



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

(21) PI0710805-2 A2



* B R P I 0 7 1 0 8 0 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 25/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)

(51) Int.CI.:
A61K 31/52 2006.01
A61P 3/10 2006.01

(54) Título: MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E PARA EVITAR RESISTÊNCIA A INSULINA, DIABETES, FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA, MIELOFIBROSE, FIBROSE HEPÁTICA, ESTEATOFIBROSE OU ESTEATOEPATITE

(30) Prioridade Unionista: 26/04/2006 US 11/411413

(73) Titular(es): Signal Pharmaceuticals, LLC

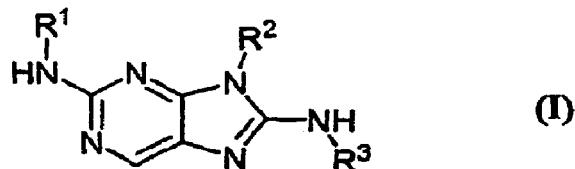
(72) Inventor(es): Adam Kois, Elise Sudbeck, John Sapienza, Jonathan Wright, Kevin Hughes, Kiran Sahasramudhe, Letícia Ayala, Lisa Nadolny, Maria Mercedes Delgado Mederos, Marianne K. Sloss, Meg McCarrick, Moorthy S. S. Palanki, Robert Hilgraf, Ronald J. Albers, Sayee G. Hegde, Steven S. Clareen, Veronique Plantevin-Krenitsky, Yoshitaka Satoh

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007010258 de 25/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/127382 de 08/11/2007

(57) Resumo: MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E PARA EVITAR RESISTÊNCIA A INSUUNA, DIABETES, FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA, MIELOFIBROSE, FIBROSE HEPÁTICA, ESTEATOFIBROSE OU ESTEATOEPATITE. São providos aqui compostos de aminopurina, tendo a seguinte estrutura (I), em que R¹, R² e R³ são como definidos aqui, e composições compreendendo uma quantidade eficaz de uma Aminopurina. Os compostos e métodos para tratar ou evitar câncer, uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma condição autoimune, uma condição inflamatória, degeneração macular, lesão de isquemia-reperfusão, dor e síndromes relacionadas, emaciamento relacionado com doença, uma condição relacionada com asbestos, hipertensão pulmonar ou uma condição tratável ou evitável pela inibição do trajeto INK, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do mesmo.



“MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E PARA EVITAR RESISTÊNCIA A INSULINA, DIABETES, FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA, MIELOFIBROSE, FIBROSE HEPÁTICA, ESTEATOFIBROSE OU ESTEATOEPATITE”

5 Este pedido é um continuação em parte do Pedido U.S. No. 11/322.617, depositado em 12 de janeiro de 2006, que reivindica o beneficio do pedido provisório U.S. no. 60/643.796, depositado em 13 de janeiro de 2005, e pedido provisório U.S. no. 60/709.980, depositado em 19 de agosto de 2005, o conteúdo de cada um sendo incorporado aqui por referência em sua
10 totalidade.

1.CAMPO DA INVENÇÃO

São providos aqui certos compostos de purina amino-substituídos, composições compreendendo uma quantidade eficaz de tais compostos e métodos de tratar ou evitar o câncer, uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma condição autoimune, uma condição inflamatória, degeneração macular, lesão por reperfusão-isquemia, dor e síndromes relacionadas, emaciamento relacionado com doença, condição relacionada com asbestos, hipertensão pulmonar, lesão/avaria do sistema nervoso central (CNS) ou uma condição tratável ou evitável por inibição de um trajeto de cinase, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de tais compostos de aminopurina a um paciente em necessidade dos mesmos.
20

2.FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A conexão entre fosforilação de proteína anormal e a causa ou conseqüência das doenças é conhecida há mais de 20 anos. Portanto, as proteína cinases tornaram-se um grupo muito importante de alvos de medicamento. Vide Cohen, Nature, 1:309 – 315 (2002). Vários inibidores da proteína cinase têm sido usados clinicamente no tratamento de uma larga variedade de doenças, tais como câncer e doenças inflamatórias crônicas, incluindo diabetes e acidente vascular cerebral. Vide Cohen, Eur. J. Biochem.,
25

268:5001-5010 (2001).

As proteína cinases são uma grande e variada família de enzimas que catalisam a fosforilação da proteína e representam um papel crítico na sinalização celular. As proteína cinases podem exercer efeitos regulatórios positivos ou negativos, dependendo de sua proteína alvo. As proteína cinases estão envolvidas em trajetos de sinalização específicos, que regulam as funções celulares, tais como mas não limitadas a metabolismo, progressão do ciclo celular, adesão celular, função vascular, apoptose e angiogênese. Os malfuncionamentos da sinalização celular têm sido associados com muitas doenças, a mais caracterizada das quais incluindo câncer e diabetes. A regulação da transdução de sinal pelas citocinas e a associação das moléculas de sinal com os protooncogenes e genes supressores de tumor têm sido bem documentadas. Similarmente, a conexão entre o diabetes e condições relacionadas e os níveis desregulados das proteína cinases têm sido demonstrados. Vide p. ex., Sridhar et al Pharmaceutical Research, 17(11):1345-1353 (2000). As infecções virais e as condições relacionadas com elas têm também estado associadas com a regulação das proteína cinases. Park et al Cell 101 (7), 777-787 (2000).

As proteína cinases podem ser divididas em largos grupos baseados na identidade dos aminoácido(s) que elas alvejam (serina/treonina, tirosina, lisina e histidina). Por exemplo, as tirosina cinases podem incluir as tirosina cinases receptoras (RTKs), tais como fatores de crescimento e tirosina cinases não-receptoras, tais como a família da cinase src. Há também proteína cinases duplamente específicas, que alvejam tanto a tirosina como a serina/treonina, tais como cinases dependentes da ciclina (CDKs) e cinases de proteína ativadas por mitógeno (MAPKs). Qualquer célula particular contém muitas proteína cinases, algumas das quais fosforilam outras proteína cinases. Algumas proteína cinases fosforilam muitas diferentes proteínas, outras fosforilam somente uma única proteína. Não surpreendentemente, há

numerosas classes de proteína cinases. Ao receber um sinal, algumas proteínas podem também sofrer auto-fosforilação.

