,20 mmol de 4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagido com TBAF para proporcionar um produto bruto (óleo marrom) que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (10 g) eluindo com 3:2 acetato de etila : hexano para proporcionar o composto do título como um sólido incolor, (0,075 g; 59 %).

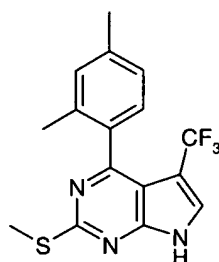
LC/MS: TR = 2,034 min; m/z = 249 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,18 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 7,14 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,20 (s, 1H); 7,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 8,52 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 13,34 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

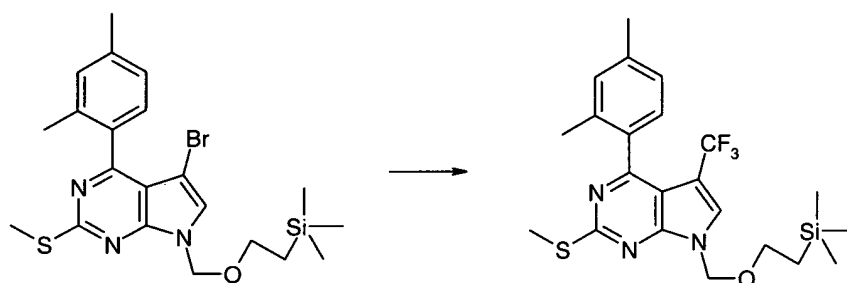
#### Exemplo 10

4-(2,4-Dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-5-trifluorometil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



### Etapa 1

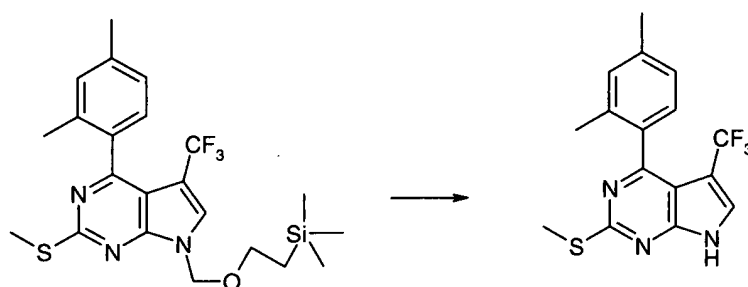
4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-5-trifluorometil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



- 5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (exemplo 1, etapa 3) (100 mg, 0,209 mmol), CuI (80 mg, 0,418 mmol), trifluoroacetato de sódio (57 mg, 0,418 mmol), tolueno (0,5 ml) e DMF (1 ml) foram combinados sob N<sub>2</sub> e aquecidos para 170 °C durante a noite. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TR e foi depois dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e água (15 ml). Os orgânicos foram passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O crude resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> (20 g) eluindo com Hexano-6 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o produto protegido desejado juntamente com o produto não halogenado.

### Etapa 2

- 4-(2,4-Dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-5-trifluorometil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



O produto da etapa 1 foi desprotegido usando o método do exemplo 1 etapa 5. O produto final foi purificado por HPLC (executada em pH 4) para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado, 7 mg, 10 %.

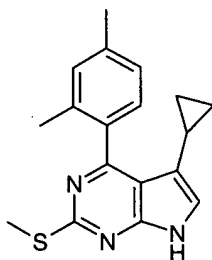
5 LC/MS: TR = 2,68 Min; m/z = 349 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,92 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 7,04-7,15 (m, 3H); 8,08 (s, 1H); NH não observado.

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 11

5-Ciclopropil-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



5-Bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (exemplo 1, etapa 3) (100 mg, 0,209 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0,01 mmol), P(Cy)<sub>3</sub> (57 mg, 0,418 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,80 mmol), ácido ciclopropilborônico (25 mg, 0,30 mmol) tolueno (1,0 ml) e água (0,05 ml) foram combinados sob N<sub>2</sub> e a mistura submetida a retirada de gás por borbulhamento de N<sub>2</sub> através dela durante 5 min. A reação foi depois aquecida em 100 °C durante 2 h. A mistura de reação foi deixada esfriar para a TR e foi depois dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e água (15 ml). Os orgânicos foram secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e passados através de uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> (10 g) eluindo com Hexano-5 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o produto protegido desejado e um pouco não halogenado (17 mg). Esta mistura de composto foi desprotegida usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5). O produto bruto foi purificado por HPLC (executado em pH 4) para proporcionar o composto do

título como um sólido esbranquiçado, 4 mg, 6 %.

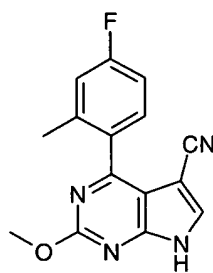
LC/MS: TR = 2,70 min; m/z = 310 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,36 - 0,40 (m, 4H); 1,06 m, 1H); 2,10 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 7,00 (m, 1H); 7,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,14 (s, 1H); 7,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 11,7 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'C' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

### Exemplo 12

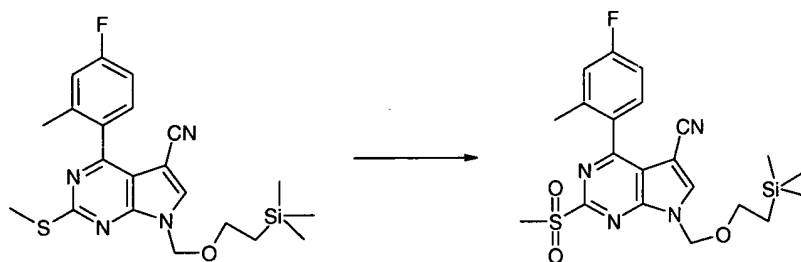
10 4-(4-Flúor-2-metil-fenil)-2-metóxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título produzido por meio do caminho delineado no esquema 2 e esquema 4.

### Etapa 1

15 4-(4-Flúor-2-metil-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



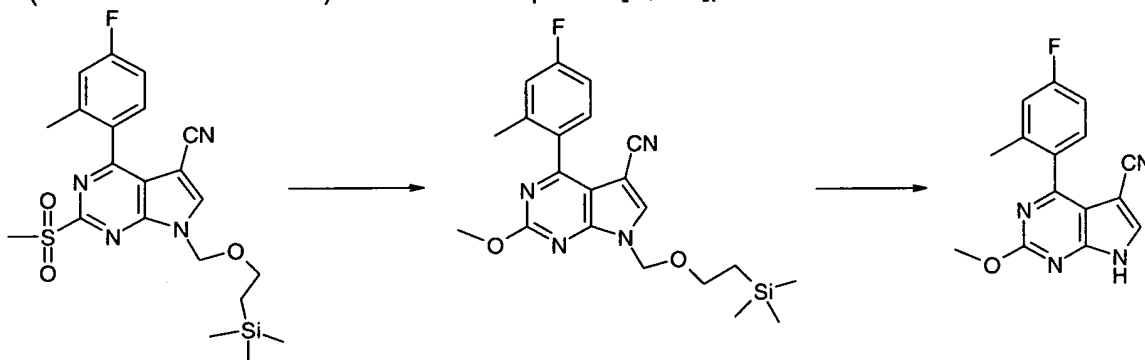
À uma solução de 4-[(2-metil-4-flúor-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (189 mg, 0,44 mmol) (exemplo 4 etapa 1) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,5 ml) a 0 °C foi adicionada por gotejamento uma solução de mCPBA (396 mg, 1,76 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,5 ml). Após a adição estar completa a reação foi deixada aquecer para a TR. Após 1 h a mistura de reação foi lavada com 5 % solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20

ml). A camada aquosa foi extraída com mais  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Os orgânicos combinados foram depois lavados com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (40 ml). Os orgânicos foram depois passados através de um "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  (25 g) eluindo com 20 % EtOAc/Hexano-45 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um óleo incolor, 187 mg, 92 %.

LC/MS: TR = 2,65 Min;  $m/z$  = 461  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

## 10 Etapa 2

4-(4-Flúor-2-metil-fenil)-2-metóxi-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



A uma mistura de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (20 mg, 0,17 mmol) em THF (1 ml) a 0 °C sob  $\text{N}_2$ , MeOH (0,007 ml, 0,17 mmol) foi adicionado seguido por uma solução de 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (40 mg, 0,087 mmol) em THF (0,5 ml) por gotejamento. Após 30 min. a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (2 x 10 ml) e solução saturada De  $\text{NaHCO}_3$  (15 ml). Os orgânicos foram depois passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para fornecer o produto protegido crude. Este foi desprotegido com fluoreto de tetrabutilamônio usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel (10 g) eluindo com 10 % EtOAc/Hexano-50 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 12 mg, 48 %.

LC/MS: TR = 2,16 Min;  $m/z$  = 283  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

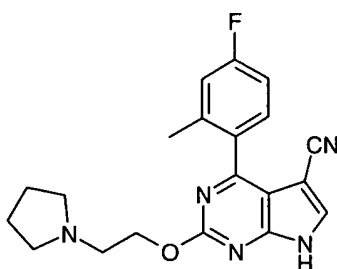


$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2,23 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 7,17 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H,  $J = 10,4$  e  $2,3$  Hz); 7,44 (dd, 1H,  $J = 8,4$ ,  $6,0$  Hz); 8,37 (s, 1H); 13,06 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 13

4-(4-Flúor-2-metil-fenil)-2-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4 usando os métodos delineados no exemplo 12. Desta maneira, 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilaniletóximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagido com 2-pirrolidina-1-il-etanol e o produto resultante desprotegido com TBAF.

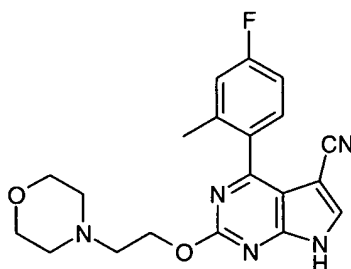
LC/MS: TR = 1,63 Min;  $m/z = 366$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  1,68 - 1,74 (brm, 4H); 2,23 (s, 3H); 2,60 - 2,67 (brm, 4H); 2,93 (brt, 2H); 4,46 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz); 7,17 (m, 1H); 7,23 (dd, 1H,  $J = 10,2$  e  $2,5$  Hz); 7,44 (dd, 1H,  $J = 8,6$ ,  $6,0$  Hz); 8,37 (s, 1H); 12,7 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'C' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 14

4-(4-Flúor-2-metil-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etóxi)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4 usando os métodos delineados no exemplo 12. Desta maneira, 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagido com 2-

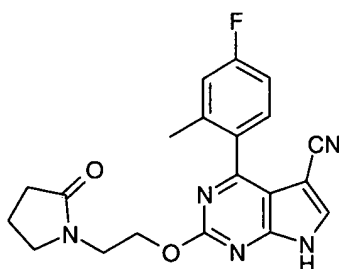
LC/MS: TR = 1,62 Min; m/z = 382 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,23 (s, 3H); 2,41 - 2,49 (m, 4H); 2,72 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 3,55 (t, 4H, J = 4,5 Hz); 3,60 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 4,52 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 7,17 (m, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 10,1 e 2,6 Hz); 7,44 (dd, 1H, J = 8,3, 6,1 Hz); 8,36 (s, 1H); 13,0 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 15

4-(4-Flúor-2-metil-fenil)-2-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etóxi]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4 usando os métodos delineados no exemplo 12. Desta maneira, 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagido com 1-(2-hidróxi-etil-pirrolidin-2-ona e o produto resultante desprotegido com TBAF.

LC/MS: TR = 2,023 Min; m/z = 380 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75

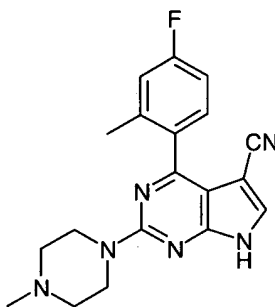
min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  1,89 (m, 2H); 2,19 (t, 2H,  $J = 8,4$  Hz); 2,23 (s, 3H); 3,45 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz); 3,60 (t, 2H,  $J = 5,5$  Hz); 4,45 (t, 2H,  $J = 5,5$  Hz); 7,17 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H,  $J = 10,2$  e 2,6 Hz); 7,44 (dd, 1H,  $J = 8,6, 6,1$  Hz); 8,38 (s, 1H); 13,0 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

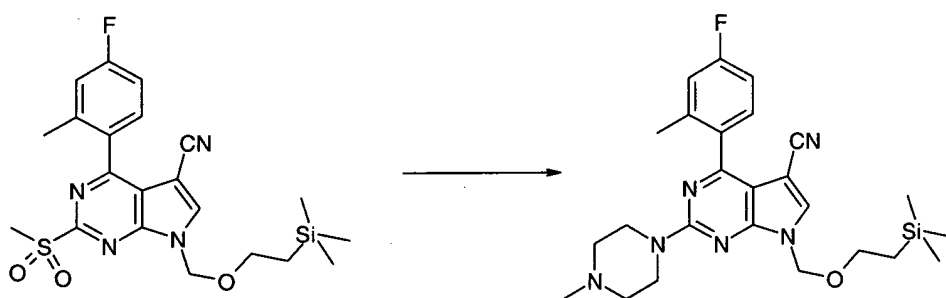
#### Exemplo 16

4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



#### Etapa 1

4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



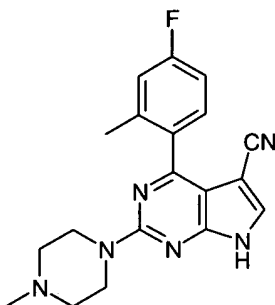
4-[(2-metil-4-flúor-fenil]-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 12 etapa 1) (50 mg, 0,11 mmol), 1-metilpiperazina (0,024 ml, 0,22 mmol), e DMF anídrico (0,5 ml) foram combinados sob  $\text{N}_2$  e aquecidos em  $100^\circ\text{C}$  durante 3 h. A reação foi deixada esfriar para a TR e foi dividida entre EtOAc (2 x 10 ml) e solução saturada De  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml). Os orgânicos foram depois passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para fornecer o pro-

duto protegido bruto. Este foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (10 g) eluindo com 10 % EtOAc/Hexano-50 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como óleo incolor, 29 mg, 55 %.

- 5 LC/MS: TR = 2,14 Min; m/z = 481 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 2

4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



- 10 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi desprotegido com fluoreto de tetrabutilamônio usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel (10g) eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-6 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo, 4 mg, 18 %.

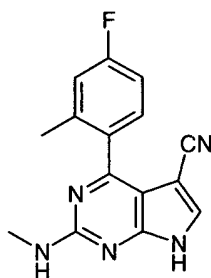
15 LC/MS: TR = 1,67 Min; m/z = 351 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

- <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,93 (t, 6H, J = 7,1 Hz); 2,53 (q, 4H, J = 7,1 Hz); 2,75 (brt, 2H, J = 8,0 Hz); 3,28 (m, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,25 (dd, 1H, J = 10,2 e 2,6 Hz); 7,44 (dd, 1H, J = 8). 13,0 brs 1H.

20 Este composto tinha atividade 'C' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

### Exemplo 17

4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 16, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4. Desta maneira, 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagido com metilamina e o produto resultante desprotegido com TBAF.

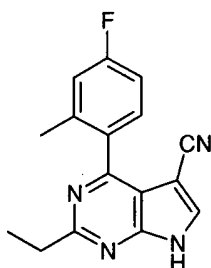
LC/MS: TR = 2,08 Min; m/z = 282 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,21 (s, 3H); 2,83 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 7,11 (m, 1H); 7,20 (dd, 1H, J = 10,1 e 2,5 Hz); 7,12-7,21 (brs, 1H); 7,36 (dd, 1H, J = 8,3 e 6,0 Hz); 8,02 (s, 1H); 12,44 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 18

2-Etil-4-(4-flúor-2-metil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



EtMgBr (0,04 ml, 0,11 mmol, 3M solução em Et<sub>2</sub>O) foi adicionado à uma solução de 4-[(2-metil-4-flúor-fenil]-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 12 etapa 1) (50 mg, 0,11 mmol) em 0 °C. Após 20 min. a reação foi dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e água (15 ml). Os orgânicos foram depois passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para fornecer o produto protegido bruto. Este produto foi desprotegido com fluoreto de tetrabuti-

lamônio usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel (10 g) eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-6 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido bege, 24 mg, 79 %.

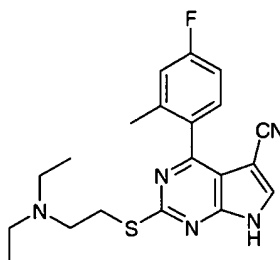
- 5 LC/MS: TR = 2,20 Min; m/z = 281 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,33 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 2,21 (s, 3H); 2,99 (q, 2H, J = 7,6 Hz); 7,17 (m, 1H); 7,25 (dd, 1H, J = 10,1 e 2,5 Hz); 7,44 (dd, 1H, J = 8,5 e 6,0 Hz); 8,50 (s, 1H); 13,18 (brs, 1H).

- 10 Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

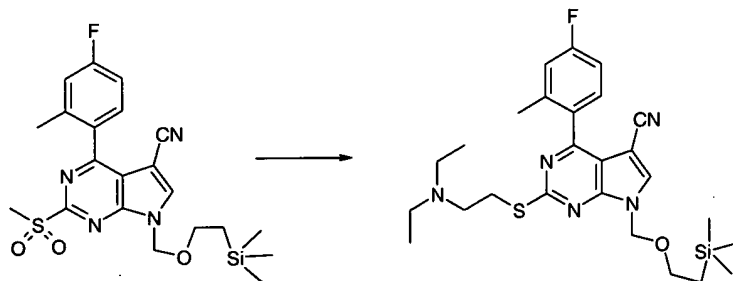
#### Exemplo 19

2-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-4-(4-flúor-2-metil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



- 15 Etapa 1

2-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-4-(4-flúor-2-metil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



- 20 4-[(2-metil-4-flúor-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 12 etapa 1) (50 mg, 0,11 mmol), cloridreto de 2-dietilaminoetanotiol (37 mg, 0,22 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,03 ml, 0,22 mmol) e DMF anídrico (2,0 ml) foram combinados sob N<sub>2</sub>

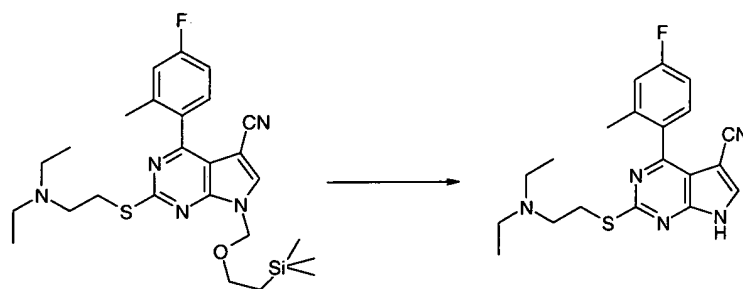
e aquecidos em 100 °C durante 40 min. A reação foi deixada esfriar para a TR e foi dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e NH<sub>3</sub> (aq) solução (15 ml). Os orgânicos foram depois passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para fornecer o produto protegido bruto. Este foi purificado por

5 cromatografia instantânea em sílica-gel (10g) eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente) para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo, 40 mg, 71%.

LC/MS: TR = 2,17 Min; m/z = 514 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

## 10 Etapa 2

2-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-4-(4-flúor-2-metil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



2-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-4-(4-flúor-2-metil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi desprotegida com fluoreto de tetrabutilamônio usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel (10g) eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-13% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 20 mg, 67%.

LC/MS: TR = 1,73 Min; m/z = 384 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75

20 min.