As proteína tirosina cinases (PTKs) compõem uma grande família de cinases, que regulam os sinais de célula para célula envolvidos no crescimento, diferenciação, adesão, motilidade e morte. Robinson et al., Oncogene 19:5548-5557 (2000). Membros da tirosina cinase incluem mas não são limitados a Yes, BMX, Syk, EphA1, FGFR3, RYK, MUSK, JAK1 e EGFR. As tirosina cinases são distinguidas em duas classes, isto é, as tirosina cinases tipo receptora e tipo não-receptora. Interessantemente, a inteira família das tirosina cinases é muito grande – consistindo de pelo menos 90 cinases caracterizadas com pelo menos 58 cinases tipo receptora e pelo menos 32 não-receptoras, compreendendo pelo menos 30 subfamílias totais. Robinson et al., Oncogene 19:5548-5557 (2000). As tirosina cinases têm estado implicadas em numerosas doenças em humanos, incluindo diabetes e câncer. Robinson et al. na página 5548. As tirosina cinases estão com freqüência envolvidas na maioria das formas de malignidades humanas e têm sido ligadas a uma larga variedade de síndromes congênitas. Robertson et al., Trends Genet. 16:265-271 (2000). [

As tirosina cinases não receptoras representam um grupo de enzimas intracelulares que não têm seqüências extracelulares e transmembrana. Atualmente, mais do que 32 famílias de tirosina cinases não receptoras foram identificadas. Robinson et al., Oncogene 19:5548-5557 (2000). Exemplos são as famílias Src, Btk, Csk, ZAP70, Kak. Em particular, a família Src da família da tirosina cinase não receptora é a maior, consistindo das proteína tirosina cinases Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk. A família Src das cinases têm estado ligadas a oncogênese, proliferação celular e progressão tumoral. Um exame detalhado de proteína tirosina cinases não-receptoras está disponível em Oncogene 8:2025 – 2031 (1993). Muitas destas proteína tirosina cinases têm sido constatadas estar envolvidas em trajetos de

sinalização celular envolvidos em várias condições patológicas, incluindo mas não limitados em câncer e distúrbios hiperproliferativos e distúrbios imunes.

As cinases dependentes de ciclina CDKs representam um grupo de enzimas intracelulares, que controlam a progressão através do ciclo celular e têm papéis essenciais na proliferação celular. Vide Cohen, Nature, 1:309-315 (2002). Exemplos de CDKs incluem mas não são limitados a cinase dependente de ciclina 2 (CDK2), cinase dependente de ciclina 7 (CDK7), cinase dependente de ciclina 6 (CDK6) e proteína de controle da divisão celular 2 (CDC2). As CDKs têm estado implicadas na regulação das transições entre diferentes fases do ciclo celular, tais como a progressão de um estágio quiescente de G₁ (o intervalo entre mitose e o início da replicação do DNA para uma nova rodada de divisão celular) para S (o período de síntese do DNA ativo) ou a progressão de G₂ para a fase M, em que a mitose ativa e a divisão celular ocorrem. Vide, p. ex., os artigos compilados em Science, vol. 274 (1996), págs. 1643 – 1677; e Ann. Rev. Cell Dev Biol, vol. 13 (1997), pp. 261-291, Os complexos de CDK são formados através da associação de uma subunidade de ciclina regulatória (p. ex., ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3, e E) e uma subunidade de cinase catalítica (p. ex., cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5 e CDK6). Como o nome implica, as CKDs exibem uma absoluta dependência da subunidade de ciclina, a fim de fosforilar seus substratos alvo, e diferentes pares de cinase/ciclina funcionam para regular a progressão através de partes específicas do ciclo celular. As CDKs têm estado implicadas em vários estados doentes, incluindo mas não limitados àqueles exibindo o fenótipo de câncer, vários distúrbios neoplásticos e em distúrbios neurológicos. Hunter, Cell 100:113-127 (2000).

As proteína cinases ativadas por mitógeno (MAP) participam da transdução de sinais do núcleo da célula, em resposta a estímulos extracelulares. Exemplos de cinases MAP incluem mas não são limitadas a proteína cinase ativada por mitógeno 3 (MAPK3), proteína cinases ativada

por mitógeno 1 (ERK2), proteína cinase ativadas por mitógeno 7, proteína cinase ativada por mitógeno 8 (JNK1), proteína cinase ativada por mitógeno 14 (p38 alfa), proteína cinase ativada por mitógeno 10 (MAPK10), alfa proteína cinases JNK3, proteína cinases ativada por estresse JNK2 e proteína cinase ativada por mitógeno 14 (MAPK14). As cinases MAP são uma família de serina/treonina cinases direcionadas por prolina, que medeiam a transdução de sinal dos receptores extracelulares ou choque térmico, ou radiação UV. Vide Sridhar et al, Pharmaceutical Research, 17:11 1345-1353 (2000). As MAP cinases ativam-se através da fosforilação da treonina e tirosina por proteína cinases de dupla especificidade, incluindo tirosina cinases tais como fatores de crescimento. A proliferação e diferenciação celular têm mostrado estar sob o controle regulatório de múltiplas cascatas de MAP cinases. Vide Sridhar et al., Pharmaceutical Research, 17:11 1345-1353 (2000). Como tal, o trajeto da MAP cinase representa papéis críticos em numerosos estados 10 doenios. Por exemplo, defeitos nas atividades das MAP cinases mostraram resultar em proliferação de células aberrantes e carcinogênese. Vide Hu et al., Cell Growth Differ. 11:191-200 (2000); e Das et al., Breast Cancer Res. Treat. 40:141 (1996). Além disso, a atividade da MAP cinase têm também estado implicada na resistência à insulina associada com o diabetes tipo 2, 15 Vide Virkamaki et al., J. Clin. Invest. 103:931-943 (1999).

As p90 ribossomais S6 cinases (Rsk) são serina/treonina cinases. Os membros da família Rsk funcionam em crescimento de células ativadas por mitógeno e proliferação, diferenciação e sobrevivência de célula. Exemplos de membros da família Rsk de cinases incluem mas não são limitados a proteína ribossomal S6 cinase, 90 kDa, polipeptídeo 2 (Rsk3), proteína ribossoal S6 cinase, 90 kDa, polipeptídeo 6 (Rsk4), proteína ribossomal S6 cinase, 90kDa, polipeptídeo 1 (Rsk1/p90Rsk). Os membros da família rsk são ativados por cinases relacionadas por sinal extracelular ½ e proteína cinase 1 dependente de fosfoinositida. Frodin e Gammeltoft, Mol.

Cell. Endocrinol. 151 :65-77 (1999). Sob condições basais, as RSK cinases são localizadas no citoplasma das células e na estimulação por mitógenos, a RSK ativada (fosforilada por cinase relacionada extracelularmente) desloca-se transitoriamente para a membrana plasmática, onde tornam-se completamente ativadas. As RSK totalmente ativadas fosforilam substratos que estão envolvidos no crescimento, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Richards et al., Curr. Biol. 9:810-820 (1999); Richards et al, Mol. Cell. Biol. 21:7470-7480 (2001). Os trajetos de RSK têm estado associados com a modulação do ciclo celular. Gross et al., J. Biol. Chem. 276(49): 10 46099-46103 (2001). Os dados atuais sugerem que pequenas moléculas que inibem Rsk podem ser agentes terapêuticos úteis para a prevenção e tratamento do câncer e doenças inflamatórias.

Os membros da família de proteína cinases de ponto de teste são serina/treonina cinases, que representam um importante papel na progressão do ciclo celular. Exemplos dos membros da família de ponto de teste incluem mas não são limitados a CHK1 e CHK2, Os pontos de teste são sistemas de controle que coordenam a progressão do ciclo celular influenciando a formação, ativação e subsequente inativação das cinases dependentes de ciclina. Os pontos de teste evitam a progressão do ciclo celular em ocasiões apropriadas, mantêm o equilíbrio metabólico das células, enquanto a célula é detida e, em alguns exemplos, podem induzir apoptose (morte celular programada) quando as necessidades do ponto de teste não foram satisfeitas. Vide, p. ex., O'Connor, Cancer Surveys, 29: 151-182 (1997); Nurse, Cell, 91 : 865-867 (1997); Hartwell et al., Science, 266: 1821-20 1828 (1994); Hartwell et al, Science, 246: 629-634 (1989). Os membros da família do ponto de teste das cinases têm estado implicados em distúrbios proliferativos celulares, fenótipos de câncer e outras doenças relacionadas com a avaria e reparo do DNA. Kohn, Mol. Biol. Cell 10:2703-2734 (1999); Ohi e Gould, Curr. Opin. Cell Biol. 11: 267-273 (1999); Peng, et al., Science 25 266: 1821-1828 (1994).

277:1501-1505 (1997).

As aurora cinases são uma família de serina-treonina cinases mitóticas multigenes, que funciona como uma classe de novos oncogenes. Estas cinases compreendem membros aurora-A e aurora-B. As aurora cinases 5 são hiperativadas e/ou superexpressas em diversos tumores sólidos, incluindo mas não limitado a cânceres de mama, ovário, próstata, pâncreas e colorretal. Em particular, a aurora-A é uma centrossoma cinase que representa um importante papel na progressão do ciclo celular e proliferação celular. A aurora-A é localizada na região do cromossoma 20q13, que é freqüentemente 10 amplificada em diversos diferentes tipos de tumores malignos, tais como cânceres colorretal, da mama e bexiga. Há também uma elevada correlação entre aurora-A e aneuploidia de elevado grau histo-prognóstico, tornando a cinase um veículo prognóstico potencial. A inibição da atividade da aurora cinase poderia ajudar a reduzir a proliferação celular, o crescimento tumoral e 15 potencialmente a tumorigênese. Uma descrição detalhada da função da aurora cinase é recapitulada em Oncogene 21 :6175-6183 (2002).

As proteína serina/treonina cinases contendo espiral espiralado associada com Rho ROCK-I e ROCK-II pensa-se representarem um papel principal na dinâmica citoesquelética ao servir como efetores a jusante da 20 família Rho/Rac das pequenas GTPases ativadas por citocina e fator de crescimento. As ROCKs fosforilam vários substratos, incluem mas não são limitados a fosfatase de cadeia leve de miosina, cadeia leve de miosina, proteínas ezrin-radixin-moesin e LIM (para Lin11, Is11 e Mec3) cinases. As ROCKs também medeiam a formação de fibras de estresse de actina e 25 adesões focais em vários tipos de célula. As ROCKs têm um importante papel na migração celular aumentando a contratilidade celular. Elas são necessárias para retração da cauda dos monócitos e células cancerosas e um inibidor de ROCK foi usado para reduzir a disseminação celular do tumor *in vivo*. Recentes experimentos definiram novas funções das ROCKs nas células,

incluindo posicionamento do centrossoma e regulação do tamanho da célula, o que poderia contribuir para vários estados fisiológicos e patológicos. Vide Nature Reviews Mol. Cell Biol. 4, 446-456 (2003). Os membros da família ROCK são alvos de intervenção atrativos para uma variedade de patologias, 5 incluindo câncer e doença cardiovascular. Por exemplo, os inibidores da Rho cinase podem ser agentes terapêuticos úteis para hipertensão, angina do peito e asma. Além disso, espera-se que Rho represente um papel nos distúrbios da circulação periférica, arteriosclerose, inflamação e doença autoimune e, como tal, é um alvo útil para terapia.

10 A S6 cinase ribossomal 70 kDa (p70S6K) é ativada por numerosos mitógenos, fatores de crescimento e hormônios. A ativação de p70S6K ocorre através da fosforilação em numerosos sítios e o alvo principal da cinase ativada é a proteína ribossomal S6 40S, um componente principal da maquinaria envolvida na síntese da proteína em células mamíferas. Além 15 de seu envolvimento na relação da translação, a ativação de p70S6K tem estado implicada no controle do ciclo celular, diferenciação das células neuronais, regulação da motilidade celular e uma resposta celular que é importante na metástase tumoral, imunidade e reparo do tecido. A modulação da atividade da p70S6 cinase pode ter implicações terapêuticas em distúrbios 20 tais como câncer, inflamação e várias neuropatias. Uma argumentação detalhada de p70S6K cinases pode ser encontrada em Prog. Cell Cycle Res. 1:21-32 (1995), e Immunol Cell Biol. 78(4):447-51 (2000).

25 A glicogênio sintase cinase 3 (GSK-3) é uma serina/treonina cinase ubliquamente expressa e constitutivamente ativa, que fosforila os substratos celulares e, desse modo, regula uma larga variedade de funções celulares, incluindo o desenvolvimento, metabolismo, transcrição genética, translação de proteína, organização citoesquelética, regulação do ciclo celular e apoptose. A GSK-3 foi inicialmente descrita como uma enzima chave envolvida no metabolismo do glicogênio, mas é agora sabida regular uma

variada formação de funções celulares. Duas formas da enzima, GSK-3 α e GSK-3 β , foram anteriormente identificadas. A atividade de GSK-3 β é negativamente regulada pela proteína cinases B/Akt e pelo trajeto de sinalização Wnt. Os inibidores das moléculas pequenas de GSK-3 podem, 5 portanto, ter diversos usos terapêuticos, incluindo o tratamento de doenças neurodegenerativas, diabetes tipo II, distúrbios bipolares, acidente vascular cerebral, câncer e doença inflamatória crônica. Recapitulado em Role of glycogen synthase kinase-3 in cancer: regulation by Wnts e other signaling pathways (Adv Cancer Res.; 84:203 -29, 2002); Glycogen synthase kinase 3 10 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer, e inflammation (Med Res Rev.; 22(4):373-84, 2002); Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt cell survival pathway. (J. Biol Chem., 273 (32): 19929-32, 1998).

Em razão das proteína cinases regularem quase todos os 15 processo celulares, incluindo metabolismo, proliferação celular, diferenciação celular e sobrevivência celular, elas são alvos atrativos para intervenção terapêutica para vários estados doentios. Por exemplo, o controle do ciclo celular e angiogênese, em que as proteína cinases representam um papel principal, são processos celulares associados com numerosas condições 20 doentias, tais como mas não limitadas a câncer, doenças inflamatórias, angiogênese anormal e doenças relacionadas com elas, ateroscleroze, degeneração macular, diabetes, obesidade e dor.