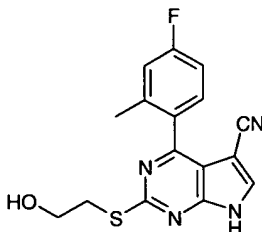
<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,93 (t, 6H, J = 7,1 Hz); 2,53 (q, 4H, J = 7,1 Hz); 2,75 (brt, 2H, J = 8,0 Hz); 3,28 (m, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,25 (dd, 1H, J = 10,2 e 2,6 Hz); 7,44 (dd, 1H, J = 8,3 e 6,1 Hz); 8,43 (s, 1H); 12,91 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em

25 fluorescência descrito abaixo.

## Exemplo 20

4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(2-hidróxi-etilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 18, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4.

- 5 Desta maneira, 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilaniletoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagido com 2-mercatoetanol e o produto resultante desprotegido com TBAF.

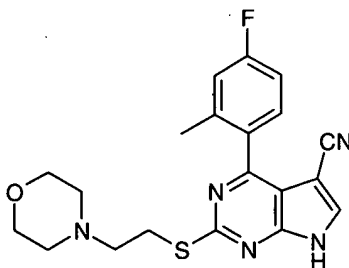
LC/MS: TR = 2,073 Min; m/z = 329 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,22 (s, 3H); 3,27 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,68 (m, 2H); 4,99 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 7,18 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H, J = 10,1 e 2,1 Hz); 7,44 (dd, 1H, J = 8,3 e 6,1 Hz); 8,43 (s, 1H); 13,17 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

15 Exemplo 21

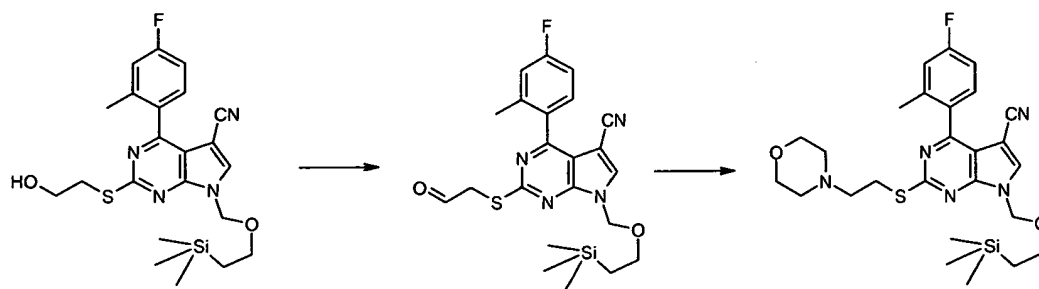
4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



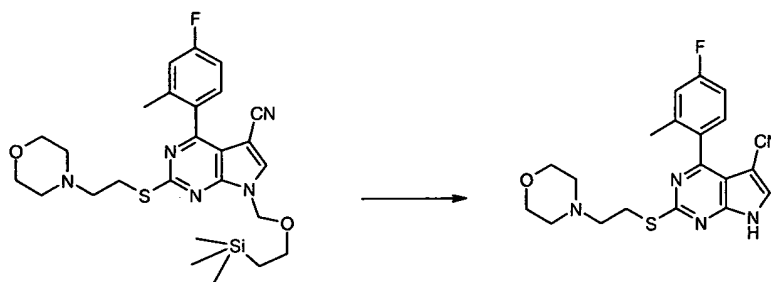
Etapa 1

- 20 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etilsulfanil)-7-(2-trimetilsilaniletoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila





- À uma solução de 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(2-hidróxi-etilsulfanil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (precursor para o exemplo 20) (100 mg, 0,22 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) Dess-Martin periodinano (111 mg, 0,26 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 5 h em TR.
- 5 A mistura foi depois evaporada *in vacuo* para fornecer o aldeído protegido bruto. Este foi parcialmente purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (20 g) eluindo com Hexano-40% EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o aldeído como óleo incolor, 73 mg. Este foi combinado com morfolino (0,03 ml, 0,308 mmol), AcOH (0,04 ml, 0,77 mmol), peneiras moleculares em pó 3A, MeOH (3 ml) e  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}_3$  (65 mg, 0,31 mmol) e agitado
- 10 em TR sob  $\text{N}_2$  durante 2 h. A mistura foi depois filtrada e o filtrado evaporado *in vacuo*. Este foi depois dividido entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 ml) e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml). Os orgânicos foram depois passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para fornecer o produto protegido
- 15 bruto. Este foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (10 g) eluindo com 20 % EtOAc/Hexano-70 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como óleo incolor, 47 mg, 41%.
- LC/MS: TR = 2,25 Min;  $m/z = 528$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.
- 20 Etapa 2  
4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etilsulfanil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-(2-morfolin-4-il-etilsulfanil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi desprotegida com fluoreto de tetrabutilamônio usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5. A purificação foi por cromatografia instantânea em sílica-gel (10 g) eluindo com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 19 mg, 54%.

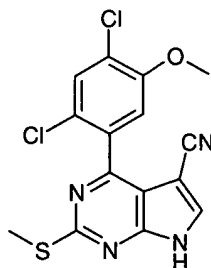
LC/MS: TR = 1,68 Min;  $m/z$  = 398  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2,22 (s, 3H); 2,43 (brm, 4H); 2,65 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 3,30 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 3,55 (m, 4H); 7,18 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H,  $J = 10,1$  e 2,5 Hz); 7,44 (dd, 1H,  $J = 8,7$  e 6,0 Hz); 8,44 (s, 1H); 13,17 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 22

15 4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



#### Etapa 1

1-Benzilóxi-2,4-dicloro-5-nitro-benzeno



Carbonato de potássio (12g, 87 mmols) foi adicionado à uma solução de 2,4-dicloro- 5-nitrofenol (Lancaster Synthesis, Morecambe, Lancashire, UK) (15,6 g, 75 mmols) em acetona. Brometo de benzila (9 ml, 76 mmols) foi adicionado e a suspensão aquecida em 75 °C (temperatura do

5 banho de óleo) durante ~3 h. A suspensão resultante foi deixada esfriar e água (500 ml) foi adicionada, a mistura foi extraída com diclorometano (2 x 200 ml). Os extratos combinados foram lavados com hidróxido de sódio aquoso (150 ml, 2M), água (2 x 200 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 ml). A solução foi secada por sulfato de sódio anídrico e con-

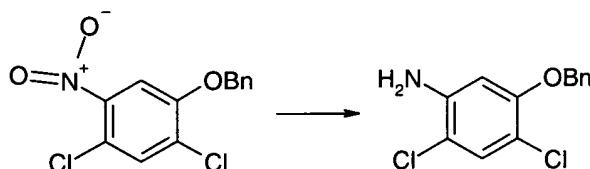
10 centrada em um sólido amarelo claro (21,5 g, 96 %)

$R_f$  0,73  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{SiO}_2$ )

Tempo de retenção LC 2,915 min  $[\text{M} + \text{H}]^+$  nenhuma ionização (tempo de operação 3,75 min)

## Etapa 2

15 5-Benzilóxi-2,4-dicloro-fenilamina



Pó de ferro (21 g, 376 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 1-Benzilóxi-2,4-dicloro-5-nitro-benzene (21,5 g, 72 mmols) em ácido acético (300 ml) / água (150 ml) e a mistura foi aquecida em 85 °C (temperatura do banho de óleo) durante ~90 min. A suspensão resultante foi filtrada. O

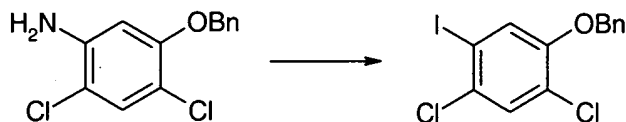
20 filtrado foi deixado esfriar, água (750 ml) foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano (3 x 150 ml). Os extratos combinados foram lavados com hidróxido de sódio aquoso (300 ml, 2M), água (2 x 500 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 ml). A solução foi secada por sulfato de sódio anídrico filtrada e os solventes do filtrado removidos *in vacuo* para

25 proporcionar o produto como um sólido marrom claro (18,6 g, 96 %)  $R_f$  0,57  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{SiO}_2$ ).

tempo de retenção LC 2,792min  $[\text{M} + \text{H}]^+$  270 /268 (tempo de operação 3,75 min)

Etapa 3

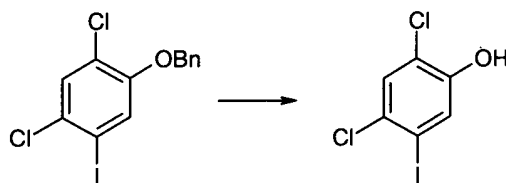
## 1-Benzilóxi-2,4-dicloro-5-iodo-benzeno



Ácido clorídrico (60 ml, 6M) foi adicionado a uma solução de 5-Benzilóxi-2,4-dicloro-fenilamina (16,2g, 60 mmols) em ácido acético (240 ml) e a suspensão resultante esfriada (gelo/água/sal). Nitrito de sódio aquoso (4,8 g, 69,5 mmols em 40 ml) foi adicionado lentamente (mantendo a temperatura  $< 5^{\circ}\text{C}$ ). Na adição completa a solução resultante foi agitada durante ~30 min. A solução resultante foi despejada em uma solução de iodeto de potássio (20 g, 120 mmols) e iodo (4 g, 16 mmols) em água (200 ml), e a mistura agitada durante ~90 min. Água (800 ml) foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano (3 x 250 ml). Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de tiosulfato de sódio (2 x 150 ml, 10 %), hidróxido de sódio aquoso (250 ml, 2M), água (2 x 250 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 ml). A solução foi secada por sulfato de sódio anídrico e concentrada em um óleo marrom claro, solidificado em repouso. (20,6 g, 90 %).  $R_f$  0,82  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{SiO}_2$ ) tempo de retenção LC 3,084 min  $[\text{M} + \text{H}]^+$  Nenhuma ionização (tempo de operação 3,75 min)

Etapa 4

## 20 2,4-Dicloro-5-iodo-fenol



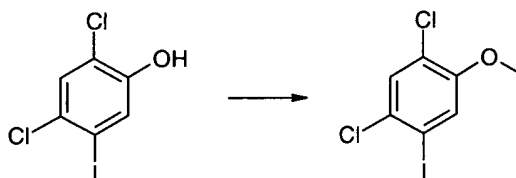
À uma solução de 1-Benzilóxi-2,4-dicloro-5-iodo-benzeno (3,0 g, 7,92 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$   $\text{BCl}_3$  (23,8 ml, 23,8 mmols, 1M solução em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foi adicionado por gotejamento. Após a adição estar completa a reação foi deixada aquecer para a TR. A mistura foi depois dividida entre solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml). Os orgânicos

combinados foram passados através da uma "frit" hidrofóbica e evaporados *in vacuo* para fornecer um óleo bruto. Este foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (70 g) eluindo com Hexano-10 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo, 1,83 g, 80 %.

LC/MS: TR = 2,48 Min; m/z = 289, 287 [M-H]<sup>-</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 5

#### 2,5-Dicloro-2-iodo-metóxi-benzeno

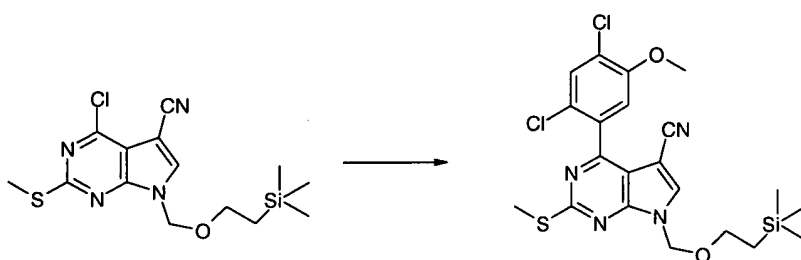


À uma solução de 2,4-Dicloro-5-iodo-fenol (0,5 g, 1,73 mmols) em DMF (10 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (480 mg, 3,46 mmols) e Mel (0,12 ml, 1,90 mmol) foram adicionados sequencialmente e a mistura resultante agitada sob N<sub>2</sub> em TR durante a noite. Adicionados outros equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (480 mg, 3,46 mmols), Mel (0,12 ml, 1,90 mmol) e DMF (4 ml) e agitados em TR durante a noite. Dividida a mistura de reação entre sol. de NH<sub>3</sub> (aq) (30 ml) e EtOAc (2 x 30 ml). Secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), os orgânicos combinados e evaporados *in vacuo* para fornecer o produto bruto. Este foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (50 g) eluindo com Hexano para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo, 1,83 g, 80 %.

LC/MS: TR = 2,76 min; m/z = no mass. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 6

#### 4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

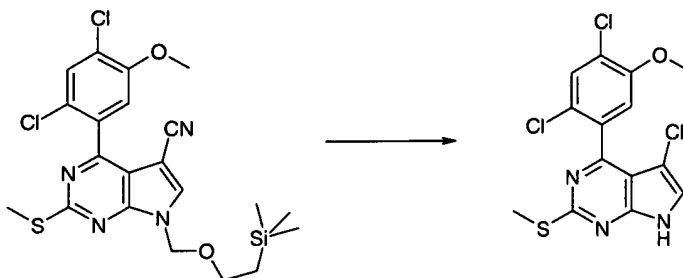


À uma solução de 2,5-Dicloro-2-iodo-metóxi-benzeno em THF a -78 °C sob N<sub>2</sub>, triisopropil borato (0,64 ml, 2,75 mmols) foi adicionado seguido por <sup>n</sup>BuLi (0,72 ml, 1,79 mmol, 2,5 M em Hexanos) por gotejamento. A reação foi deixada aquecer para a TR e foi depois evaporada *in vacuo* e dividida entre EtOAc (2 x 50 ml) e sol. dil. de HCl (50 ml). Os orgânicos combinados foram secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados *in vacuo* para fornecer o ácido borônico bruto como um sólido branco (320 mg). Este foi combinado com 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (390 mg, 1,1 mmol), 1M sol. De NaHCO<sub>3</sub> (4,1 ml, 4,1 mmols), PdCl<sub>2</sub>(PF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (48 mg, 0,07 mmol) e DMF (12 ml). A mistura foi submetida a retirada de gás por borbulhamento de N<sub>2</sub> através dela durante 5 min. e foi subsequente aquecida a 80 °C durante 3 h sob N<sub>2</sub>. A reação foi deixada esfriar antes de ser dividida entre EtOAc (3 x 50 ml) e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Os orgânicos combinados foram secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados *in vacuo* para fornecer um óleo bruto. Este foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (70 g) eluindo com Hexano-20 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo, 260 mg, 48 %.

LC/MS: TR = 2,96 Min; m/z = 495, 497 [M-H]<sup>-</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 7

4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5.

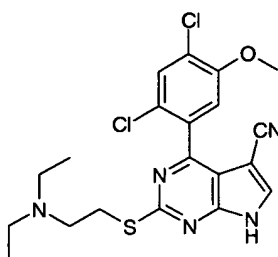
LC/MS: TR = 2,52 min; m/z = 365, 367 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2,59 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 7,39 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 13,23.

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

5 Exemplo 23

4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-etilsulfanil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados nos exemplos 12, 19 e 22, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4. Desta maneira, 4-(2,4-dicloro-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 22 etapa 6) foi oxidada com mcpba e a sulfona resultante removida com 2-dietilaminoetanotiol. A remoção do grupo de proteção SEM com TBAF proporciona o composto do título como um sólido.

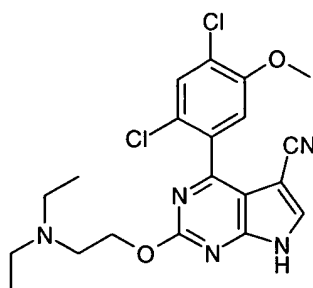
15 LC/MS: TR = 1,84 Min;  $m/z$  = 450, 452  $[M + H]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  0,98 (t, 6H,  $J$  = 7,0 Hz); 2,61 - 2,76 (m, 4H); 2,86 - 2,95 (m, 2H); 3,26 - 3,35 (m, 2H), 3,90 (s, 3H); 7,41 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 12,2-12,9 (brs, 1H).

20 Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

Exemplo 24

4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-etóxi)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 12 e 22, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4. Desta maneira, 4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 22

5 etapa 6) foi oxidada com mcpba e a sulfona resultante removida com 2-dietilaminoetanol. A remoção do grupo de proteção SEM com TBAF proporciona o composto do título como um sólido.

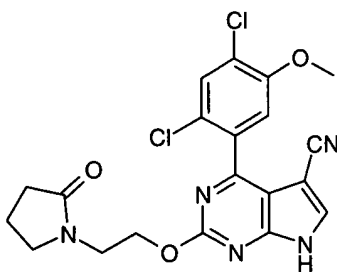
LC/MS: TR = 1,75 Min; m/z = 434, 436 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

10 <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,97 (t, 6H, J = 7,0 Hz); 2,57 (q, 4H, J = 7,0 Hz); 2,82 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 3,90 (s, 3H); 4,41 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,37 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,38 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### 15 Exemplo 25

4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etóxi]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 22, exemplo 12, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4. Desta maneira, 4-(2,4-Dicloro-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 22

20



etapa 6) foi oxidada com mcpba e a sulfona resultante removida com 1-(2-hidróxi-etil-pirrolidin-2-ona. A remoção do grupo de proteção SEM com TBAF proporciona o composto do título como um sólido.

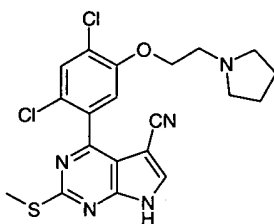
LC/MS: TR = 2,14 Min; m/z = 446, 448 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total  
5 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,89 (m, 2H); 2,20 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,46 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 3,61 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 3,90 (s, 3H); 4,47 (t, 2H, J = 5,5 Hz); 7,39 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,42 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 13,13 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em  
10 fluorescência descrito abaixo.

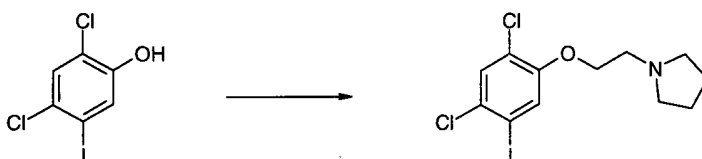
#### Exemplo 26

4-[2,4-Dicloro-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



#### Etapa 1

15 1-[2-(2,4-Dicloro-5-iodo-fenóxi)-etil]-pirrolidina

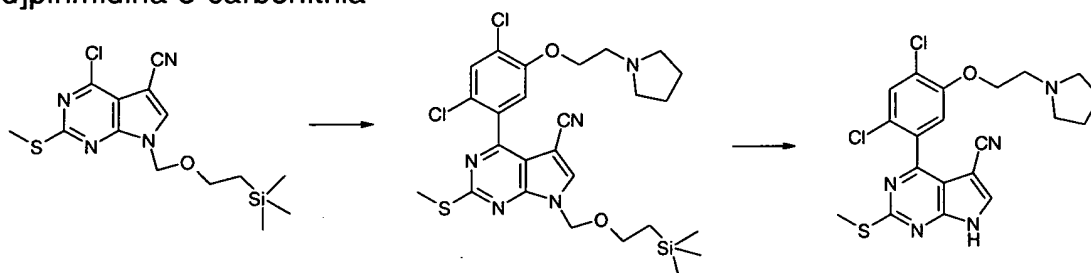


2,4-Dicloro-5-iodo-fenol (exemplo 22, etapa 4) (1 g, 3,46 mmols),  
bromidreto de 1-(2-bromoetil) pirrolodina (3,81 mmols), CsCO<sub>3</sub> (2,8 g, 8,65  
mmols) e DMF (15 ml) foram combinados sob N<sub>2</sub> e aquecidos em 110 °C  
durante 3 h. A mistura de reação foi depois dividida entre EtOAc (2 x 40 ml)  
20 e sol. De NH<sub>3</sub> (40 ml). Os orgânicos combinados foram secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e  
evaporados *in vacuo* para fornecer um óleo bruto. Este foi purificado por  
cromatografia instantânea em sílica-gel (25 g) eluindo com Hexano-45 %  
EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um  
sólido amarelo, 1,08 g, 80 %.