As proteína cinases tornaram-se os alvos atrativos para o tratamento de cânceres. Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93 :79- 25 98 (2002). Foi proposto que o envolvimento das proteína cinases no desenvolvimento de malignidades humanas pode ocorrer por: (1) rearranjos genômicos (p. ex., BCR-ABL em leucemia mielógena crônica), (2) mutações resultando em atividade de cinase constitutivamente ativa, tais como leucemia mielógena aguda e tumores gastrintestinais, (3) desregulação da atividade da

cinase por ativação de oncogenes ou perda de funções supressoras de tumor, tais como em cânceres com RAS oncogênico, (4) desregulação da atividade da cinase por superexpressão, como no caso de EGFR e (5) expressão ectópica dos fatores de crescimento, que podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção do fenótipo neoplástico. Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002).

Certos cânceres são associados com a angiogênese. A angiogênese é o crescimento de novos vasos sanguíneos capilares da vasculatura pré-existente. Risau, W., Nature 386:671-674 (1997). Foi mostrado que as proteína cinases podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção do fenótipo neoplástico. Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics 93:79-98 (2002). Por exemplo, VEGF A-D e seus quatro receptores têm estado implicados em fenótipos que envolvem a neovascularização e permeabilidade vascular aumentada, tal como angiogênese tumoral e linfangiogênese. Matter, A., DrugDiscov. Today 6:1005-1023 (2001).

A doença cardiovascular (“CVD”) é responsável por quase um quarto do total anual de mortes mundiais. Os distúrbios vasculares, tais como aterosclerose e restenose resultam de crescimento desregulado das paredes dos vasos e da restrição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais. Vários trajetos de cinase, p. ex., JNK, são ativados por estímulos aterogênicos e regulados através da produção de citocina e fator de crescimentos locais em células vasculares. Yang et al., Immunity 9:575 (1998). A isquemia e isquemia acoplada com reperfusão do coração, rins ou cérebro resultam em morte celular e formação de cicatriz, o que pode finalmente resultar em insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou disfunção cerebral. Em transplante de órgãos, a reperfusão de órgãos anteriormente isquêmicos resulta em lesão aguda de tecido mediada por leucócito e retardo da função de enxerto. Os trajetos de isquemia e reperfusão são mediados por várias cinases. Por

exemplo, o trajeto JNK tem estado ligado a avaria do tecido mediada por leucócito. Li et al., Mol. Cell. Biol. 16:5947-5954 (1996). Finalmente, a aumentada apoptose em tecidos cardíacos tem também estado ligada à atividade da cinase. Pombo et al., J. Biol. Chem. 269:26546-26551 (1994).

A elucidação da complexidade dos trajetos da proteína cinase e da complexidade da relação e interação entre as várias proteína cinases e trajetos de cinase salienta a importância do desenvolvimento de agentes farmacêuticos capazes de atuar como moduladores, reguladores ou inibidores da proteína cinase, que têm atividade benéfica sobre as múltiplas cinases ou múltiplos trajetos de cinase.

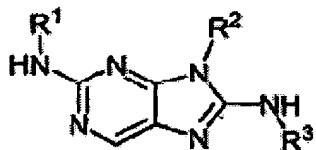
Portanto, foi sugerido que, devido à complexidade das cascatas de sinalização intracelulares dos trajetos da proteína cinase, os agentes que afetam os múltiplos trajetos simultaneamente podem ser necessários para atividade clínica significativa. Na realidade, sabe-se que alguns medicamentos de cinase, tais como Gleevec®, realmente alvejam diversas cinases ao mesmo tempo. Gleevec® principalmente alveja uma proteína de fusão mutante contendo a cinase abl, que é criada por um evento de translocação cromossomal 9:22; Gleevec® também alveja kit-c, uma tirosina cinase implicada em tumores estromais gastrintestinais (GIST). Entretanto, em recentes experimentos clínicos, os pacientes desenvolveram resistência a Gleevec® ou apresentaram resposta incompleta ao tratamento.

Portanto, permanece uma necessidade de novos moduladores da cinase.

A citação ou identificação de qualquer referência na Seção 2 deste pedido não é para ser interpretada como uma admissão de que a referência é técnica anterior ao presente pedido.

3.SUMÁRIO

São providos aqui compostos tendo a seguinte fórmula (I):



e seus sais, polimorfos, clatratos, salvatos, hidratos, estereoisômeros e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, em que R¹, R² e R³ são como definidos aqui.

Um composto de fórmula (I) ou um seu sal, clatrato, solvato, 5 hidrato, estereoisômero ou pró-droga farmaceuticamente aceitável (cada um sendo referido aqui como um “Composto de Aminopurina”) é útil para tratar ou evitar câncer, uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma condição autoimune uma condição inflamatória, degeneração macular, lesão por isquemia-reperfusão, dor e síndromes relacionadas, emaciamento 10 relacionado com doença, uma condição relacionada com asbestos, hipertensão pulmonar, lesão/avaria do sistema nervoso central (CNS) ou uma condição tratável ou evitável por inibição de um trajeto de cinase, em uma forma de realização, o trajeto JNK.

São ainda providas aqui composições compreendendo uma 15 quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina e composições compreendendo uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina e um portador ou veículo farmaceuticamente aceitável. As composições são úteis para tratar ou evitar câncer, uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma condição autoimune, uma condição inflamatória, degeneração 20 macular, lesão por isquemia-reperfusão, dor e síndromes relacionadas, emaciamento relacionado com doença, uma condição relacionada com asbestos, hipertensão pulmonar, lesão/avaria do sistema nervoso central (CNS) ou uma condição tratável ou evitável por inibição de um trajeto de cinase, em uma forma de realização, o trajeto JNK.

25 Providos aqui ainda são métodos para tratar ou evitar câncer,

uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma condição inflamatória, uma condição metabólica, uma condição autoimune, degeneração macular, lesão por isquemia-reperfusão, dor e síndromes relacionadas, emaciamento relacionado com doença, uma condição relacionada com asbestos, hipertensão 5 pulmonar, lesão/avaria do sistema nervoso central (CNS) ou uma condição tratável ou evitável por inibição do trajeto da cinase, em uma forma de realização, o trajeto JNK, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do tratamento ou prevenção.

10 Em uma forma de realização, o composto de Aminopurina alveja duas ou mais das seguintes: cinases da família da cinase src, cinases da família da cinase Rsk, cinases da família de CDK, cinases da família da cinase MAPK e tirosina cinases tais como cinases Fes, Lyn e Syk. O agente pode alvejar duas ou mais cinases da mesma família ou pode alvejar cinases 15 representando duas ou mais famílias ou classes de cinase.

Providos ainda aqui são sondas (p. ex., enxerto de sonda) contendo ou revestidas com uma quantidade de um Composto de Aminopurina eficaz para tratar ou evitar uma doença cardiovascular ou doença renal.

20 As presentes formas de realização podem ser entendidas mais totalmente por referência à descrição detalhada e exemplos, que são destinados a exemplificar formas de realização não-limitativas.

4. DESCRIÇÃO DETALHADA

4.1 DEFINIÇÕES

25 Um grupo “C₁₋₆alquila” é um hidrocarboneto não-cíclico, de cadeia reta ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono. -(C₁₋₆ alquilas) representativas incluem -metila, -etila, -n-propila, -n-butila, -n-pentila e -n-hexila; enquanto alquilas ramificadas saturadas incluem -isopropila, -sec-butila, -isobutila, -terc-butila, -isopentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-

metilpentila, 2,3-dimetilbutila e similares. Um grupo -(C₁-C₆alquila) pode ser substituído ou não substituído.

Um grupo “alcóxi” é um grupo -O-(C₁-C₆alquila), em que C₁₋₆ alquila é definida acima, incluindo -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, -O(CH₂)₅CH₃, e similares.

Um grupo “alcoxialquila” é um grupo (C₁₋₆ alquíleno)-O-(C₁-C₆alquila), em que cada C₁₋₆ alquila é independentemente um grupo C₁₋₆ alquila definido acima, incluindo -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₂OCH₂CH₃, -(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, e similares.

Um grupo “alquilamino” é um grupo mono-alquilamino ou dialquilamino, tal como -NH(C₁-C₆alquila), -N(C₁₋₆ alquil)(C₁₋₆ alquila), -NH(C₃₋₁₀ cicloalquila), -N(C₃₋₁₀ cicloalquil)(C₃₋₁₀ cicloalquila) ou -N(C₁-C₆alquil)(C₃-C₁₀cicloalquila), em que cada C₁-C₆ alquila e C₃₋₁₀ cicloalquila é independentemente como definido aqui, incluindo mas não limitado a -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃, -NH(CH₂)₅CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N((CH₂)₂CH₃)₂, e -N(CH₃)(CH₂CH₃).

Um grupo “aminocarbonila” é um grupo -C(O)NR₂, em que cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila alquila definido acima, em que cada grupo C₁₋₆ alquila pode ser opcionalmente substituído.

Um grupo “aminoalquila” é um grupo -C(O)NR₂, em que cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila definido acima, em que cada grupo C₁-C₆ alquila pode ser opcionalmente substituído.

Um grupo “acilamino” é um grupo C₁₋₆ alquila substituído com um ou mais grupos NR₂, em que R é hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila definido acima, em que cada grupo C₁-C₆ alquila pode ser ainda

opcionalmente substituído.

Um grupo “alcanossulfonilamino” é um grupo $-NR-SO_2-C_{1-6}$ alquila, em que R é hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila definido acima, em que cada grupo C_{1-6} alquila pode ser opcionalmente substituído.

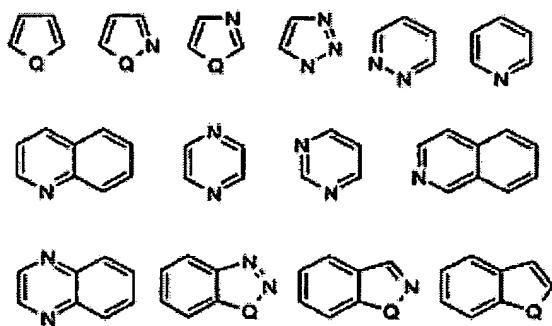
5 Um grupo “ C_{3-10} cicloalquila” é um grupo alquila cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, tendo um único anel cíclico ou múltiplos anéis condensados ou em ponte, que podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 3 grupos alquila. Tais grupos cicloalquila incluem, como exemplo, estruturas de anel único, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, 10 cicloheptila, ciclooctila, 1-metilciclopropila, 2-metilciclopentila, 2-metilciclooctila, e similares, ou estruturas em múltiplos anéis ou em anéis em ponte, tais como adamantanila e similares. Um grupo $-(C_{3-10}$ cicloalquila) pode ser substituído ou não substituído. Tais grupos de cicloalquila substituídos incluem, como exemplo, cicloexanona e similares.

15 Uma “carboxila” ou “carbóxi” é um grupo $-COOH$.

Um “halogênio” é flúor, cloro, bromo ou iodo.

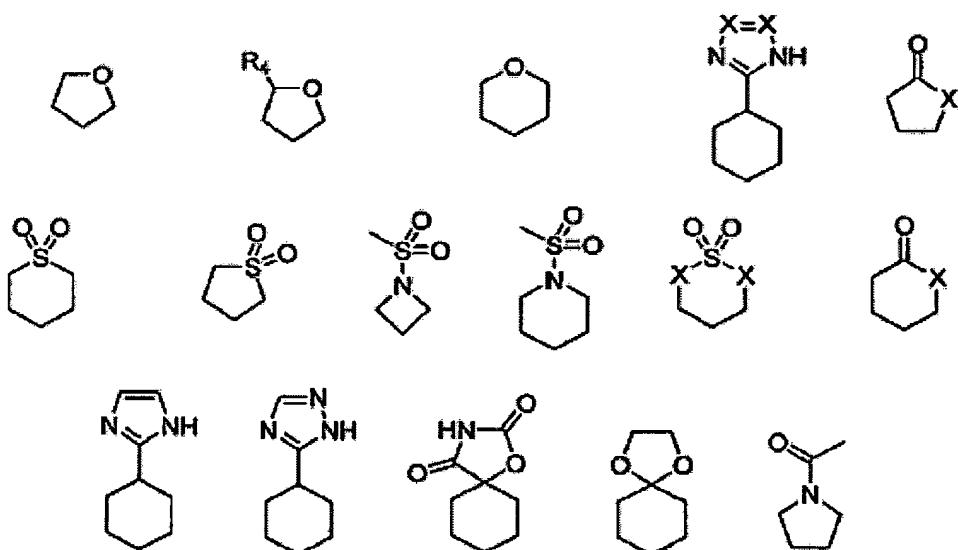
20 Um grupo “arila” é um grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono, tendo um único anel (p. ex., fenila) ou múltiplos anéis condensados (p. ex., naftila ou antrila). Arilas particulares incluem fenila, bifenila, naftila e similares, um grupo arila pode ser substituído ou não substituído.

25 Um grupo “ C_{3-10} heteroarila” é um sistema de anéis arila tendo um a quatro heteroátomos como átomos do anel em um sistema de anéis heteroaromático, em que o resto dos átomos são átomos de carbono. Heteroátomos adequados incluem oxigênio, enxofre e nitrogênio. Em certas formas de realização, o sistema de anéis heterocíclico é monocíclico ou bicíclico. Exemplos não limitantes incluem o seguinte:



em que Q é CH₂, C=CH₂, O, S ou NH. Um grupo -(C₃₋₁₀ heteroarila) pode ser substituído ou não substituído.