LC/MS: TR = 1,81 Min; m/z = 386, 388 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

## Etapa 2

4-[2,4-Dicloro-5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



À uma solução de 1-[2-(2,4-Dicloro-5-iodo-fenóxi)-etil]-pirrolidina (200 mg, 0,518 mmol) em THF a -78 °C sob N<sub>2</sub> triisopropil borato (0,24 ml, 1,04 mmol) foi adicionado seguido por <sup>n</sup>BuLi (0,27 ml, 0,67 mmol, 2,5 M em Hexanos) por gotejamento. A reação foi deixada aquecer para a TR e foi depois evaporada *in vacuo* para fornecer o ácido borônico bruto. Este foi combinado com 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (92 mg, 0,26 mmol), 1M solução de NaHCO<sub>3</sub> (0,8 ml, 0,78 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9 mg, 0,01 mmol) e DMF (6 ml). A mistura foi submetida a retirada de gás por borbulhamento de N<sub>2</sub> através dela durante 5 min. e foi subsequêntemente aquecida em 80 °C durante 2 h sob N<sub>2</sub>. A reação foi deixada esfriar antes de ser dividida entre EtOAc (2 x 60 ml) e solução aquosa de NH<sub>3</sub> (60 ml). Os orgânicos combinados foram secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados *in vacuo* para fornecer um óleo bruto. Este foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (50 g) eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente) para proporcionar o produto protegido como um óleo amarelo, 160 mg. Este produto foi desprotegido usando o método delineado no exemplo 1 etapa 5 para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo, 49 mg, 42 %.

LC/MS: TR = 1,83 min; m/z = 448, 450 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

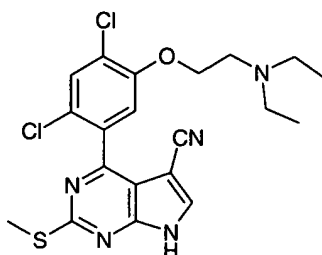
<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,68 (m, 4H); 2,58 (s, 3H); 2,61 (m, 4H); 2,89 (t, 2H, J

= 5,8 Hz); 4,22 (t, 2H, J = 5,7 Hz); 7,42 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 13,00 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### 5 Exemplo 27

4-[2,4-Dicloro-5-(2-dietilamino-etóxi)-fenil]-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 26, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4.

- 10 Desta maneira, [2-(2,4-dicloro-5-iodo-fenóxi)-etil]-dietilamina (preparada como por exemplo 26 etapa 1) foi convertida no ácido borônico 5-substituído e reagida com 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila. A remoção do grupo de proteção SEM proporcionou o composto do título como um sólido.

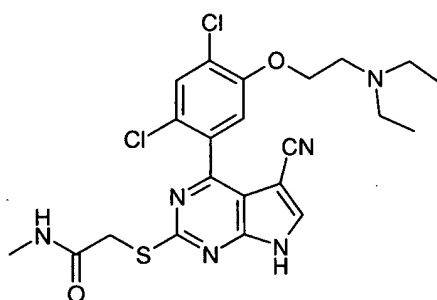
- 15 LC/MS: TR = 1,86 min; m/z = 450, 452 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,99 (t, 6H, J = 7,1 Hz); 2,59 (s, 3H); 2,62 (q, 4H, J = 7,0 Hz); 2,90 (t, 2H, J = 5,1 Hz); 4,18 (t, 2H, J = 5,1 Hz); 7,42 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 12,8 (brs, 1H).

- 20 Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 28

2-{5-Ciano-4-[2,4-dicloro-5-(2-dietilamino-etóxi)-fenil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil}-N-metil-acetamida



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados nos exemplos 12, 26, e 19, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4.

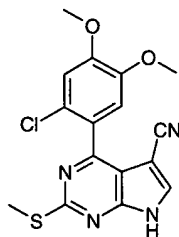
LC/MS: TR = 1,70 Min; m/z = 507, 509 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 5 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,50 (t, 6H, J = 7,2 Hz); 1,92 (s, 3H); 2,38 (q, 4H, J = 7,2 Hz); 2,68 (t, 2H, J = 5,1 Hz); 3,14 (s, 2H); 3,62 (t, 2H, J = 5,1 Hz); 6,51 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,72 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo. 10

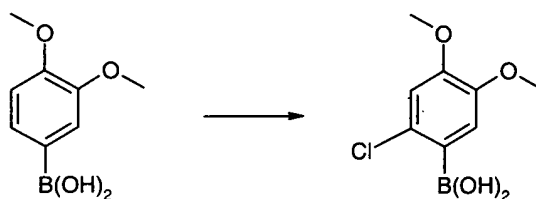
#### Exemplo 29

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



#### Etapa 1

15 Ácido 2-cloro-4,5-dimetoxifenil borônico

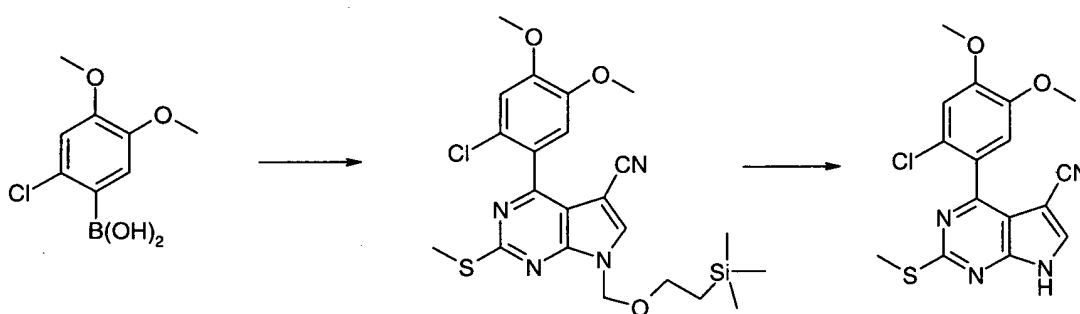


À uma suspensão de ácido 3,4-dimetoxiborônico (364 mg) em acetonitrila (4 ml) foram adicionados TFA (50 uL) e NCS (294 mg). A mistura

de reação foi agitada durante 6 h em TR, diluída com AcOEt e lavada com salmoura. A fase orgânica foi secada por sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material cristalino bruto foi triturado com AcOEt/Hexano para proporcionar ácido 2-cloro-4,5-dimetóxi-borônico (183 mg, 42 %).

### Etapa 2

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 2 e o caminho delineado no esquema 2. Desta maneira, 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagido com ácido 2-cloro-4,5-dimetoxifenil borônico sob as condições de condições de reação de acoplamento cruzado Suzuki. O grupo de proteção SEM do produto resultante foi removido com TBAF para proporcionar um sólido.

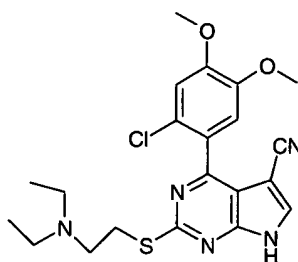
LC/MS: TR = 2,24 Min; m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,58 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,86 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,19 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 13,20 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

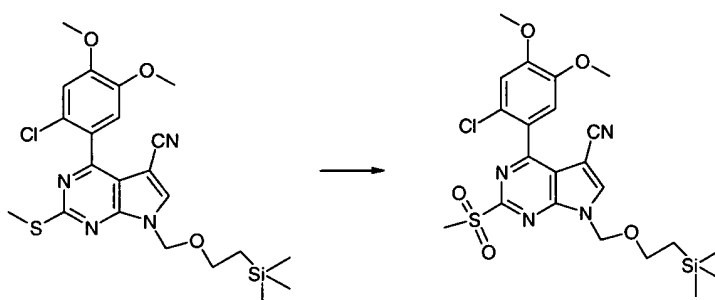
### Exemplo 30

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-etilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



### Etapa 1

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

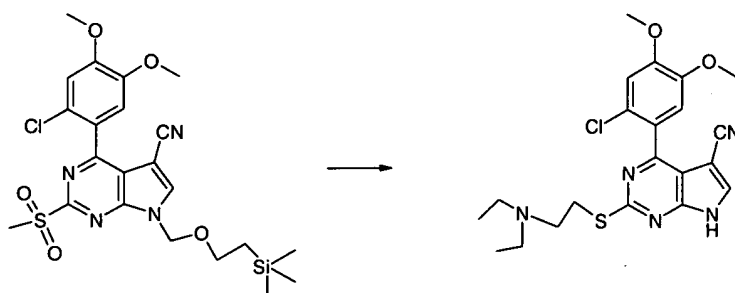


O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 12. Desta maneira, 4-(2-cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 29) foi oxidada com mcpba para proporcionar o composto do título como um sólido marrom claro.

LC/MS: TR = 2,588 min; m/z = 523, 525 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 2

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-etilsulfanil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado por meio dos métodos do exemplo 19 etapa 1. Desta maneira, 4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-

metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagida com 2-dietilaminoetanotiol. O produto bruto desta reação foi desprotegido por meio do método do exemplo 1 etapa 5, para proporcionar o produto como um sólido incolor seguinte a purificação por cromatografia instantânea (Sílica-gel; eluindo com mistura de acetato de etila / hexano).

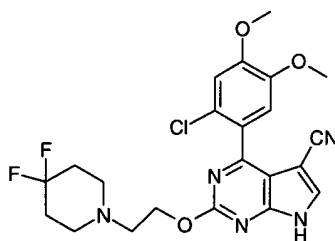
LC/MS: TR = 1,68 Min; m/z = 446 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,97 (t, 6H, J = 7,1 Hz); 2,57-2,68 (m, 4H); 2,82-2,90 (brn, 2H,); 3,25-3,35 (brn, 4H), 3,80 (s, 3H); 3,86 (s, 3H) 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H); 8,44 (s, 1H);

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

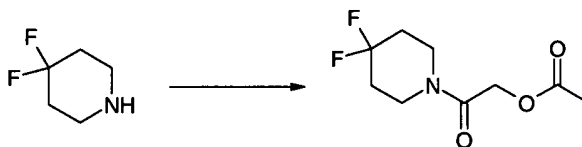
#### Exemplo 31

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-[2-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-etóxi]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



#### Etapas 1

Éster de ácido acético-2-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico



Cloridreto de 4,4-difluoropiperidina (600 mg, 3,8 mmol) foi agitado em DCM (10 ml) com Et<sub>3</sub>N (11,4 mmols, 1,151 g, 1,59 ml) e esta mistura foi esfriado para 0 °C. Cloreto de acetóxi acetila (5,7 mmols, 778 mg, 0,612 ml) em DCM (5 ml) foi adicionado por gotejamento e a mistura de reação foi agitada durante a noite em TR. A mistura de reação foi lavada sequencialmente com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (x2) e salmoura (x2). A camada

orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e o solvente do filtrado foi removido *in vacuo*. O resíduo foi esfriado e triturado com hexano para produzir o composto do título como um óleo incolor, (773 mg (92 %).

### Etapa 2

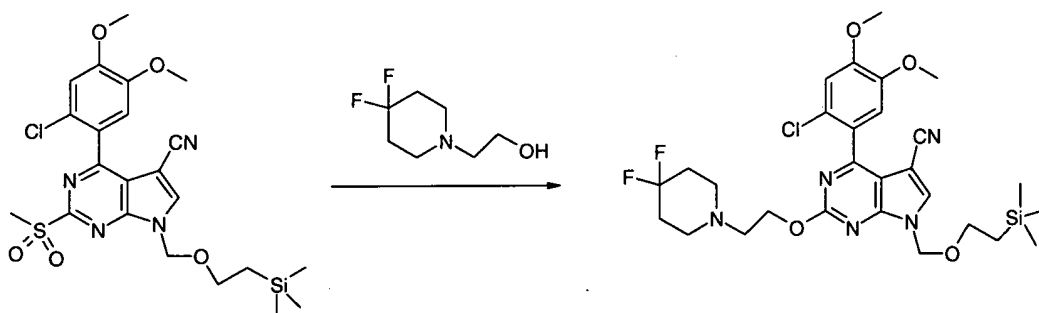
#### 5 2-(4,4-difluór-piperidinil-1-il)etanol



LiAlH<sub>4</sub> (15 mmols, 15ml de um 1M solução em THF) foi agitado em THF (20 ml) na TR. Éster de ácido acético-2-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico (5 mmols, 1,1 g) em THF (15 ml) foi adicionado por gotejamento. Após a adição estar completa, a reação foi aquecida para 40 °C e mantida assim durante 4 h. A reação foi agitada durante a noite em TR, e depois esfriada para 0 °C. A mistura de reação foi extinta mediante a adição cuidadosa de H<sub>2</sub>O (2 ml), 1M sol. aquosa de NaOH (1 ml) e H<sub>2</sub>O (1 ml). A mistura foi agitada durante 30 min. e depois filtrada através de celita, o bolo do filtro sendo lavado através de EtOAc várias vezes. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir o composto do título, 800 mg (95 %).

### Etapa 3

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-[2-(4,4-difluór-piperidin-1-il)-etóxi]-7-(2-trimetilsilil-anil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi sintetizado por meio dos métodos usados no exemplo 12 etapa 2 usando 4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilil-anil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 30, etapa 1) e 2-(4,4-difluór-piperidinil-1-il)etanol. Este



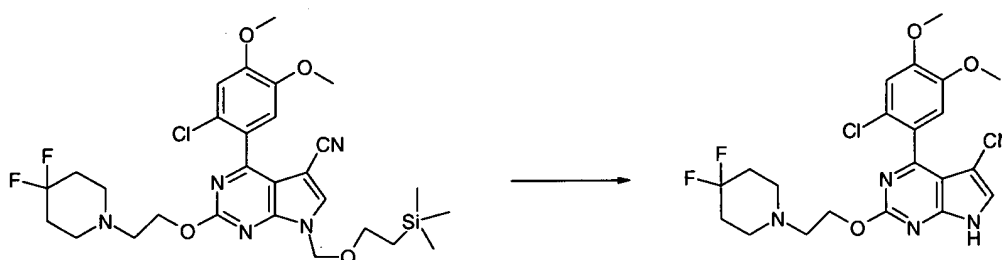
proporciona um produto bruto que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com 1:1 acetato de etila : hexano para proporcionar o produto como um sólido esbranquiçado (90 % de rendimento).

LC/MS: TR = 2,33 min; m/z = 608,610 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total

5 3,75 min.

#### Etapa 4

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-[2-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-etóxi]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi produzido por meio do método do exemplo 1 etapa 5. Desta maneira, 4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-[2-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-etóxi]-7-(2-trimetilsilil)etil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagida com TBAF e etileno diamina em THF para proporcionar um produto bruto que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel, eluindo com gradiente de 1 a 5 % de metanol em diclorometano para proporcionar o produto como sólido esbranquiçado. (39 % de rendimento).

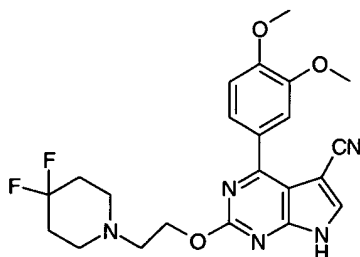
LC/MS: TR = 1,646 min; m/z = 478, 480 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,87 - 2,00 (m, 4H); 2,59 - 2,68 (m, 4H); 2,83 (brt, 2H, J = 5,3 Hz); 3,74 (s, 3H); 3,86 (s, 3H), 4,46 (brt, 2H, J = 5,3 Hz); 7,13 (s, 1H), 7,19 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 13,02 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 32

4-(4,5-Dimetóxi-fenil)-2-[2-(4,4-diflúor-piperidin-1-il)-etóxi]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Este composto foi produzido por meio dos caminhos delineados no esquema 2 e esquema 4, utilizando os métodos dos exemplos 2, 12 e 31, usando ácidos borônicos apropriados durante o acoplamento e álcoois durante a remoção de sulfona. O produto final foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com gradiente de 0 a 5 % Metanol em diclorometano para proporcionar o produto como sólido esbranquiçado.

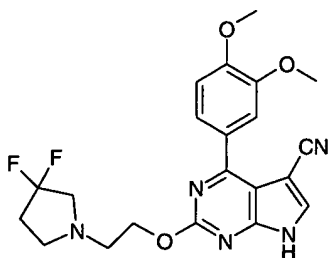
LC/MS: TR = 1,583 min; m/z = 444 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,88 - 2,00 (m, 4H); 2,59 - 2,65 (m, 4H); 2,82 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,89 (s, 3H), 4,48 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,46-7,51 (m, 2H); 8,42 (s, 1H); 12,99 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

### Exemplo 33

2-[2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-(3,4-dimetóxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Este composto foi produzido por meio dos caminhos delineados no esquema 2 e esquema 4, utilizando os métodos dos exemplos 2, 12 e 31, usando ácidos borônicos apropriados durante o acoplamento e álcoois durante a remoção de sulfona. O produto final foi purificado por HPLC Prep (pH 4) para proporcionar um sólido incolor.

LC/MS: TR = 1,736 min; m/z = 430 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75

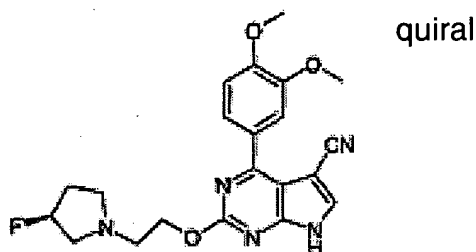
min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2,17 - 2,28 (m, 2H); 2,80 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz); 2,88 (t, 3H,  $J = 5,6$  Hz); 3,00 (t, 2H,  $J = 13,5$  Hz); 3,85 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,47 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz); 7,14 (s, 1H); 7,46-7,51 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 13,00 (brs 1H).

- 5 Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 34

4-(3,4-Dimetóxi-fenil)-2-[2-(3(S)-flúor-pirrolidin-1-il)-etóxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



- 10 Este composto foi produzido por meio dos caminhos delineados no esquema 2 e esquema 4, utilizando os métodos dos exemplos 2, 12 e 31, usando ácidos borônicos apropriados durante o acoplamento e álcoois durante a remoção de sulfona. O produto final foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com gradiente de 0 a 5 % Metanol em di-
- 15 clorometano para proporcionar o produto como sólido branco.