Um “C₃₋₁₀ heterociclo” é uma cicloalquila aromática ou não-aromática, tendo de 3 a 10 átomos no anel em que um a quatro dos átomos de carbono do anel são independentemente substituídos com um heteroátomo do grupo consistindo de O, S e N. Exemplos representativos de um heterociclo incluem mas não são limitados a azetidina, benzofuranila, benzotiofeno, indolila, benzopirazolila, cumarinila, isoquinolinila, morfolinila, pirrolila, pirrolidinila, tiofenila, furanila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, 10 quinolinila, pirimidinila, piridinila, piridonila, pirazinila, piridazinila, isotiazolila, isoxazolila, (1,4)-dioxano, (1,3)-dioxolano, 4,5-diidro-1H-imidazolila, tetraidropirano, tetraidrofurano e tetrazolila. Exemplos não limitativos adicionais incluem os seguintes:



incluindo seus estereoisômeros e enantiômeros,
15 em que cada ocorrência de X é independentemente CH₂, O, S

ou N e R⁴ é H, substituída ou não substituída C₁-C₆ alquila, substituída ou não substituída arila, substituída ou não substituída C₃₋₁₀ cicloalquila, substituída ou não substituída C₃-C₁₀heterociclo ou substituída ou não substituída C₃₋₁₀ heteroarila. Um grupo -(C₃₋₁₀heteroarila) pode ser substituído ou não substituído. Um grupo C₃₋₁₀ heterociclo) pode ser substituído ou não substituído.

Um grupo “heterociclocarbonila” é um grupo -C(O)-C₃-C₁₀heterociclo, em que o grupo C₃₋₁₀ heterociclo pode ser opcionalmente substituído.

Um grupo “hidroxialquila” é um grupo alquila como descrito acima, substituído com um ou mais grupos hidróxi.

Em uma forma de realização, quando os grupos aqui descritos são ditos serem “substituídos”, eles podem ser substituídos com qualquer substituinte ou substituintes que não afetem adversamente a atividade do Composto de Aminopurina. Exemplos de substituintes são aqueles encontrados nos compostos e formas de realização exemplificativos descritos aqui, bem como halogênio (cloro, iodo, bromo ou fluoro); C₁₋₆ alquila; C₂₋₆ alquila; C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila; hidroxila; C₁₋₆ alcoxila; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxila; tiocarbonila; sulfonila; sulfonamida; cetona; aldeído; éster; oxigênio (=O); halo alquila (p. ex., trifluorometila); B(OH)₂, carbocíclica carbocíclica, que pode ser monocíclica ou policíclica fundida ou não fundida (p. ex., ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclohexila), ou uma heterocicloalquila, que pode ser monocíclica, ou monocíclica fundida ou não-fundida (p. ex., pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tiazinila); arila carbocíclica ou heterocíclica, monocíclica ou policíclica fundida ou não fundida (p. ex., fenila, naftila, pirrolila, indolila, furanila, tiofenila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, acridinila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila,

benzimidazolila, benzotiofenila, ou benzofuranila); amino (primário, secundário ou terciário); alquila O-inferior; O-arila, arila; arila alquila inferior; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃.

5 "JNK" significa uma proteína ou uma sua isoforma expressa por um gene JNK 1, JNK 2, ou JNK 3 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, AJ., Cavanagh, J., Shiss, H.K., Derijard, B. e Davis, RJ. The EMBOJ. 15:2760-2770 (1996)).

Como usada aqui, a expressão “sal(ais) farmaceuticamente aceitável(é)” refere-se a um sal preparado de um ácido ou base não-tóxico farmaceuticamente aceitável, incluindo um ácido e base inorgânicos e um ácido e base orgânicos. Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis dos Compostos de Aminopurina incluem mas não são limitados a sais metálicos produzidos de sais de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou orgânicos produzidos de lisina, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Ácidos não-tóxicos adequados incluem mas não são limitados ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como acético, algínico, antranílico, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, fórmico, fumárico, furóico, galacturônico, glicônico, glucurônico, glutâmico, glicólico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, lático, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mísico, nítrico, pamólico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, propiônico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, e ácido p-toluenossulfônico. Ácidos não-tóxicos específicos incluem clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico e metanossulfônico. Exemplos de sais específicos assim incluem sais de cloridreto e mesilato. Outros são bem conhecidos na técnica, vide, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) ou Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a

ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Como aqui usado, o termo “polimorfo(s)” e termos relacionados aqui referem-se a formas sólidas dos Compostos de Aminopurina tendo diferentes propriedades físicas como resultado da ordem das moléculas da treliça de cristal. As diferenças em propriedades físicas exibidas pelas formas sólidas afetam os parâmetros farmacêuticos, tais como estabilidade na armazenagem, compressibilidade e densidade (importante na formulação e manufatura do produto), e taxas de dissolução (um importante fator na determinação da biodisponibilidade). As diferenças em estabilidade podem resultar de mudanças na reatividade química (p. ex., oxidação diferencial, de modo que uma forma de dosagem descolore mais respectivamente quando consistindo de uma forma sólida do que quando compreendendo outra forma sólida) ou mudanças mecânicas (p. ex., esmigalhamento dos tabletes na armazenagem visto que um polimorfo cineticamente favorecido converte-se em forma sólida termodinamicamente mais estável) ou ambas (p. ex., os tabletes de uma forma sólida são mais susceptíveis a decomposição em elevada umidade). Como resultado das diferenças de solubilidade/dissolução, no caso extremo, algumas transições de forma sólida podem resultar em falta de potência ou, no outro extremo, toxicidade. Além disso, as propriedades físicas do cristal podem ser importantes no processamento, por exemplo, uma forma sólida poderia ser mais provável formar solvatos ou poderia ser de difícil filtragem e lavagem livres de impurezas (isto é, o formato da partícula e a distribuição do tamanho poderiam ser diferentes entre uma forma sólida em relação à outra).

Como aqui usado e a menos que de outro modo indicado, o termo “clatrato” significa um Composto de Aminopurina, ou um seu sal, na forma de uma treliça de cristal, que contém espaços (p. ex., canais) que têm uma molécula hóspede (p. ex., um solvente ou água) aprisionada dentro ou uma treliça de cristal em que um Composto de Aminopurina é uma molécula

hóspede.

Como aqui usado e a menos que de outro modo indicado, o termo “hidrato” significa um Composto de Aminopurina, ou um seu sal, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica de água ligada por forças intermoleculares não-covalentes.

Como usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo “solvato” significa um Composto de Aminopurina ou um seu sal, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica de um solvente ligado por forças intermoleculares não-covalentes.

Como aqui usado e a menos que de outro modo indicado, o termo “pró-droga” significa um derivativo de Composto de Aminopurina que pode hidrolisar, oxidar ou de outro modo reagir sob condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para prover um composto ativo, particularmente um Composto de Aminopurina. Exemplos de pró-drogas incluem mas não são limitados a derivativos e metabólitos de um Composto de Aminopurina que inclui componentes bio-hidrolisáveis, tais como amidas bio-hidrolisáveis, ésteres bio-hidrolisáveis, carbamatos bio-hidrolisáveis, carbonatos bio-hidrolisáveis, ureídos bio-hidrolisáveis e análogos de fosfato bio-hidrolisáveis. Em certas formas de realização, os pró-drogas dos compostos com grupos funcionais carboxila são os ésteres de alquila inferior do ácido carboxílico. Os ésteres de carboxilato são convenientemente formados esterificando-se qualquer um dos componentes de ácido carboxílico presentes na molécula. Os pró-drogas podem tipicamente ser preparados usando-se métodos bem conhecidos, tais como aqueles descritos por Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) e Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

Como aqui usado e a menos que de outro modo indicado, o termo “estereoisômero” ou “estereometricamente puro” significa um

estereoisômero de um Composto de Aminopurina que é substancialmente livre de outros estereoisômeros daquele composto. Por exemplo, um composto estereometricamente puro, tendo um centro quiral, será substancialmente livre do enantiômero oposto do composto. Um composto 5 estereomericamente puro tendo dois centros quirais será substancialmente livre de outros diastereômeros do composto. Um composto estereometricamente puro típico compreende mais do que cerca de 80 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 20 % em peso de outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 90 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 10 % em peso dos outros estereoisômeros do composto, mais do que cerca de 95 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 5 % em peso dos outros estereoisômeros do composto, ou mais do que cerca de 97 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 3 % em 10 peso dos outros estereoisômeros do composto. Os Compostos de Aminopurina podem ter centros quirais e podem ocorrer como racematos, enantiômeros ou diastereômeros individuais e suas misturas.

15

Vários Compostos de Aminopurina contêm um ou mais centros quirais e podem existir como misturas racêmicas de enantiômeros, 20 misturas de diastereômeros ou compostos enantiomérica ou opticamente puros. O uso de formas estereometricamente puras de tais Compostos de Aminopurina, bem como o uso de misturas dessas formas são abrangidos pelas formas de realização aqui descritas. Por exemplo, misturas compreendendo quantidades iguais ou desiguais dos enantiômeros de um 25 Composto de Aminopurina particular podem ser usadas nos métodos e composições aqui descritos. Estes isômeros podem ser assimetricamente sintetizados ou resolvidos usando-se técnicas padrão, tais como colunas quirais ou agentes de resolução quiral. Vide, p. ex., Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, Nova Iorque,

1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents e Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

5 Deve também ser observado que os Compostos de Aminopurina incluem isômeros E e Z ou uma sua mistura, e isômeros cis e trans ou uma sua mistura. Em certas formas de realização, os Compostos de Aminopurina são isolados como o isômero E ou Z. Em outras formas de realização, os Compostos de Aminopurina são isolados como o isômero E ou
10 Z. Em outras formas de realização, os Compostos de Aminopurina são uma mistura dos isômeros E e Z.

A expressão “quantidade eficaz”, com relação a um Composto de Aminopurina pode significar uma quantidade capaz de tratar ou evitar uma doença descrita aqui, tal como câncer, uma doença cardiovascular, uma
15 doença renal, uma condição autoimune, uma condição inflamatória, degeneração macular, lesão por isquemia-reperfusão, dor e síndromes relacionados, emaciamento relacionado com doença, uma condição relacionada com asbestos, hipertensão pulmonar, lesão/avaria do sistema nervoso central (CNS) ou uma condição tratável ou evitável por inibição de
20 um trajeto de cinase, em uma forma de realização, o trajeto JNK.

Como aqui usada, a expressão “degeneração macular” abrange todas as formas de doenças degenerativas maculares, independente da idade do paciente, embora algumas doenças degenerativas maculares sejam mais comuns em certos grupos de idade. Estas incluem mas não são limitados a
25 doença de Best ou viteliforme (mais comum em pacientes abaixo de cerca de sete anos de idade); doença de Stargardt, distrofia macular juvenil ou fundus flavimaculatus (mais comum em pacientes entre cerca de cinco e cerca de 20 anos de idade); doença de Behr, doença de Sorsby, doença de Doyne ou distrofia favo de mel (mais comum em pacientes entre cerca de 30 e cerca de

50 anos de idade); e degeneração macular relacionada com a idade (mais comum em pacientes de cerca de 60 anos de idade ou mais velho). Em uma forma de realização, a causa da doença degenerativa macular é genética. Em outra forma de realização, a causa da doença degenerativa macular é trauma 5 físico. Em outra forma de realização, a causa da doença degenerativa macular é diabetes. Em outra forma de realização, a causa da doença degenerativa macular é má-nutrição. Em outra forma de realização, a causa da doença degenerativa macular é infecção.

Como aqui usada, a frase “lesão por isquemia-reperfusão” inclui lesão que ocorre durante ou como um resultado de cirurgia, incluindo mas não limitado a cirurgia de enxerto de derivação de artéria coronária, angioplastia coronária transluminal, cirurgia ortopédica, cirurgia de órgão/vaso, cirurgia de remoção de placa/tumor ou cirurgia de transplante de órgão/tecido (doador ou receptor). A frase “lesão por isquemia-reperfusão” 10 também inclui lesão que ocorre a um órgão ou tecido ex vivo antes do transplante.

Como usado aqui, a frase “dor e síndromes relacionadas” inclui dor nociceptiva, tal como aquela resultante de trauma físico (p. ex., um corte ou contusão da pele; ou uma queimadura química ou térmica), 20 osteoartrite, artrite reumatóide ou tendinite; dor miofascial, dor neuropática, tal como aquela associada com acidente vascular cerebral, neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia posterpética, neuralgia trigeminal, fibromialgia ou neuropatia induzida iatrogenicamente por medicamentos, tais como vincristina, velcade ou talidomida; ou dor mista (isto é, dor com 25 componentes tanto nociceptivos como neuropáticos). Outros tipos de dor que podem ser tratados ou evitados administrando-se uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do mesmo incluem mas não são limitados a dor visceral; dor de cabeça (p. ex., dor de cabeça de hemicrânia); CRPS; CRPS tipo I; CRPS tipo II; RSD; distrofia

neurovascular reflexa; distrofia reflexa; síndrome de dor simpaticamente mantida; causalgia; atrofia de osso de Sudeck; algoneurodistrofia; síndrome do ombro e da mão; distrofia pós-traumática; disfunção autonômica; dor relacionada com o câncer; dor de membro fantasma; síndrome da fadiga 5 crônica; dor pós-operativa; dor de lesão do cordão espinhal; dor pós-accidente vascular cerebral central; radiculopatia; sensibilidade à temperatura, mudança delicada ou de cor da pele (alodinia); dor de condições hipertérmicas ou hipotérmicas; e outras condições dolorosas (p. ex., neuropatia diabética, neuropatia luética, neuralgia posterpética, neuralgia trigeminal).

10 A expressão “emaciamento relacionado com doença” significa emaciamento (p. ex., uma perda de massa física através da decomposição do tecido corporal) associado com uma doença tal como HIV, AIDS, câncer, doença renal de estágio final, insuficiência dos rins, doença cardíaca crônica, doença pulmonar obstrutiva, tuberculose, artrite reumatóide, uma doença 15 inflamatória crônica (p. ex., escleroderma ou doença de tecido conectivo misto) ou uma doença infecciosa crônica (p. ex., osteoartrite ou endocardite bacteriana).