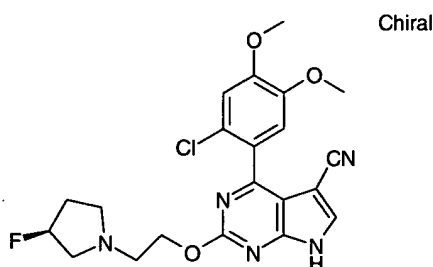
LC/MS: TR = 1,474 min;  $m/z = 412$   $[M + H]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

- $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  1,78 - 1,94 (m, 1H), 2,02 - 2,21 (m, 1H), 2,35 - 2,47 (m, 1H); 2,63 - 2,75 (m, 1H), 2,80 - 2,95 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H),
- 20 4,47 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz); 5,49 (dm, 1H); 7,14 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz); 7,49 (m, 2H), 8,42 (s, 1H); 13,01 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 35

- 25 4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-[2-(3(S)-flúor-piperidin-1-il)-etóxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Este composto foi produzido por meio dos caminhos delineados no esquema 2 e esquema 4, utilizando os métodos dos exemplos 2, 12 e 31, usando ácidos borônicos apropriados durante o acoplamento e álcoois durante a remoção de sulfona. O produto final foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com gradiente de 3 a 5 % Metanol em di-

5

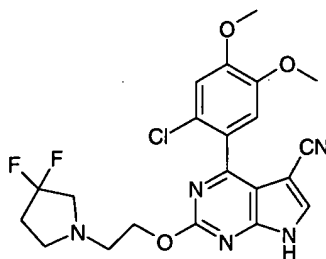
clorometano para proporcionar o produto como sólido branco.  
LC/MS: TR = 1,502 min; m/z = 446 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,76 - 1,93 (m, 1H), 2,04 - 2,19 (m, 1H), 2,40 (m, 1H),  
10 2,62 - 2,77 (m, 1H), 2,80 - 2,88 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,46 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 5,20 (dm, 1H); 7,13 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,35 (s, 1H); 13,00 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### 15 Exemplo 36

2-[2-(3,3-difluor-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-(2-Cloro-3,4-dimetóxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Este composto foi produzido por meio dos caminhos delineados no esquema 2 e esquema 4, utilizando os métodos dos exemplos 2, 12 e 31, usando ácidos borônicos apropriados durante o acoplamento e álcoois durante a remoção de sulfona. O produto final foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo com gradiente de 0 a 3 % metanol em di-

20

clorometano para proporcionar o produto como sólido branco.

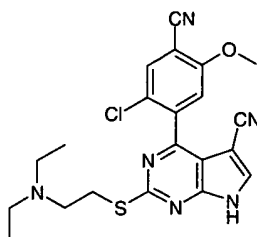
LC/MS: TR = 1,816 min; m/z = 464 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,17 - 2,28 (m, 2H); 2,80 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 2,88 (t, 3H, J = 5,6 Hz); 2,99 (t, 2H, J = 13,4 Hz); 3,74 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,40 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 7,14 (s, 1H); 7,18 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 13,00 (brs 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

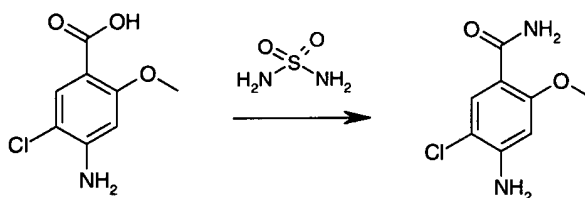
### Exemplo 37

10 4-(2-Cloro-4-ciano-5-metóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-etilsulfanil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



### Etapa 1

4-Amino-5-cloro-2-metoxibenzamida

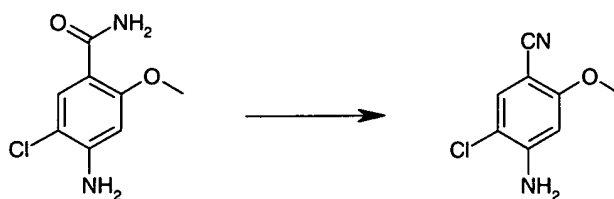


15 Ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico (comercialmente disponível) (600 mg, 2,98 mmols) foi adicionado a sulfamida (715 mg; 7,44 mmols, 2,5 equiv) e a mistura foi depois dissolvida em piridina (2,9 ml) e aquecida sob atmosfera de nitrogênio durante 2,5 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e a piridina foi removida *in vacuo*. Os sólidos resultante foram lavados com 10 % MeOH em diclorometano.

20 Filtrados e secados para proporcionar um sólido cremoso 550 mg; 92 %.

### Etapa 2

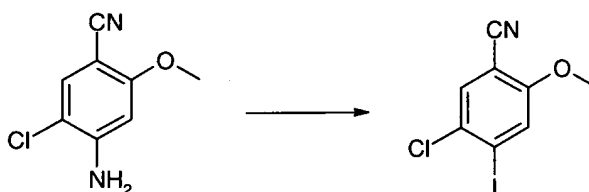
4-Amino-5-cloro-2-metoxibenzonitrila



- 5 4-Amino-5-cloro-2-metoxibenzamida foi adicionada em acetoni-  
trila) e  $\text{POCl}_3$  (excesso) foi adicionado na suspensão resultante e esta mistu-  
ra aquecida para  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas (a mistura de reação ficou homogê-  
nea após 1,5 hora). A mistura de reação foi deixada esfriar para a tempera-  
tura ambiente, depois despejada em água gelada. Após agitação durante 2  
horas um sólido amarelo foi extraído por filtração, este foi secado durante a  
noite em  $50^\circ\text{C}$ .

### Etapa 3

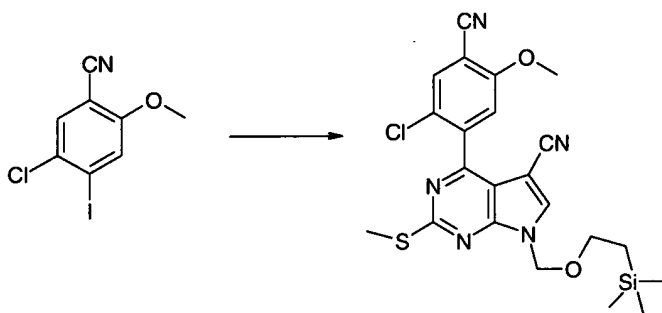
4-Iodo-5-cloro-2-metoxibenzonitrila



- 10 O composto do título foi produzido por meio do método do e-  
xemplo 22 etapa 3 (diazotização e extinção com solução aquosa de iodo /  
iodeto de sódio).

### Etapa 4

- 15 4-(2-Cloro-4-ciano-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-  
etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



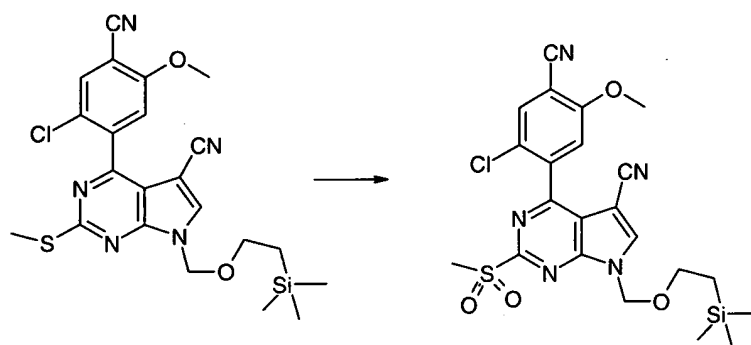
O composto do título foi preparado por meio do método do e-  
xemplo 26 etapa 1 (formação de ácido borônico e subsequente acoplamento

cruzado).

LC/MS: TR = 2,884 min; m/z = 486, 488 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 5

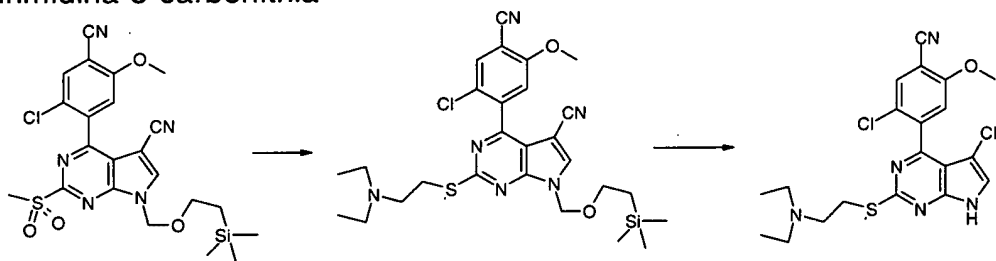
- 5 4-(2-Cloro-4-ciano-5-metóxi-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado por meio do método do exemplo 22 etapa 1 (oxidação com mcpba).

#### Etapa 6

- 10 4-(2-Cloro-4-ciano-5-metóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-etilsulfanil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi preparado usando o caminho delineado no esquema 4, e os métodos do exemplo 19 (remoção de sulfona) e exemplo 1 etapa 5 (desproteção).

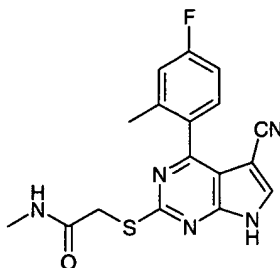
LC/MS: TR = 1,75 min; m/z = 457 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1,02 (t, 6H, J = 7,1 Hz); 2,72-2,81 (brm, 4H); 2,94-3,03 (brm, 4H); 3,26-3,37 (brm, 4H); 3,96 (s, 3H); 7,56 (s, 1H); 8,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

**Exemplo 38**

2-[5-Ciano-4-(4-flúor-2-metil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil]-N-metil-acetamida



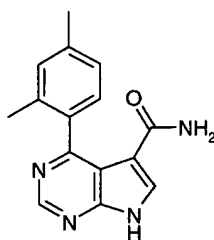
O composto do título foi preparado usando os métodos delineados no exemplo 12, exemplo 19, e o caminho delineado no esquema 2 e esquema 4.

LC/MS: TR = 2,01 min; m/z = 356 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

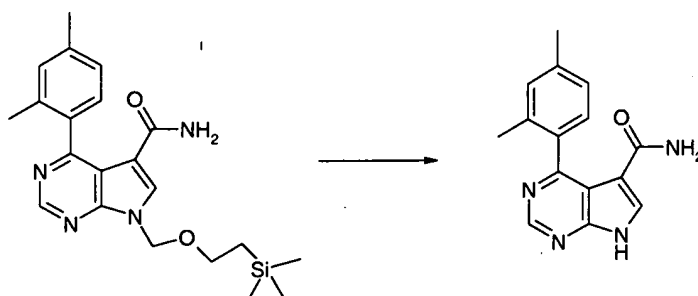
Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

**Exemplo 39**

Amida de ácido 4-(2,4-Dimetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

**Etapa 1**

Amida de ácido 4-(2,4-Dimetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico



Amida de ácido 4-(2,4-dimetil-fenil)-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (exemplo 9 etapa 8) foi desprotegido



usando o método do exemplo 1 etapa 5. Desta maneira, a reação com TBAF e etilenodiamina em THF proporcionou o produto bruto que foi purificado por HPLC preparativa (pH 4) para fornecer o composto do título como sólido incolor.

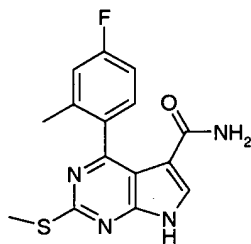
- 5 LC/MS: TR = 1,987 min;  $m/z$  = 267  $[M + H]^+$ . Tempo de operação total 7,5 min.

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  1,91 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 6,81 (brs, 1H); 7,05 (d, 1H,  $J$  = 7,7 Hz); 7,07 (s, 1H); 7,12 (d, 1H,  $J$  = 7,7 Hz); 7,97 (s, 1H); 8,83 (s, 1H).

- Este composto tinha atividade 'C' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.
- 10

#### Exemplo 40

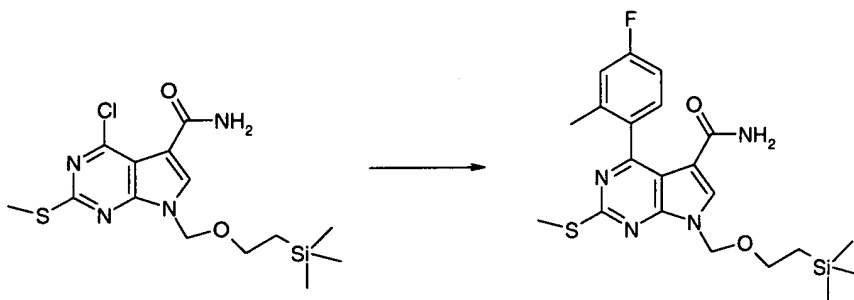
Amida de ácido 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico



- O composto do título foi sintetizado pelos caminhos delineados no esquema 2, utilizando os métodos do exemplo 2 e exemplo 39.
- 15

#### Etapa 1

Amida de ácido 4-[(2-metil-4-flúor-fenil]-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilaniletóximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico



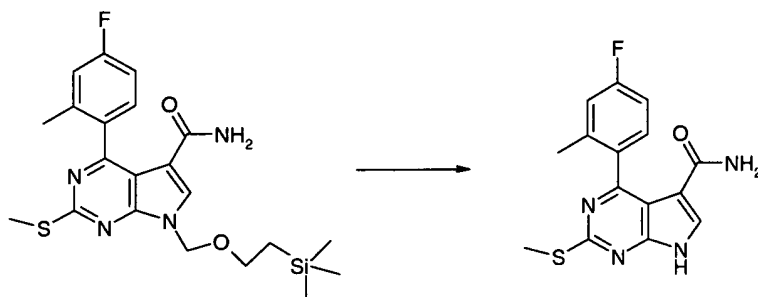
- Amida de ácido 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilaniletóximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (exemplo 2, etapa 3) foi acoplada por cruzamento com ácido 4-flúor-2-metilfenil borônico, por meio
- 20

do método do exemplo 2 etapa 5. Isto proporcionou o produto bruto que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel, eluindo com 20 a 65 % acetato de etila em hexano (gradiente); proporcionando composto do título como óleo incolor (90 % de rendimento).

- 5 LC/MS: TR = 2,676 min; m/z = 447 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 2

Amida de ácido 4-(4-flúor-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico



- 10 O composto do título foi preparado usando os métodos do exemplo 1 etapa 5. Desta maneira, a reação com TBAF e etilenodiamina em THF proporcionou o produto bruto que foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel, eluindo com 0 a 4 % de metanol em diclorometano (gradiente) proporcionou o composto do título como um sólido incolor.

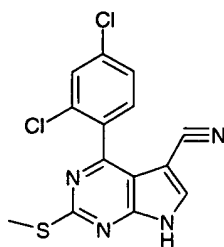
- 15 LC/MS: TR = 1,920 min; m/z = 317 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,56 (s, 3H); 6,68 (brs, 1H); 6,98 - 7,11 (m, 3H); 7,19-7,24 (m, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

- 20 Este composto tinha atividade 'C' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

### Exemplo 41

4-(Dicloro-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi produzido por meio do caminho delineado no esquema 2 e os métodos do exemplo 2. Desta maneira, 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagida com ácido 2,4 diclorofenil borônico e o produto resultante desprotegido com TBAF e etileno diamina em THF. O produto final foi purificado por HPLC Preparativa (pH 4) para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado.

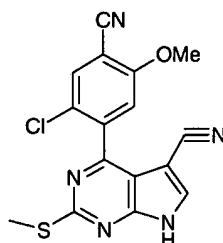
LC/MS: TR = 2,511 min; m/z = 335, 337 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,58 (s, 3H); 7,62 (m, 2H); 8,86 (m, 1H); 8,49 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 42

4-(2-Cloro-4-ciano-5-metóxi)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



4-(2-Cloro-4-ciano-5-metóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 37 etapa 4) foi desprotegida por meio do método do exemplo 1 etapa 5. A purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel eluindo 20-50 % acetato de etila em hexano para proporcionar o produto como um sólido.

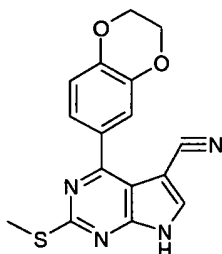
LC/MS: TR = 2,33 min; m/z = 356 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,59 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 7,54 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,51 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

Exemplo 43

4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



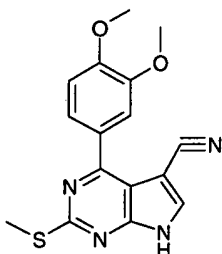
O composto do título foi produzido por meio do caminho delineado no esquema 2 e os métodos do exemplo 2. Desta maneira, 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagida com ácido 1,4-benzodioxano-6-borônico e o produto resultante desprotegido com TBAF e etilenodiamina em THF. O produto final foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel, eluindo 1:1 acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um sólido. LC/MS: TR = 2,26 min; m/z = 325 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,58 (s, 3H); 4,30 - 4,37 (m, 4H); 7,03 (dd, 1H, J = 7,1, 1,3 Hz); 7,39 (s, 1H); 7,40 (dd, 1H, J = 7,1, 2,4 Hz).

Este composto tinha atividade 'C' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

Exemplo 44

4-(Dimetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



O composto do título foi produzido por meio do caminho delineado no esquema 2 e os métodos do exemplo 2. Desta maneira, 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila foi reagida com ácido 3,4- dimetoxifenil borônico e o produto re-

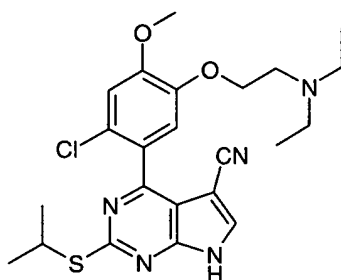
sultante desprotegido com TBAF e etilenodiamina em THF. O produto final foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel, eluindo 1:1 acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um sólido. LC/MS: TR = 2,17 min; m/z = 327 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,60 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,46-7,51 (m, 2H); 8,50 (s, 1H).

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

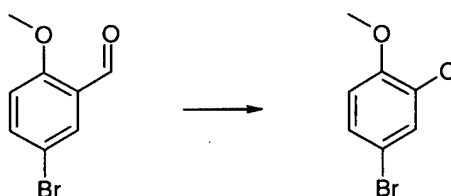
#### 10 Exemplo 45

4-[2-Cloro-5-(2-dietilamino-etóxi)-4-metóxi-fenil]-2-isopropilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



#### Etapa 1

5-Bromo-2-metóxi-fenol



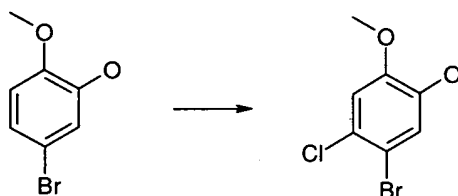
15 À uma solução de 5-Bromo-2-metóxi-benzaldeído (15 g, 69,8 mmols) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), mCPBA (19,0 g, 82,4 mmols) foi adicionado e a mistura resultante agitada em TR durante 48 h. Esta foi depois dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) e solução saturada NaHCO<sub>3</sub> (400 ml). A fase orgânica foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi depois dissolvido em  
20 um mínimo de EtOAc e passado através de um tampão de SiO<sub>2</sub> e lavagem através de mais EtOAc. O filtrado foi evaporado *in vacuo* e re-dissolvido em MeOH (50 ml). 1M solução de LiOH aq. (50 ml) foi adicionada e a mistura

agitada durante 10 min. 2M HCl (aq) foi depois adicionado cautelosamente para acidificar a mistura de reação para pH 6-7. Esta foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml) e os orgânicos combinados secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporados *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  eluindo com Hexano depois 10 % EtOAc/Hexano para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 10,21 g, 72 %.

LC/MS: TR = 2,11 Min; m/z = 201, 203 [M-H]. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 2

#### 10 5-Bromo-4-cloro-2-metóxi-fenol

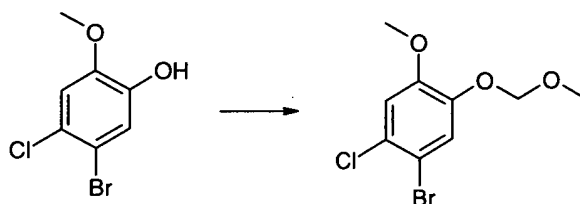


À uma solução de 5-Bromo-2-metóxi-fenol (10,08 g, 49,66 mmols) em MeCN (110 ml), TFA (1,15 ml, 14,9 mmols) e NCS (7,29 g, 54,63 mmols) foram adicionados sequencialmente e a mistura resultante agitada em TR durante 16 h. Esta foi depois dividida entre EtOAc (200 ml) e salmoura (400 ml). A fase orgânica foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  eluindo com Hexano depois 10 % EtOAc/Hexano para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 10,5 g, 89 %.

LC/MS: TR = 2,28 Min; m/z = 235, 237 [M-H]. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 3

#### 1-Bromo-2-cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-benzeno



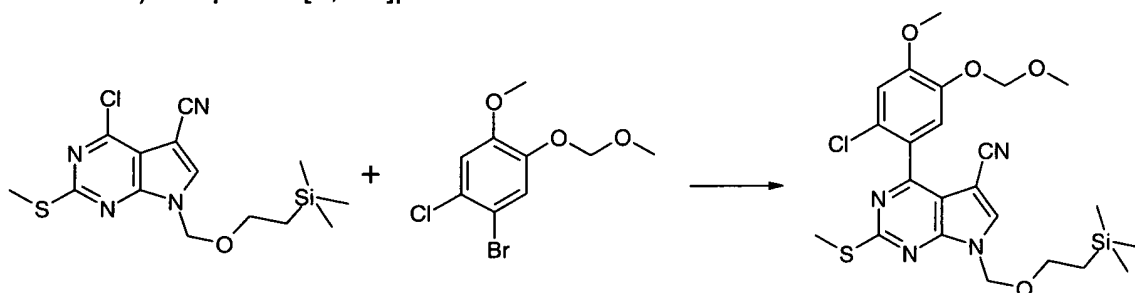
À uma solução de 5-Bromo-4-cloro-2-metóxi-fenol (1,0 g, 4,21 mmols) em dimetoximetano (28 ml) e  $\text{CHCl}_3$  (28 ml) a 0 °C sob  $\text{N}_2$   $\text{P}_2\text{O}_5$  (5,68

g, 40 mmols) foi adicionado de uma vez. Após 5 min. a reação foi deixada aquecer para a TR. A mistura de reação foi depois despejada em gelo e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporadas *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  eluindo com Hexano-10 % EtO-Ac/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 1,03 g, 87 %.

LC/MS: TR = 2,57 Min; no mass detected. Tempo de operação total 3,75 min.

#### 10 Etapa 4

4-(2-Cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

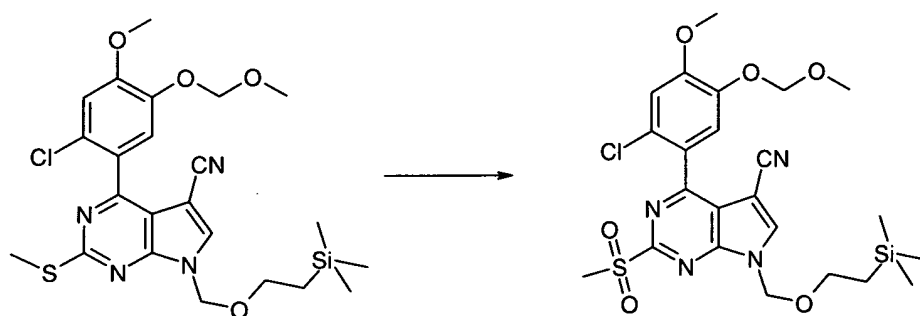


15 O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 2 e por meio dos métodos dos exemplos 2 e 22, usando 1-Bromo-2-cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-benzeno e 4-cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila na etapa apropriada (acoplamento cruzado).

20 LC/MS: TR = 2,84 Min;  $m/z$  = 521, 523  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 5

4-(2-Cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

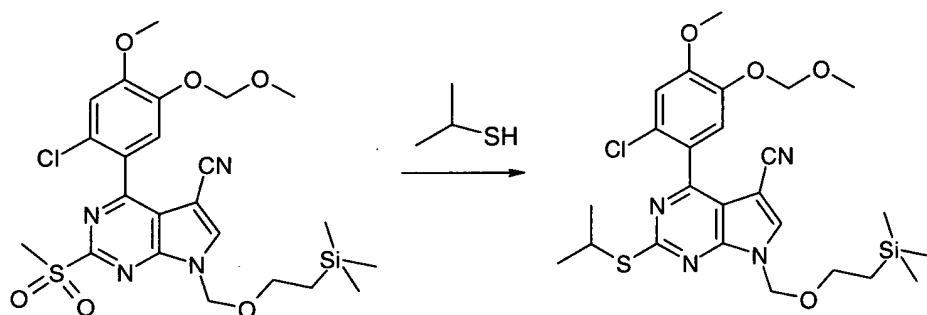


O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 4 e por meio dos métodos do exemplo 12 (etapa 1), usando 4-(2-Cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila.

- 5 LC/MS: TR = 2,62 Min; m/z = 553, 555 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 6

4-(2-Cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-2-isopropilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



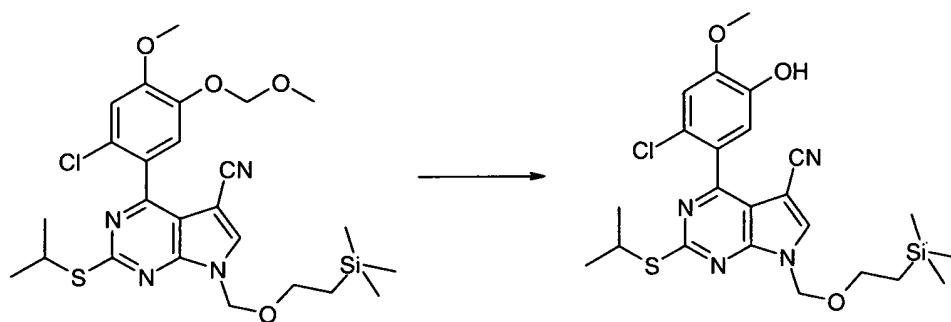
- 10 O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 4 e por meio dos métodos do exemplo 12 etapa 2, usando 4-(2-Cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila na etapa apropriada (remoção nucleofílica).

- 15 LC/MS: TR = 2,96 Min; m/z = 549, 551 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 7

4-(2-Cloro-5-hidróxi-4-metóxi-fenil)-2-isopropilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila

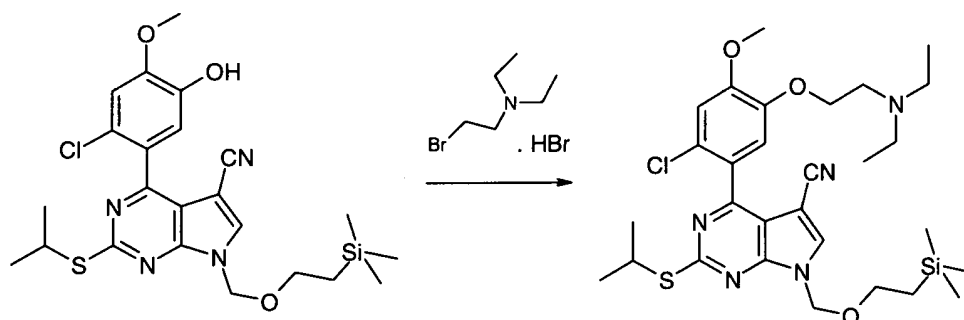




- 4-(2-Cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-2-isopropilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (94 mg, 0,17 mmol), p-toluenossulfonato de piridínio (9 mg, 0,034 mmol) e <sup>i</sup>PrOH foram combinados sob N<sub>2</sub> e aquecidos em 85 °C durante 5 h. A reação foi deixada esfriar e dividida entre EtOAc (20 ml) e salmoura (20 ml). A fase orgânica foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> eluindo com Hexano-30 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 85 mg, 99 %.
- 10 LC/MS: TR = 2,86 Min; m/z = 505, 507 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

#### Etapa 8

4-[2-Cloro-5-(2-dietilamino-etóxi)-4-metóxi-fenil]-2-isopropilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3d]pirimidina-5-carbonitrila

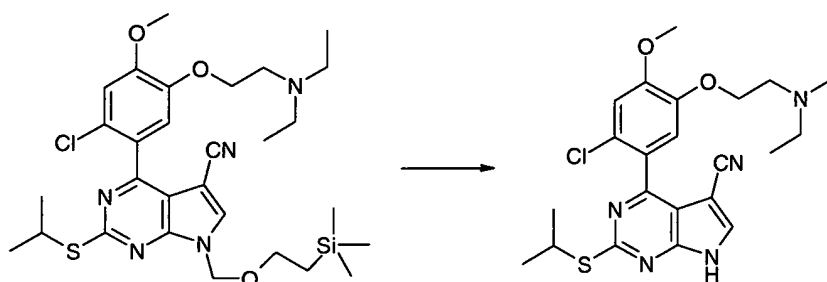


- 15 O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 5 e por meio dos métodos do exemplo 26 etapa 1, usando 4-(2-Cloro-5-hidróxi-4-metóxi-fenil)-2-isopropilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila e (2-bromo-etil)-dietilamina na etapa apropriada (alquilação).
- 20 LC/MS: TR = 2,37 Min; m/z = 604, 606 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total

3,75 min.

### Etapa 9

4-[2-Cloro-5-(2-dietilamino-etóxi)-4-metóxi-fenil]-2-isopropilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



5 O composto do título foi preparado pelos métodos do exemplo 1 etapa 5 usando 4-[2-Cloro-5-(2-dietilamino-etóxi)-4-metóxi-fenil]-2-isopropilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3d]pirimidina-5-carbonitrila e TBAF / etilenodiamina em THF.

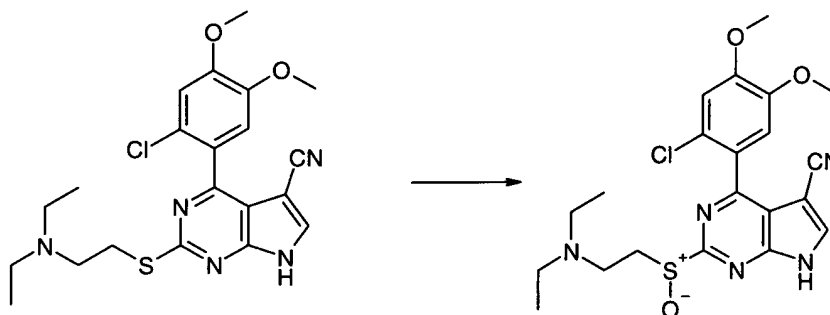
10 LC/MS: TR = 1,90 Min; m/z = 474, 476 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0,96 (t, 6H, J = 7,1 Hz); 1,41 (d, 6H, J = 6,8 Hz); 2,58 (q, 4H, J = 7,1 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 3,86 (s, 3H), 3,94 (sept, 1H, J = 6,8 Hz); 4,06 (t, 2H, J = 6,0 Hz); 7,18 (s, 1H), 7,19 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); NH não observado.

15 Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

### Exemplo 46

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-etanossulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



20

À uma solução de 4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-(2-dietilamino-

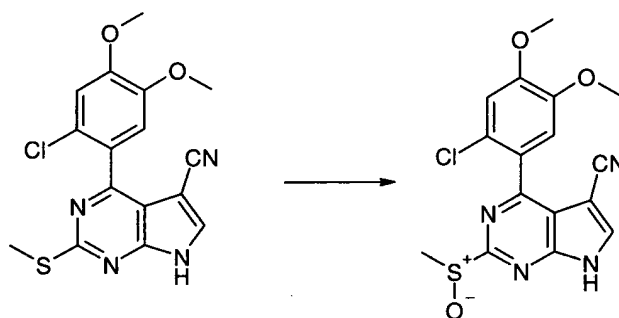
etilsulfanil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 30) (30 mg, 0,067 mmol) em MeCN a 0 °C, complexo MeCN:BF<sub>3</sub> (0,85 ml, 16 % BF<sub>3</sub> em MeCN)) foi adicionado por gotejamento. Uma solução de mCPBA (15 mg, ~0,067 mmol) em MeCN (0,5 ml) foi depois adicionada lentamente e a reação deixada aquecer para a TR. Após 1 h a mistura de reação foi dividida entre EtOAc (15 ml) e solução de tiosulfato de sódio (15 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 2 mg, 6 %.

LC/MS: TR = 1,54 Min; m/z = 462, 464 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### 15 Exemplo 47

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metanossulfinil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



À uma solução de 4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 29) (50 mg, 0,139 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C uma solução de mCPBA (31 mg, ~0,139 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) foi adicionada e a reação deixada aquecer para a TR. A mistura de reação foi depois dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 ml) e solução de tiosulfato de sódio (15 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 5 % MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gradiente) para proporcionar o composto do título como

um sólido branco, 27 mg, 52 %.

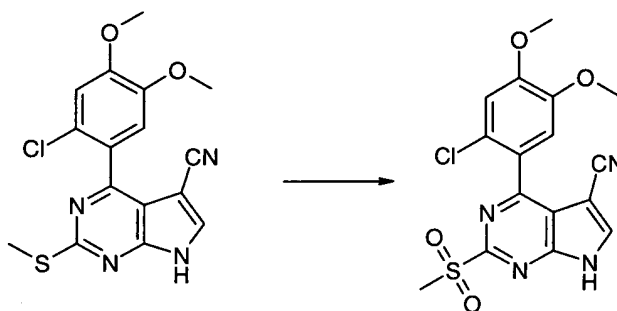
LC/MS: TR = 1,81 Min; m/z = 377, 379 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2,94 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 7,24 (s, 1H);  
5 7,25 (s, 2H); 8,77 (s, 1H); 13,8 (brs, 1H).

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 48

4-(2-Cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metanossulfonil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-  
10 carbonitrila



O composto do título foi preparado pelo caminho delineado no esquema 4 e por meio dos métodos do exemplo 12 (etapa 1), usando 4-(2-cloro-4,5-dimetóxi-fenil)-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 29) na etapa apropriada (oxidação).

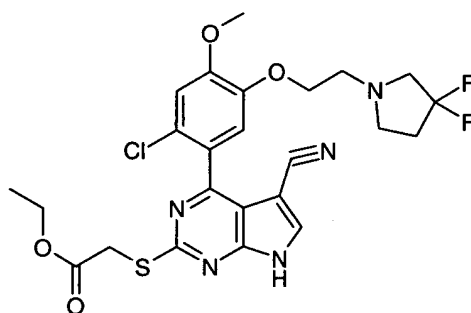
15 LC/MS: TR = 1,97 Min; m/z = 393, 395 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub> DMSO): δ 3,49 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 7,26 (s, 1H);  
7,27 (s, 2H); 8,90 (s, 1H); 14,0 (brs, 1H).

20 Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

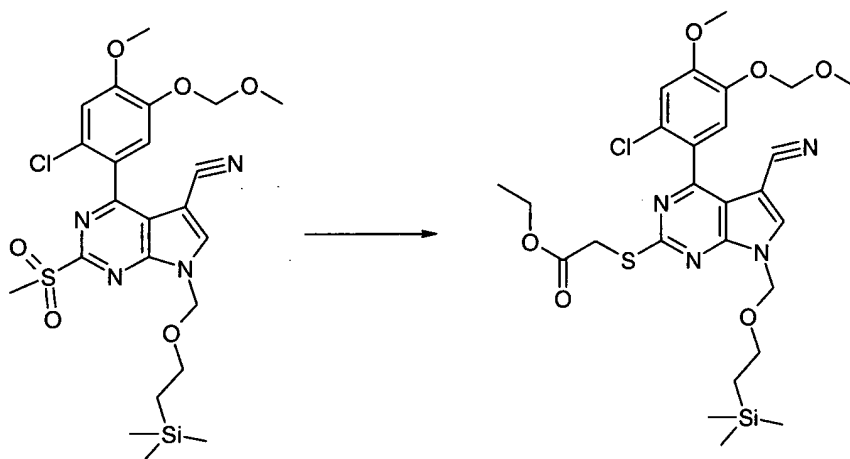
#### Exemplo 49

Éster etílico de ácido (4-{2-cloro-5-[2-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-metóxi-fenil}-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil)-acético.



### Etapa 1

Éster etílico de ácido [4-(2-cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-5-ciano-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil]-acético.

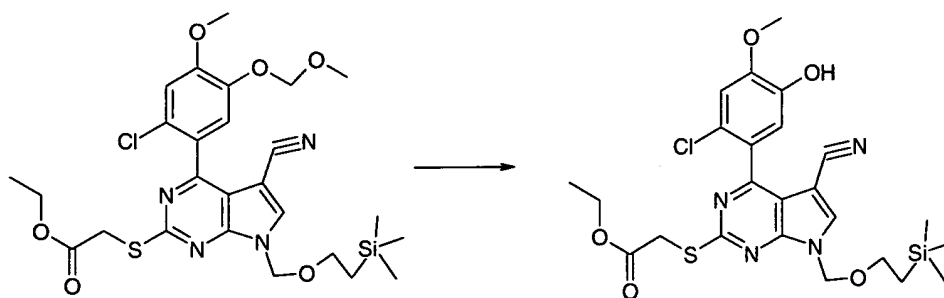


- O composto do título foi preparado pelos caminhos delineados no esquema 2 e 4 e por meio dos métodos do exemplo 12 (etapa 2), usando tioglicolato de etila, hidreto de sódio e 4-(2-cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-2-metanossulfonil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (exemplo 45, etapa 6). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> eluindo com Hexano depois 30 % EtOAc/Hexano para proporcionar o composto do título como um óleo, 240 mg, 81 %.

LC/MS: TR = 2,82 Min (270nm); m/z = 593, 595 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min (pos curto).

### Etapa 2

- Éster etílico de ácido [4-(2-cloro-5-hidróxi-4-metóxi-fenil)-5-ciano-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil]-acético.

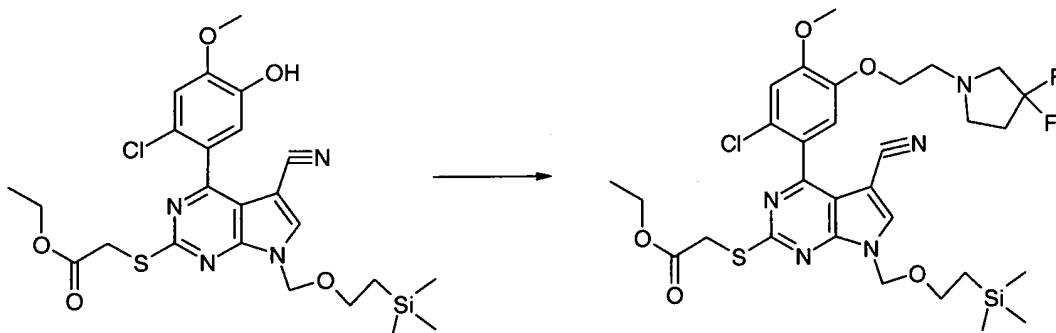


O composto do título foi preparado por meio dos métodos do exemplo 45 etapa 7, usando éster etílico de ácido [4-(2-cloro-4-metóxi-5-metoximetóxi-fenil)-5-ciano-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil]-acético e p-toluenossulfonato de piridina na etapa apropriada (desproteção MOM). Após uma preparação aquosa completa o composto do título foi isolado como uma espuma colorida cremosa e usado sem mais purificação, 172 mg, 81 %.

LC/MS: TR = 2,73 Min (270nm); m/z = 549, 551 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min (pos curta).

### 10 Etapa 3

Éster etílico de ácido [4-{2-cloro-5-[2-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-metóxi-fenil}-5-ciano-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil]-acético.



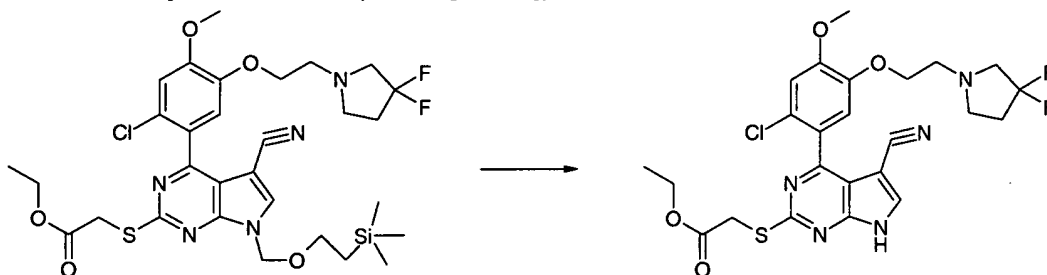
À uma solução de composto 2 (164 mg, 0,298 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada trifenilfosfina (118 mg, 0,448 mmol) e 2-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-etanol (preparado tal como para 2-(4,4-difluór-piperidinil)-etanol exemplo 32 etapa 1 e 2) (68 mg, 0,448 mmol). A reação foi agitada em TR durante 15 min e depois esfriada para 0 °C. Diisopropil azodicarboxilato (91 mg, 0,448 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado por gotejamento e após adição a reação foi deixada para alcançar a TR durante 15 min. A mistura de

reação foi agitada 18 h em TR e depois dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada e a aquosa extraída com uma outra porção de EtOAc e estas camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com solução de bicarbonato de sódio saturada e solução de salmoura saturada. Os orgânicos foram secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporados *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  eluindo com 30 % EtOAc/Hexano – 50 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o composto do título como um óleo, 120 mg, 60 %.

LC/MS: TR = 2,79 Min (270 nm); m/z = 682, 684  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min (pos curta).

#### Etapa 4

Éster etílico de ácido (4-{2-cloro-5-[2-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-metóxi-fenil}-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil)-acético.



O composto do título foi preparado por meio do método do exemplo 1 etapa 5, usando éster etílico de ácido [4-{2-cloro-5-[2-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-metóxi-fenil}-5-ciano-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil]-acético, solução de fluoreto de tetrabutíliamônio a 1M e 1,2-diaminoetano em THF. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em  $\text{SiO}_2$  eluindo primeiro com 50 % EtOAc/Hexano e depois 50 % EtOAc/DCM para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo claro, 30 mg, 31 %.

LC/MS: TR = 2,12 Min (270 nm); m/z = 552, 554  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Tempo de operação total 3,75 min (pos curta).

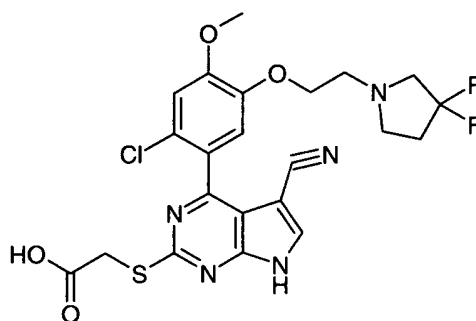
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{d}_4$  MeOH):  $\delta$  1,15 (t, 3H); 2,15 - 2,27 (septeto, 2H); 2,82 - 2,91 (m, 4H); 3,04 (t, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,01 (s, 2H); 4,08 - 4,16 (m, 4H); 7,09 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 8,07 (s, 1H) NH não observado.

Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em

fluorescência descrito abaixo.

#### Exemplo 50

Ácido (4-{2-cloro-5-[2-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-metóxi-fenil}-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil)-acético.



5 À uma solução de éster etílico de ácido (4-{2-cloro-5-[2-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-etóxi]-4-metóxi-fenil}-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilsulfanil)-acético, (20 mg, 0,0362 mmol) em MeOH (1 ml) foi adicionado KOH (8 mg, 0,145 mmol) em água (1 ml) e a reação foi submetida a refluxo durante 1,5 h. A reação foi esfriada para a TR e concentrada *in vacuo*. O

10 resíduo foi dissolvido na quantidade mínima de água e cuidadosamente acidificado para pH 4 usando HCl a 2M. A solução aquosa resultante foi extraída com EtOAc (3 x 10 ml) e os extratos combinados foram lavados com solução de salmoura saturada, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido branco, 15,5 mg, 82 %.

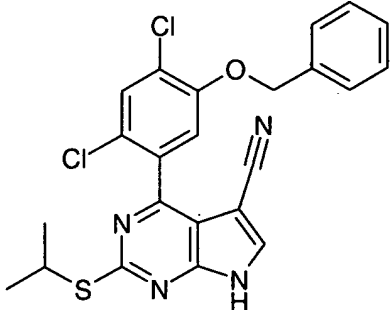
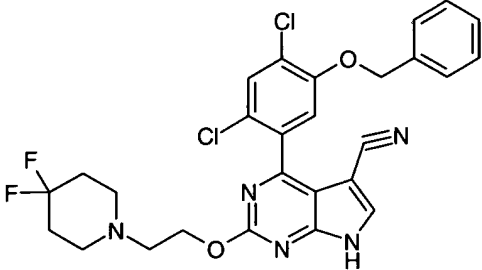
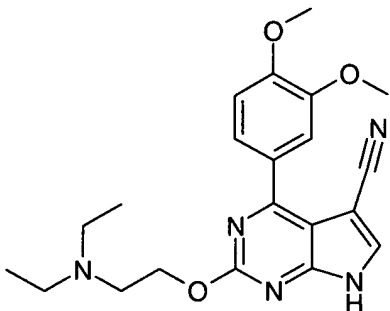
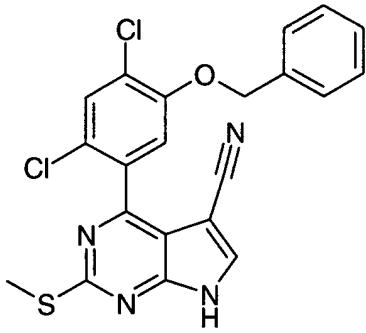
15 LC/MS: TR = 1,77 Min (270 nm); m/z = 524, 526 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min (pos curta).  
<sup>1</sup>H RMN (d<sub>4</sub> MeOH): δ 2,29 - 2,41 (septeto, 2H); 3,01 - 3,09 (m, 4H); 3,23 (t, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 4,25 (t, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); NH e OH não observado.

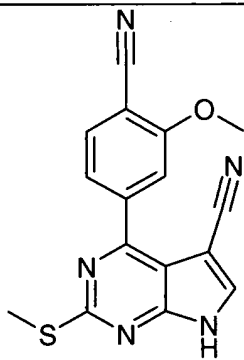
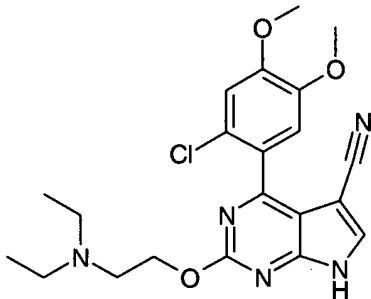
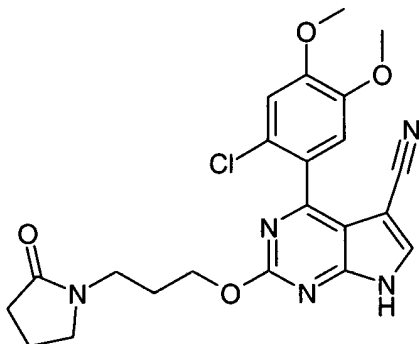
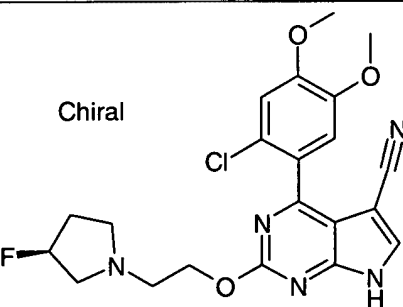
20 Este composto tinha atividade 'A' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

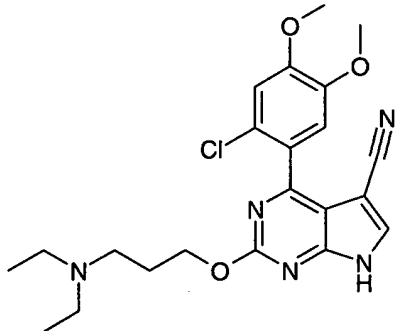
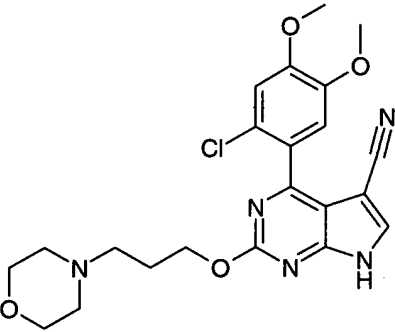
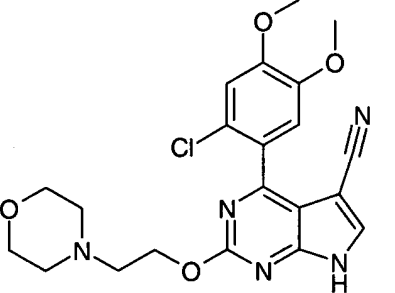
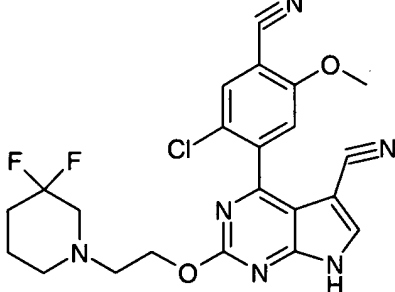
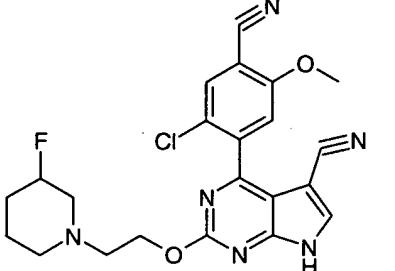
Outros compostos da invenção são listados na tabela 1. Estes compostos são produzidos por meio dos caminhos delineados nos esquemas de 1 a 5 e utilizando os métodos delineados no exemplos de 1 a 50.

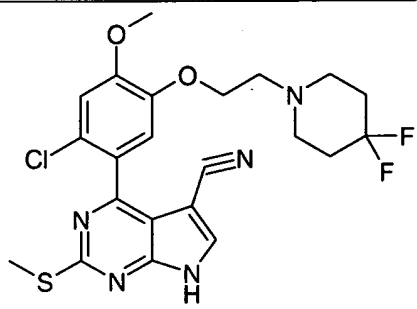
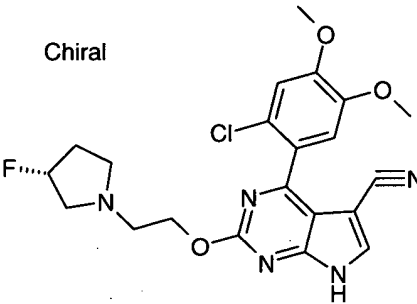
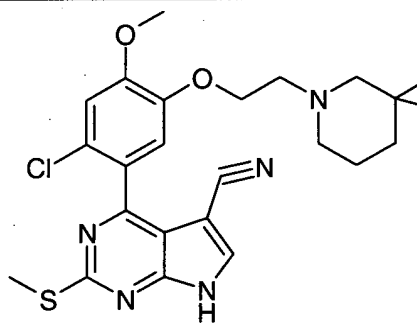
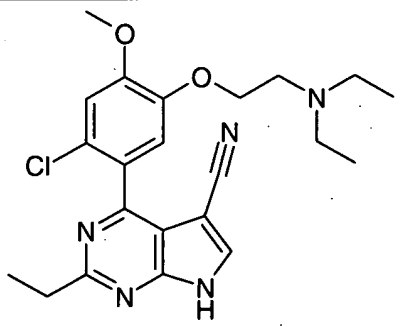
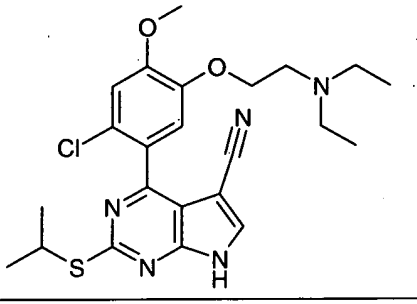
25 Tabela 1

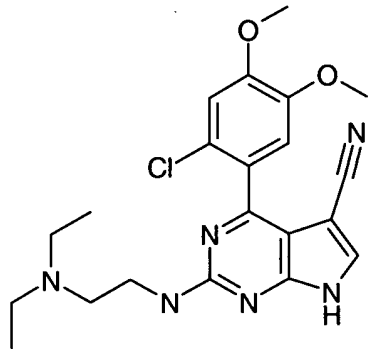
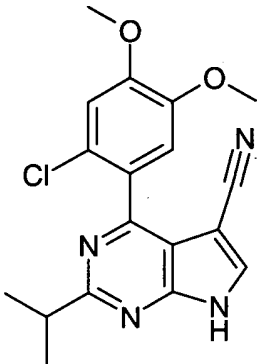
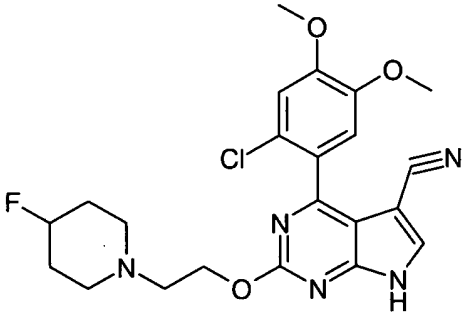
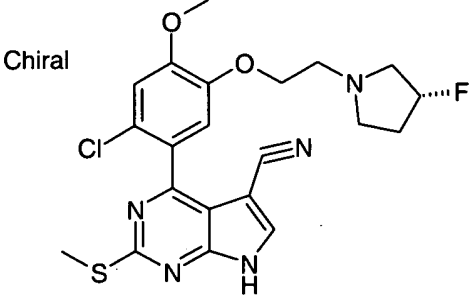


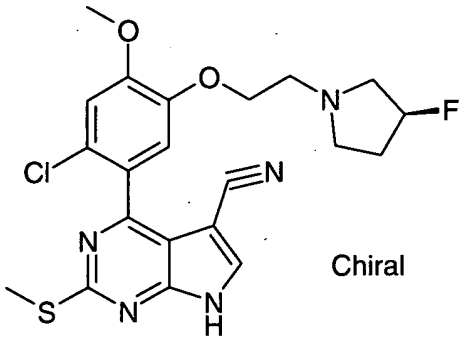
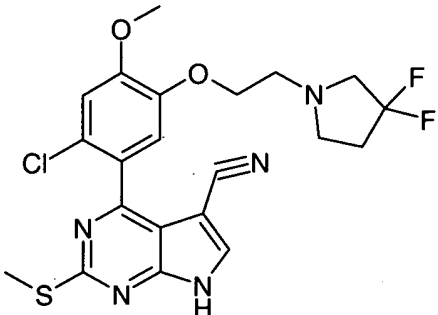
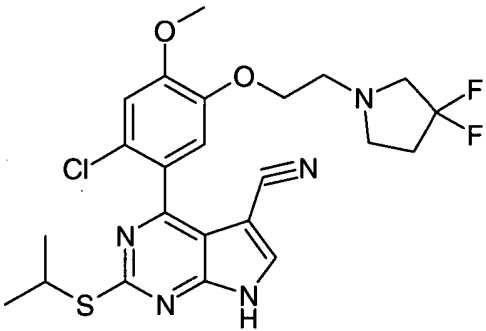
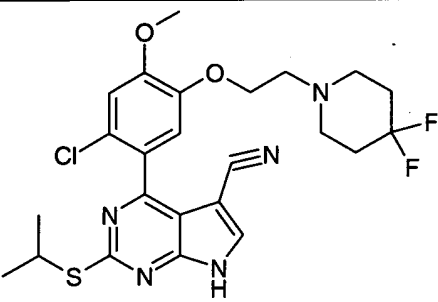
| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 51      |    | 2,85                           | 469,<br>471             | B         |
| 52      |   | 2,18                           | 558                     | B         |
| 53      |  | 1,537                          | 396                     | B         |
| 54      |  | 2,72                           | 441,<br>443             | B         |

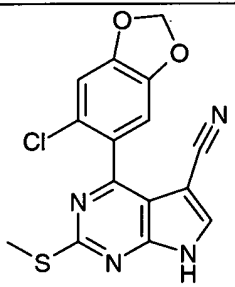
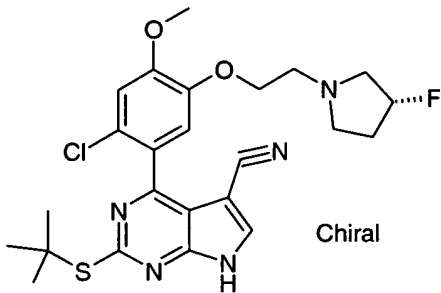
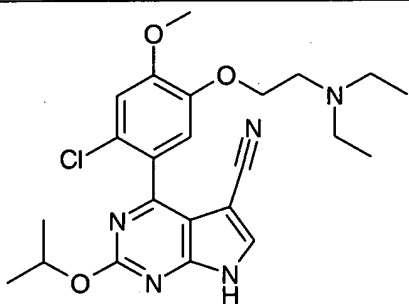
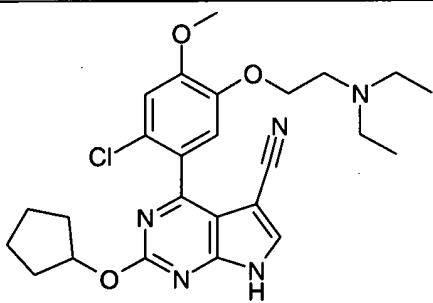
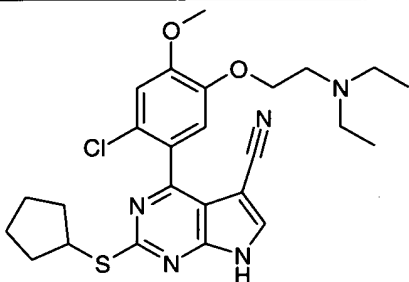
| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 55      |              | 2,28                           | 322                     | B         |
| 56      |             | 1,59                           | 430                     | A         |
| 57      |            | 1,95                           | 456                     | A         |
| 58      | Chiral<br> | 1,65                           | 446                     | A         |

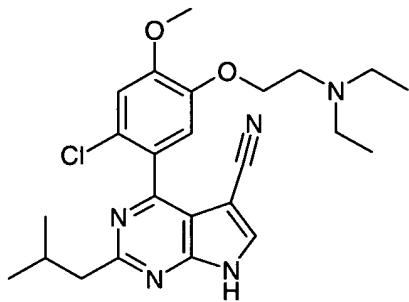
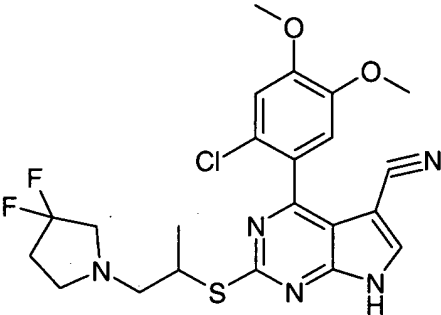
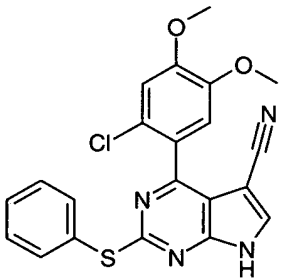
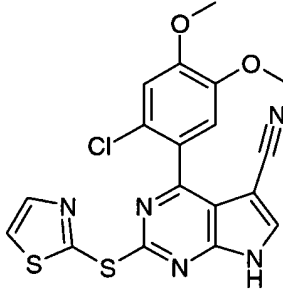
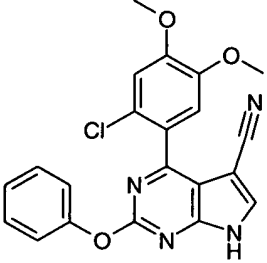
| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 59      |    | 1,62                           | 444,<br>446             | A         |
| 60      |   | 1,57                           | 458,<br>460             | A         |
| 61      |  | 1,54                           | 444,<br>446             | A         |
| 62      |  | 2,05                           | 473                     | A         |
| 63      |  | 1,66                           | 455                     | A         |

| EXEMPLO | ESTRUTURA  | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|--|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 64      |             | 1,84                           | 494                     | A         |
| 65      | Chiral<br> | 1,53                           | 446                     | A         |
| 66      |           | 2,039                          | 494                     | A         |
| 67      |           | 1,64                           | 428,<br>430             | A         |
| 68      |           | 1,90                           | 474,<br>476             | A         |

| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 69      |                  | 1,60                           | 429,<br>431             | B         |
| 70      |                 | 2,22                           | 357,<br>359             | B         |
| 71      |                | 1,57                           | 460                     | A         |
| 72      | <p>Chiral</p>  | 1,72                           | 462                     | A         |

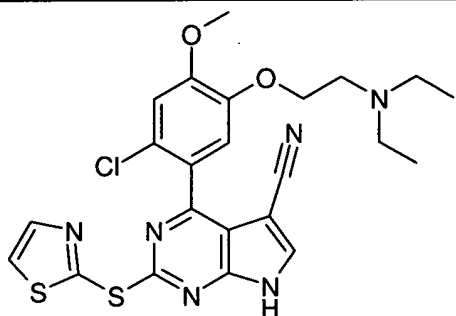
| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 73      |  <p>Chiral</p> | 1,72                           | 462                     | A         |
| 74      |               | 2,07                           | 480                     | A         |
| 75      |              | 2,32                           | 508                     | A         |
| 76      |              | 2,02                           | 522                     | A         |

| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 77      |    | 2,30                           | 345,<br>347             | A         |
| 78      |   | 1,94                           | 504                     | A         |
| 79      |  | 1,78                           | 458,<br>460             | A         |
| 80      |  | 1,88                           | 484,<br>486             | A         |
| 81      |  | 1,99                           | 500,<br>502             | A         |

| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 82      |    | 1,79                           | 456,<br>458             | B         |
| 83      |   | 2,34                           | 494                     | A         |
| 84      |  | 2,48                           | 423,<br>425             | A         |
| 85      |  | 2,26                           | 430,<br>432             | A         |
| 86      |  | 2,34                           | 407,<br>409             | A         |



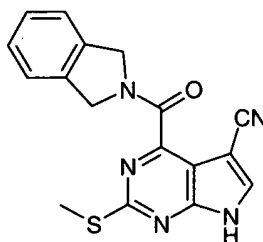
| EXEMPLO | ESTRUTURA | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|-----------|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 87      |           | 2,33                           | 405,<br>407             | A         |
| 88      |           | 3,50                           | 566                     | A         |
| 89      |           | 1,87                           | 538                     | A         |
| 90      |           | 2,48                           | 508                     | A         |
| 91      |           | 1,96                           | 427,<br>429             | B         |

| EXEMPLO | ESTRUTURA   | TEMPO DE<br>RETENÇÃO<br>(Min.) | [M +<br>H] <sup>+</sup> | ATIVIDADE |
|---------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| 92      |  | 1,77                           | 515,<br>517             | A         |

\*Atividade no ensaio de ligação FP descrito abaixo

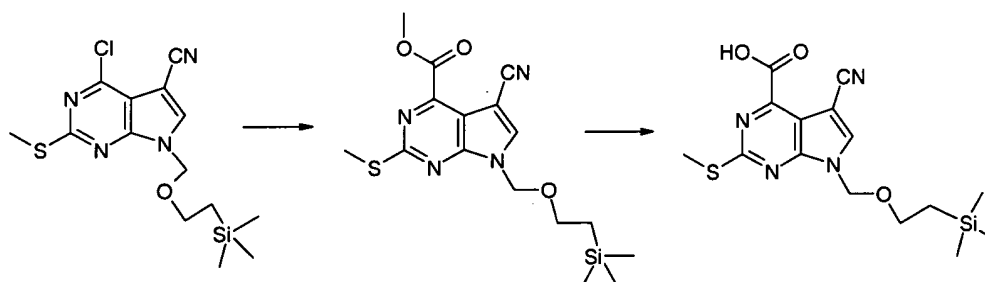
### Exemplo 93

4-(1,3-Diidro-isoindol-2-carbonil)-2-metilsulfanil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



### 5 Etapa 1

Ácido 5-ciano-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-4-carboxílico



4-Cloro-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-

- 10 pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila (100 mg, 0,282 mmol), trietilamina (0,083 ml, 0,592 mmol), MeOH (0,16 ml, 3,93 mmols), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (96 mg, 0,23 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (48 mg, 0,214 mmol) e DMF anídrico (2 ml) foram combinados. CO foi depois borbulhado através da mistura durante 2 min. A reação foi depois aquecida em 70 °C sob uma atmosfera de

CO durante 4 h. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e solução saturada De NH<sub>4</sub>Cl (20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas *in vacuo* para fornecer um óleo bruto. Este foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (20 g) eluindo com

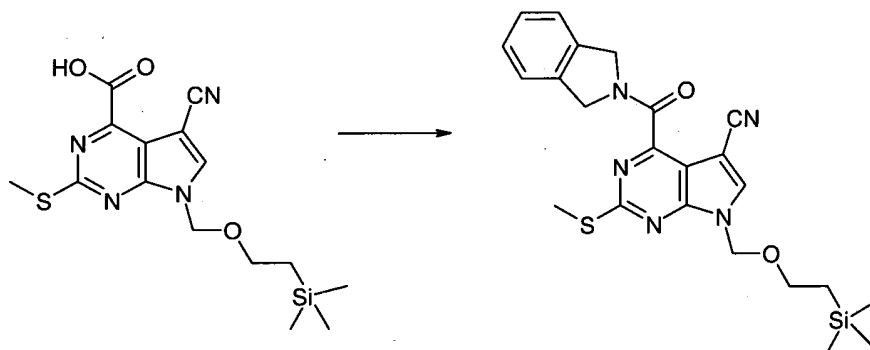
5 Hexano-30 % EtOAc/Hexano (gradiente) para proporcionar o éster metílico impuro como um óleo amarelo. Este foi dissolvido em DMA (1 ml) e 2N Na-OH (0,1 ml, 0,212 mmol) adicionado. Após agitação durante 2 h em TR, água (15 ml) foi adicionada e a solução acidificada para pH 4-5 mediante a

10 adição cautelosa de 1N solução de HCl (aq). Esta foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), os orgânicos secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados *in vacuo* para fornecer o composto do título como um óleo amarelo, 50 mg. LC/MS: TR = 2,50 Min; m/z = 365 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75 min.

### Etapa 2

4-(1,3-Diidro-isoindol-2-carbonil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-

15 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



Ácido 5-ciano-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxílico (25 mg, ~0,05 mmol), isoindolina (0,106 mmol), HBTU (40 mg, 0,106 mmol), DIPEA (0,018 ml, 0,106 mmol) e DMA (1 ml) foram combinados sob N<sub>2</sub> e agitados em TR durante 1 h. A reação foi

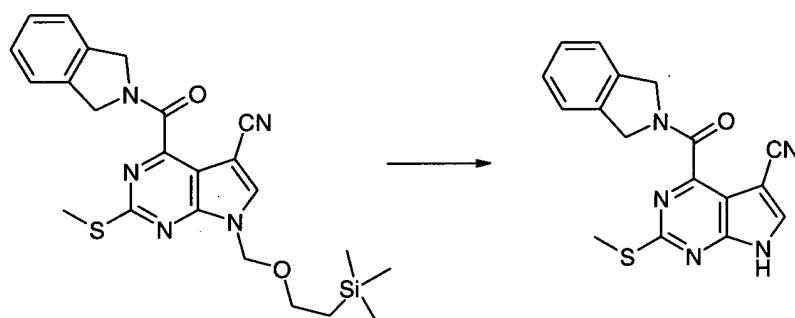
20 depois dividida entre EtOAc (2 x 15 ml) e solução saturada NH<sub>4</sub>Cl (20 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas *in vacuo*. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea em SiO<sub>2</sub> eluindo com misturas de hexano - acetato de etila (gradiente) para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo.

25 LC/MS: TR = 2,84 Min; m/z = 466 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75

min.

### Etapa 3

4-(1,3-Diidro-isoindole-2-carbonil)-2-metilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila



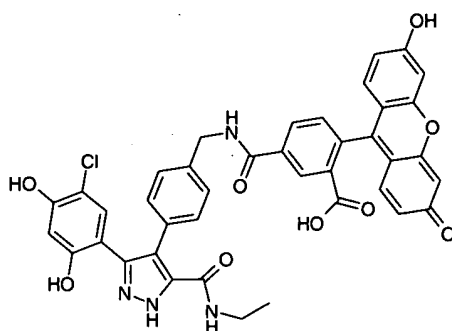
- 5 O composto do título foi preparado por meio dos métodos do exemplo 1 etapa 5, usando solução de fluoreto de 4-(1,3-diidro-isoindol-2-carbonil)-2-metilsulfanil-7-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrila tetrabutil amônio 1M e 1,2-diaminoetano em THF. LC/MS: TR = 2,19 Min; m/z = 336 [M + H]<sup>+</sup>. Tempo de operação total 3,75
- 10 min.

Este composto tinha atividade 'B' no ensaio de polarização em fluorescência descrito abaixo.

### Ensaio de polarização em fluorescência

- 15 A polarização em fluorescência {também conhecida como anisotropia de fluorescência} mede a rotação de uma espécie fluorescente em solução, onde quanto maior a molécula tanto mais polarizada a emissão de fluorescência. Quando o fluoróforo for excitado com a luz polarizada, a luz emitida também é polarizada. O tamanho molecular é proporcional à polarização da emissão de fluorescência.

- 20 A sonda rotulada de fluorosceína –



se liga a HSP90 {HSP90 humano de comprimento total, de levedura de comprimento total ou de domínio N-terminal} e a anisotropia {rotação da sonda:complexo de proteína} é medida.

- 5 O composto de teste é adicionado na placa de ensaio, deixado se equilibrar e a anisotropia medida outra vez. Qualquer mudança na anisotropia é devido à ligação competitiva de composto para HSP90, desse modo liberando a sonda.

### Materiais

- 10 Os produtos químicos são de pureza mais elevada comercialmente disponíveis e todas as soluções aquosas são preparadas em água AR.

- 1) Placa de ensaio preta de 96 reservatórios Costar #3915
- 2) Tamponante de ensaio de (a) 100 mM Tris pH 7,4; (b) 20 mM KCl; (c) 6 mM MgCl<sub>2</sub>. Armazenados em temperatura ambiente.
- 15 3) BSA (albumina de soro bovino) 10 mg/ml (New England Biolabs # B9001S)
- 4) 20 mM sonda em concentração de carga 100 % DMSO. Armazenado no escuro em TR. A concentração operacional é de 200 nM diluído em água AR e armazenado em 4 °C. Concentração final no ensaio 80 nM.
- 20

- 5) Proteína HSP90 de comprimento total humana expressa E. coli, purificada >95 % (vide, por exemplo, Panaretou et al., 1998) e armazenada em alíquotas de 50 µl a -80 °C.

### Protocolo

- 25 1) Adicionar 100 µl de 1x tampão nos reservatórios 11A e 12A (=FP BLNK)
- 2) Preparar a mistura de ensaio – todos os reagentes são mantidos em gelo com uma tampa sobre a tina quando a sonda for sensível a luz.

- 30 i. Conc<sup>n</sup> Final
- 1x Hsp90 FP Tampão 10 ml 1x
  - BSA 10 mg/ml (NEB) 5,0 µl 5 µg/ml

- Sonda 200  $\mu\text{M}$  4,0  $\mu\text{l}$  80 nM
  - Hsp90 de comprimento total humano 6,25  $\mu\text{l}$  200 nM
- 3) Aliquota 100  $\mu\text{l}$  de mistura de ensaio para todos os outros reservatórios
- 4) Lacrar a placa e deixar no escuro em temperatura ambiente durante 20 minutos para equilibrar
- Placa de Diluição do Composto – 1 x 3 séries de diluição
- 1) Em uma placa de fundo v com 96 reservatórios transparente – {# VWR 007/008/257} adicionar 10  $\mu\text{l}$  100 % DMSO nos reservatórios de B1 a H11
- 2) Aos reservatórios de A1 a A11 adicionar 17,5  $\mu\text{l}$  100 % DMSO
- 3) Adicionar 2,5  $\mu\text{l}$  cpd em A1. Isto fornece carga de 2,5 mM {50x} cpd – adotando cpds 20 mM.
- 4) Repetir para os reservatórios de A2 a A10. Controle nas colunas 11 e 12.
- 5) Transferir 5  $\mu\text{l}$  da série A para a série B- sem a coluna 12. Misturar satisfatoriamente.
- 6) Transferir 5  $\mu\text{l}$  da série B para a série C. Misturar satisfatoriamente.
- 7) Repetir para a série G.
- 8) Não adicionar qualquer composto na série H – isto é, a série 0.
- 9) Isto produz uma série de diluição de 1 x 3 de 50  $\mu\text{M}$  a 0,07  $\mu\text{M}$ .
- 10) No reservatório B12 preparar 20  $\mu\text{l}$  de composto padrão 100  $\mu\text{M}$ .
- 11) Após a primeira incubação a placa de ensaio é lida em uma leitora de placa Fusion™  $\alpha$ -FP (Packard BioScience, Pangbourne, Berkshire, UK).
- 12) Após a primeira leitura, 2  $\mu\text{l}$  de composto diluído são adi-

cionados em cada reservatório para as colunas de 1 a 10. Na coluna 11 {fornece a curva padrão} somente adicionar o composto B11 – H11. Adicionar 2 µl de 100 mM cpd padrão nos reservatórios B12 – H12 {é o controle positivo}

- 13) O fator Z' é calculado a partir dos controles zero e reservatórios positivos. Tipicamente fornece um valor de 0,7 – 0,9.

Os compostos testados no ensaio acima foram designados para uma de três faixas de atividade, a saber, A =  $<0,5 \mu\text{M}$ ; B =  $0,5 \mu\text{M}$  a  $10 \mu\text{M}$ ; C =  $>10 \mu\text{M}$ , e estas designações são relatadas acima.

- Um ensaio de inibição do crescimento também foi empregado para a avaliação dos compostos de teste:

Avaliação da citotoxicidade pelo ensaio de Sulforhodamine B (SRB): cálculo de 50 % da concentração inibidora ( $\text{IC}_{50}$ ).

Dia 1

- 1) Determinar o número de células por hemocítômetro.
- 2) Usar um porta-pipeta múltiplo de 8 canais, adicionar 160 µl da suspensão celular (3600 células/reservatório ou  $2 \times 10^4$  células/ml) em cada reservatório de uma placa de microtítulo de 96 reservatórios.
- 3) Incubar durante a noite a 37 °C em uma incubadora de  $\text{CO}_2$ .

20 Dia 2

- 4) Soluções de carga de medicamentos são preparadas, e diluições seriais de cada fármaco são executadas em meio para fornecer concentrações finais nos reservatórios.
- 5) Utilizar um porta-pipeta múltiplo, 40 µl de fármaco (em concentração final 5x) são adicionados para quadruplicar os reservatórios.
- 6) Os reservatórios de controle estão em cada lado das placas de 96 reservatórios, onde 40 µl de meio são adicionados.
- 7) Incubar as placas na incubadora de  $\text{CO}_2$  durante 4 dias (48 horas).

30 Dia 6

- 8) Despejar o meio na pia e imergir a placa lentamente em 10 % ácido tricloroacético gelado (TCA). Deixar durante cerca de 30 min em

gelo.

9) Lavar as placas três vezes com água da bica mediante a imersão das placas em banhos de água da bica e incliná-las fora.

10) Secar na incubadora.

5           11) Adicionar 100 µl de 0,4 % SRB em 1 % ácido acético a cada reservatório (exceto a última série (lado direito) da placa de 96 reservatórios, isto é, o controle 0 %, isto é, sem fármaco, sem mancha. A primeira série será o controle 100 % sem fármaco, mas com mancha). Deixar durante 15 min.

10           12) Tirar com lavagem a mancha SRB não ligada com quatro lavagens de ácido acético a 1 %.

13) Secar as placas na incubadora.

14) Solubilizar SRB usando 100 µl de 10 mM Tris base e colocar as placas sobre o agitador de placa durante 5 min.

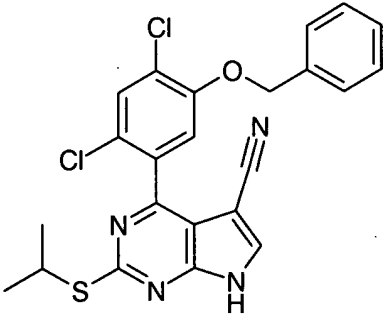
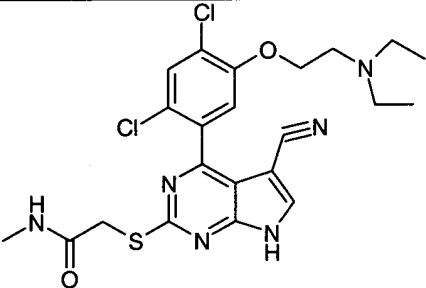
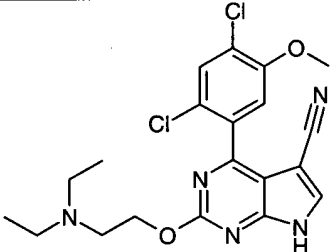
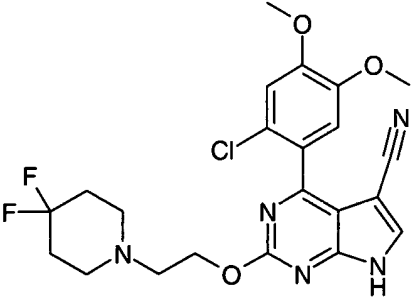
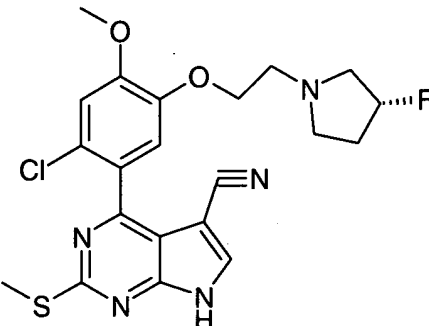
15           15) Determinar absorvência em 540 nm usando uma leitora de placa. Calcular a absorvência média com relação aos reservatórios quadruplicados e expressar como uma porcentagem de valor para o controle, reservatórios não tratados.

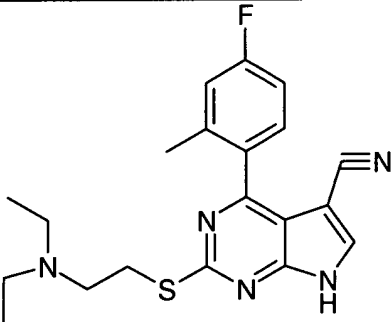
20           16) Traçar em gráfico de valores de absorvência % versus concentração log de fármaco e determinar o  $GI_{50}$ , isto é, a concentração do composto de teste requerido para inibir o crescimento das células em 50 %.

25           Os compostos testados no ensaio acima foram designados para uma das três faixas de atividade, a saber, A =  $<0,5 \mu M$ ; B =  $0,5 \mu M$  a  $10 \mu M$ ; C =  $>10 \mu M$ , e os resultados para seis dos compostos da invenção são relatados na Tabela 2.



Tabela 2

| EXEMPLO | ESTRUTURA  | GI <sub>50</sub> * |
|---------|--|--------------------|
| 51      |    | B                  |
| 28      |   | A                  |
| 24      |   | B                  |
| 31      |  | A                  |
| 72      |  | A                  |

| EXEMPLO | ESTRUTURA  | GI <sub>50</sub> * |
|---------|--|--------------------|
| 19      |  | B                  |

GI<sub>50</sub>: Inibição de crescimento nas células BT474 como descrito.

### REFERÊNCIAS

- Um número de publicações é citado acima de modo a mais completamente descrever e divulgar a invenção e o estado da técnica a qual a invenção pertence. Todas as citações para estas referências são fornecidas abaixo. Cada uma destas referências é aqui incorporada por menção em sua totalidade na presente divulgação.
- Revisões para a formação detalhada e descoberta do fármaco:
- Isaacs JS. 2005 Heat-shock protein 90 inhibitors in antineoplastic therapy: is it all wrapped up?, Expert Opin. Investig. Drugs 14, 569-589.
- Maloney A and Workman P. 2002 Hsp90 as a new therapeutic target for cancer therapy: the story unfolds, Expert Opin. Biol. Ther. 2, 3-24.
- Whitesell L and Lindquist SL. 2005 Hsp90 and the chaperoning of cancer, Nature Rev. Cancer 5, 761-772.
- Janin Y, Heat Shock Protein 90 Inhibitors. A Text Book Example of Medicinal Chemistry? J. Med. Chem. 2005, 48, 7503.
- Aoyagi S and Archer TK. 2005 Modulating molecular chaperone Hsp90 functions through reversible acetylation, Trends Cell Biol. 15, 565-7.
- Argon Y and Simen BB. 1999 Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties, Semin. Cell Dev. Biol. 10, 495-505.
- Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck, Molecular Biology of the Cell 11, 1585-1595.
- Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has

anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo, Brit. J. Pharmacol. 131, 13-16.

- Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock, Mol. Cell. Biol. 16, 4691-4699.

- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L and Rosen N. 2001 A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells, Chem. Biol. 8, 289-299.

Conroy SE and Latchman DS. 1996 Do heat shock proteins have a role in breast cancer?, Brit. J. Cancer 74, 717-721.

- Dymock B, Barril X, Beswick M, Collier A, Davies N, Drysdale M, Fink A, Fromont C, Hubbard RE, Massey A, Surgenor A, Wright L. Adenine Derived inhibitors of the molecular chaperone HSP90-SAR explained through multiple X-ray structures. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 325.

- da Rocha Dias S, Friedlos F, Light Y, Springer C, Workman P and Marais R. 2005 Activated B-Raf is an Hsp90 client protein that is targeted by the anti-cancer drug 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin, Cancer Res. 65, 10686-10691.

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 The Hsp90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties, J. Biol. Chem. 5, 3305-3312.

- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate, J. Biol. Chem. 275(48), 37462-37468.

- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein, Mol. Cell. Biol. 9, 2615-2626.

Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 A novel association between the human heat

- shock transcription factor I (HSF1) and prostate adenocarcinoma, Am. J. Pathol. 156, 857-864.
- Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 Inhibition of signal transduction by the Hsp90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis, Cancer Res. 61, 4003-4009.
- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol, Mol. Pharmacol. 62(5), 975-982.
- Hutter et al. 1996 Circulation 94, 1408.
- Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 Clinical and biological significance of Hsp89a in human breast cancer, Int. J. Cancer 50, 409-415.
- Jolly C and Morimoto RI. 2000 Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death, J. Natl. Cancer Inst. 92, 1564-1572.
- Kamal A, Thao L, Sensintaffar J, Zhang L, Boehm MF, Fritz LC and Burrows FJ. 2003 A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors, Nature 425, 407-410.
- Kasibhatla SR, Hong K, Zhang L, Biamonte MA, Boehm MF, Shi J, Fan J. PCT Int Appl. WO 2003037860.
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus, Cancer 85, 1649-1657.
- Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA and Harrap KR. 1993 Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug, Cancer Research 53, 2581-2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 DT-

- diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90, J. Natl. Cancer Inst. 91, 1940-1949.
- Kovacs JJ, Murphy PJM, Gaillard S, Zhao X, Wu J-T, Nicchitta CV, Yoshida M, Toft DO, Pratt WB and Yao T-P. 2005 HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of the glucocorticoid receptor, Mol. Cell 18, 601-607.
- Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts, Jap. J. Cancer Res. 92(12), 1342-1351.
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, Biosci., Biotechnol., Biochem., 56, 538-539.
- 15 Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJ/T24 Harvey-ras oncogene, Oncogene 6, 1125-1132.
- Llauger L, He, H, Kim J, Aguirre J, Rosen N, Peters U,; Davies P, Chiosis G, 20 J. Med. Chem. 2005, 48, 2892
- Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone, J. Biol. Chem. 275, 37181-37186.
- 25 Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins, J. Natl. Cancer Inst. 92, 242-248.
- Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 Linking 30 gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer, Cancer Res. 60, 2232-2238.
- Neckers L, Schulte TW and Momnaaugh E. 1999 Geldanamycin as a poten-

- tial anticancer agent: its molecular target and biochemical activity, Invest. New Drugs 17, 361-373.
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and  
 5 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 38, 308.
- Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the Hsp90 molecular chaperone in vivo, EMBO J. 17, 4829-4836.
- 10 Plumier et al. 1997 Cell. Stress Chap., 2, 162
- Pratt WB. 1997 The role of the Hsp90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 297-326.
- Prodromou C and Pearl LH. 2000a Structure and in vivo function of Hsp90,  
 15 Curr. Opin. Struct. Biol. 10, 46-51.
- Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone, Cell 90, 65-75.
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE,  
 20 Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000b The ATPase cycle of Hsp90 drives a molecular 'clamp' via transient dimerization of the N-terminal domains, EMBO J. 19, 4383-4392.
- Rajder et al. 2000 Ann. Neurol. 47, 782.
- Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH.  
 25 1999 Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin, J. Med. Chem. 42, 260-266.
- Rutherford SL and Lindquist S. 1998 Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. Nature 396, 336-342.
- 30 Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family

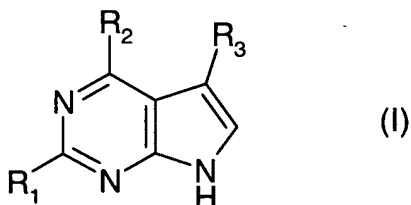
- of molecular chaperones, Mol. Endocrinology 13, 1435-1448.
- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D and Neckers LM. 1998 Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of Hsp90 and shares important biologic activities with geldanamycin, Cell Stress and Chaperones 3, 100-108.
- Schulte TW and Neckers LM. 1998 The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-deemthoxygeldanamycin binds to Hsp90 and shares important biologic activities with geldanamycin, Cancer Chemother. Pharmacol. 42, 273-279.
- 10 Siligardi G, Hu B, Panaretou B, Piper PW, Pearl LH and Prodromou C. 2004 Co-chaperone regulation of conformational switching in the Hsp90 ATPase cycle, J. Biol. Chem. 279, 51989-51998.
- Sittler et al. 2001 Hum. Mol. Genet. 10, 1307.
- Smith DF. 2001 Chaperones in signal transduction, in: Molecular chaperones in the cell (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), 165-178.
- 15 Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention, Pharmacological Reviews 50, 493-513.
- Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor, J. Biol. Chem. 270, 3574-3581.
- 20 Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent, Cell 89, 239-250.
- 25 Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent, Cancer Chemother. Pharmacol. 36, 305-315.
- Tratzelt et al. 1995 Proc. Nat. Acad. Sci. 92, 2944.
- Trost et al. 1998 J. Clin. Invest. 101, 855.
- 30 Tytell M and Hooper PL. 2001 Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies, Emerging Therapeutic Targets 5, 267-287.

- Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus, Mol. Cell. Biol. 6, 2198-2206.
- 5 Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761
- Winklhofer et al. 2001 J. Biol. Chem. 276, 45160.
- Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 Inhibition of heat shock protein Hsp90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 91, 8324-8328.
- 10 Yorgin et al. 2000 Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases, J. Immunol. 164(6), 2915-2923.
- 15 Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 Hsp90: a specialized but essential protein-folding tool, J. Cell. Biol. 154, 267-273.
- Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol, Oncogene 11, 161-173.



## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



em que

5  $R_1$  é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ou um radical de fórmula (1A):

$-X-Alq^1-(Z)_m-(Alq^2)_n-Q$  (IA)

em que

X é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ , ou  $-NH-$ ,

10 Z é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^A-$ , ou, em cada orientação  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR^A-$ ,  $-C(=S)NR^A-$ ,  $-SO_2NR^A-$ ,  $-NR^AC(=O)-$ , ou  $-NR^ASO_2-$  em que  $R^A$  é hidrogênio ou  $C_1-C_6$  alquila

15  $Alq^1$  e  $Alq^2$  são radicais de  $C_1-C_3$  alquilenos ou  $C_2-C_3$  alquenilenos divalentes opcionalmente substituídos,

m, n e p são independentemente 0 ou 1, e

Q é hidrogênio ou um radical carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído;

$R_2$  é um radical de fórmula (IB):

20  $-(Ar^1)_p-(Alq^1)_q-(Z)_r-(Alq^2)_s-Q$  (IB)

em que

$Ar^1$  é um radical de arila ou heteroarila opcionalmente substituído,

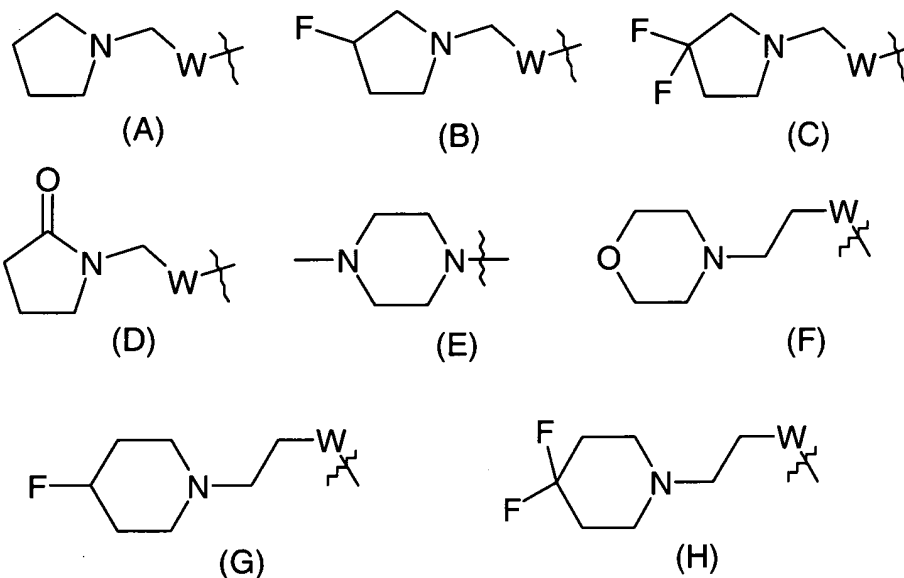
25  $Alq^1$ ,  $Alq^2$ , Z e Q são como definidos em relação à fórmula (IA), e p, q, r e s são independentemente 0 ou 1; e

$R_3$  é ciano ( $-CN$ ), flúor, cloro, bromo, metila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, etila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos

por átomos de flúor, ciclopropila, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, ou -NH<sub>2</sub>.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que R<sub>3</sub> é ciano (-CN).

5 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2 em que R<sub>1</sub> é hidrogênio, metóxi, etóxi, metiltio, etiltio, hidroxietiltio, metilamino, dietilaminometiltio, metilaminocarbonilmetiltio, ou um grupo de fórmula (A) – (H):



em que W é -O- ou -S-.

10 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 em que, no grupo R<sub>2</sub>, Alq<sup>1</sup> e Alq<sup>2</sup>, quando presentes, são -CH<sub>2</sub>-.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que, no grupo R<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup>, quando presente, é um anel de fenila, opcionalmente substituído.

15 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 em que, no grupo R<sub>2</sub>, p é 1, cada um de q, r e s é 0, e Q é hidrogênio.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 em que, no grupo R<sub>2</sub>, p é 1, e q, r e s são 0, e Q é um anel carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído.

20 8. Composto de acordo com a reivindicação 7 em que, no grupo R<sub>2</sub>, Q é um anel de fenila, cicloexila, piridila, morfolino, piperidinila ou piper-

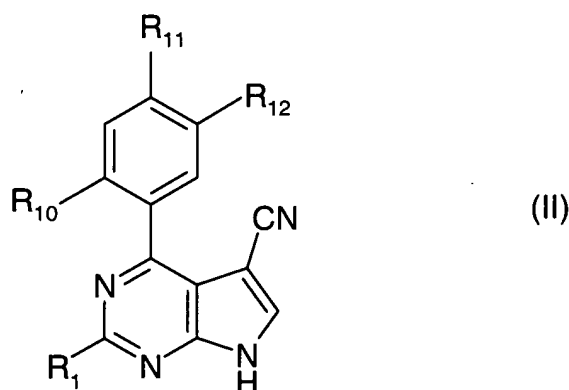
zinila, opcionalmente substituído.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 em que  $R_2$  é fenila, 2- ou 3-tienila, 2- ou 3- furanila, 2-, 3- ou 4-piridinila, morfolinila ou piperidinila opcionalmente substituída.

- 5 10. Composto de acordo com a reivindicação 9 em que  $R_2$  é fenila, opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de metila, trifluorometila, etila, n- ou isopropila, vinila, alila, metóxi, trifluorometóxi, etóxi, metilenodióxi, etilenodióxi, n-propilóxi, benzilóxi, alilóxi, cianometóxi, flúor, cloro, bromo, ciano, formila, metil-, etil-, ou n-propil-carbonilóxi, metil- ou etilaminocarbonila, e substituintes de fórmula  $-O(CH_2)_nZ^1$  ou  $-S(CH_2)_nZ^1$  em que n é 1, 2 ou 3 e  $Z^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico o último mencionado sendo opcionalmente substituído, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi; ou de fórmula  $-(Alq^3)_mZ^1$  em que  $Alq^3$  é um  $(C_1$ - $C_3)$  alquilenos de cadeia reta ou ramificada divalente, m é 0 ou 1, e  $Z^1$  é
- 10 15 um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, o último mencionado sendo opcionalmente substituído, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10 em que os substituintes opcionais estão na posição 2 e/ou 4 e/ou 5 do anel de fenila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula
- 20 (II):



em que

$R_1$  é (a)  $C_1$ - $C_6$  alquiltio ou  $C_1$ - $C_6$  alcóxi em cada um dos quais um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, ou (b) um substituinte de fórmula  $-O(CH_2)_nZ^1$  ou

- 25  $-S(CH_2)_nZ^1$  em que n é 1, 2 ou 3 e  $Z^1$  é um grupo de amino pri-

mário, secundário, terciário ou cíclico o último mencionado sendo opcionalmente substituído.

$R_{10}$  é H, Cl, Br, ou  $-CH_3$ ;

$R_{11}$  é hidrogênio, Cl, Br, CN, metila, etila, n- ou iso-propila, metóxi, etóxi, vinila ou alila; e

$R_{12}$  é (i) um radical de fórmula  $-O(CH_2)_nZ^1$  ou  $-S(CH_2)_nZ^1$  em que n é 1, 2 ou 3 e  $Z^1$  é (i) um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi; ou (ii) um radical de fórmula  $-(Alq^3)_mZ^1$  em que  $Alq^3$  é um ( $C_1$ - $C_3$ ) alquilenos de cadeia reta ou ramificada divalente, m é 0 ou 1, e  $Z^1$  é um grupo de amino primário, secundário, terciário ou cíclico, ou um grupo de  $C_1$ - $C_6$  alcóxi.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é o objeto de qualquer um dos Exemplos anexos.

14. Composição farmacêutica ou veterinária que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, juntamente com um ou mais portadores e/ou excipientes farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis.

15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 na preparação de uma composição para a inibição da atividade HSP90 in vitro ou in vivo.

16. Método de tratamento de doenças que são responsivas à inibição da atividade HSP90 em mamíferos, cujo método compreende a administração ao mamífero de uma quantidade de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 eficaz para inibir dita atividade HSP90.

17. Uso de acordo com a reivindicação 15 ou um método de acordo com a reivindicação 16 para a imunossupressão ou o tratamento de doença viral, infecção fúngica resistente a fármaco, doenças inflamatórias tais como artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, diabetes Tipo I, lúpus, psoríase e doença intestinal inflamatória; doença relacionada com a angiogênese da fibrose cística tal como retinopatia diabética, hemangioma e endometriose; ou para a proteção de células normais contra a toxicidade

induzida pela quimioterapia; ou doenças onde a insuficiência para sofrer apoptose é um fator subjacente; ou proteção da lesão hipoxia-isquêmica devido a elevação de Hsp70 no coração e cérebro; encefalopatia espongiforme/CJD, doença de Huntingdon ou Alzheimer.

- 5                    18. Uso de acordo com a reivindicação 15 ou um método de acordo com a reivindicação 16, para o tratamento de câncer.

## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA UTILIZADOS COMO INIBIDORES DE HSP90".

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) que possuem atividade inibidora HSP90 e são, portanto, úteis no tratamento de, inter alia, câncer: em que  $R_1$  é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ou um radical de fórmula  $-X-Alq^1-(Z)_m-(Alq^2)_n-Q$  em que X é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ , ou  $-NH-$ , Z é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^A-$ , ou, em cada orientação  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR^A-$ ,  $-C(=S)NR^A-$ ,  $-SO_2NR^A-$ ,  $-NR^AC(=O)-$ , ou  $-NR^ASO_2-$  em que  $R^A$  é hidrogênio ou  $C_1-C_6$  alquila  $Alq^1$  e  $Alq^2$  são radicais de  $C_1-C_3$  alquilenos ou  $C_2-C_3$  alquilenos divalentes opcionalmente substituídos, m, n e p são independentemente 0 ou 1, e Q é hidrogênio ou um radical carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído;  $R_2$  é um radical de fórmula  $-(Ar^1)_p-(Alq^1)_q-(Z)_r-(Alq^2)_s-Q$  em que  $Ar^1$  é um radical de arila ou heteroarila opcionalmente substituído,  $Alq^1$ ,  $Alq^2$ , Z, e Q são como definidos acima, e p, q, r e s são independentemente 0 ou 1; e  $R_3$  é ciano ( $-CN$ ), flúor, cloro, bromo, metila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, etila em que um ou mais átomos de hidrogênio são opcionalmente substituídos por átomos de flúor, ciclopropila,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$  ou  $-NH_2$ .