20 A expressão “doença relacionada com asbestos” inclui doenças e distúrbios tais como mesotelioma maligno, asbestose, efusão pleural maligna, efusão pleural benigna, placa pleural, calcificação pleural, espessamento pleural difuso, atelectasia redonda e carcinoma broncogênico, bem como sintomas de doenças e distúrbios relacionadas com asbestos e dispnéia, obliteração do diafragma, encaixotamento semelhante a lâmina radiolucente da pleura, efusão pleural, espessamento pleural, tamanho 25 diminuído do tórax, desconforto do tórax, dor do peito, fatigabilidade fácil, febre, suores e perda de peso.

A expressão “hipertensão pulmonar” inclui doenças caracterizadas por elevações sustentadas da pressão arterial pulmonar, bem como sintomas associados com a hipertensão pulmonar, tais como dispnéia,

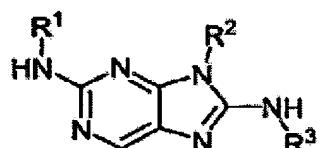
fatiga, fraqueza, dor do peito, síncope recorrente, ataques apopléticos, cabeça leve, déficits neurológicos, edema de perna e palpitações.

A expressão “lesão/avaria do sistema nervoso central (CNS)” inclui mas não é limitada a lesão cerebral primária, lesão cerebral secundária, 5 lesão cerebral traumática, lesão cerebral focal, lesão axonal difusa, lesão de cabeça, concussão, síndrome pós-concussão, contusão cerebral e laceração, hematoma subdural, hematoma epidérmica, epilepsia pós-traumática, estado vegetativo crônico, SCI completo, SCI incompleto, SCI agudo, SCI subagudo, SCI crônico, síndrome do cordão central, síndrome de Brown-Sequard, 10 síndrome do cordão anterior, síndrome do cone medular, síndrome da cauda eqüina, choque neurogênico, choque espinhal, nível alterado de consciência, dor de cabeça, náusea, êmese, perda de memória, vertigem, diplopia, visão embaçada, instabilidade emocional, perturbações do sono, irritabilidade, incapacidade de concentrar-se, nervosismo, deterioração de conduta, déficit 15 cognitivo e ataque apoplético.

O termo “paciente” inclui um animal, incluindo mas não limitado a um animal, tal como uma vaca, macaco, cavalo, carneiro, porco, galinha, peru, codorna, gato, cão, camundongo, rato, coelho ou porquinho da índia, em uma forma de realização um mamífero, em outra forma de 20 realização um humano.

4.2, COMPOSTOS DE AMINOPURINA

São providos aqui Compostos de Aminopurina tendo a seguinte fórmula (I):



e seus sais, polimorfos, clatratos, solvatos, hidratos, 25 estereoisômeros, enantiômeros e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis,

em que:

5 R¹ é substituída ou não substituída C₁-C₆ alquila, substituída ou não substituída arila, substituída ou não substituída C₃₋₁₀cicloalquila, substituída ou não substituída C₃₋₁₀ heterociclo ou substituída ou não substituída C₃₋₁₀ heteroarila;

R² é H, substituída ou não substituída C₁-C₆ alquila, substituída ou não substituída arila, substituída ou não substituída C₃₋₁₀ cicloalquila, substituído ou não substituído C₃₋₁₀ heterociclo ou substituída ou não substituída C₃₋₁₀ heteroarila; e

10 R³ é arila substituída por um ou mais halogênios ou C₃₋₁₀heteroarila substituída por um ou mais halogênios, em que o grupo arila ou C₃₋₁₀ heteroarila é opcionalmente ainda substituído com um ou mais grupos C₁₋₆ alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, 15 alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

Em uma forma de realização, os Compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila.

20 Em outra forma de realização, os Compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída, em uma forma de realização fenila substituída por alcóxi, em uma forma de realização fenila substituída por p-alcóxi e em uma forma de realização fenila substituída por p-metóxi.

25 Em outra forma de realização, os Compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por m-alcóxi, em uma forma de realização fenila substituída por m-metóxi.

Em outra forma de realização, os Compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por trifluorometila, em uma forma de realização fenila substituída por p-trifluorometila.

Em outra forma de realização, os Compostos de Aminopurina

de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₁₋₆ alquila, em uma forma de realização isopropila.

Em outra forma de realização, os Compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por p-halo, em uma forma de realização fenila substituída por p-flúor.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por p-C₁₋₆alquila, em uma forma de realização fenila substituída por p-metila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por o-halo, em uma forma de realização fenila substituída por o-fluoro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por m,p-di-halo, em uma forma de realização fenila substituída por m,p-dicloro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por m-ciano.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por p-C₃₋₁₀ heterociclo, em uma forma de realização fenila substituída por p-morfolino.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é fenila substituída por p-sulfonila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₃₋₁₀ heteroarila, em uma forma de realização piridina ou piridinonea.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₃₋₁₀ heterociclo, em uma forma de realização piperidina, piperidin-2-ona, pirrolidinona ou tetraidropirano.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é piperidina N-substituída, em uma

forma de realização piperidina substituída por N-sulfonila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₃₋₁₀ cicloalquila, em uma forma de realização cicloexila, ciclopentila ou ciclopropila.

5 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₃₋₁₀ cicloalquila substituída, em uma forma de realização C₃₋₁₀cicloalquila substituída por uma ou mais grupos C₁₋₆ alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, heterociclocarbonila, aminocarbonila, ciano, acilamino,

10 alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₃₋₁₀ cicloalquila substituída, em uma forma de realização C₃₋₁₀cicloalquila substituída por um ou mais grupos alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, aminoalquila, 15 amido, amidoalquila, carbóxi, heterociclocarbonila, sulfonamida ou sulfonaminalquila. Cicloexila e ciclopentila são grupos C₃₋₁₀ cicloalquila particulares.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é cicloexila substituída por um ou mais 20 grupos alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, aminalquila, amido, amidoalquila, carbóxi, heterociclocarbonila, sulfonamida ou sulfonaminalquila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C_{1-C₆} alquila, em uma forma de realização metila, etila, propila (p. ex., n-propila ou isopropila) ou butila (p. 25 ex., isobutila).

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₁₋₆ alquila substituída, em uma forma de realização fenila, hidróxi, C₃₋₁₀ cicloalquila, ou C₁₋₆ alquila substituída por

oxirano.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é benzila.

5 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R¹ é C₁₋₆alquila substituída, em uma forma de realização C₃₋₁₀ heterociclo (p. ex., C₁₋₆ alquila substituída por piperidina ou pirrolidina.

10 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é substituída ou não substituída C_{1-C₆} alquila, substituída ou não substituída arila, substituído ou não substituído C_{3-C₁₀} heterociclo ou substituído ou não substituído C₃₋₁₀ heteroarila.

15 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é substituída ou não substituída C₃₋₁₀ cicloalquila, em uma forma de realização cicloexila, ciclopentila, ciclobutila ou ciclopropila. Cicloexila e ciclopentila são grupos C₃₋₁₀ cicloalquila específicos. Em uma forma de realização, os substituintes C₃₋₁₀ cicloalquila incluem grupos C_{1-C₆}alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, aminalquila, amido, amidoalquila, carbóxi, heterociclocarbonila, sulfonamida e sulfonaminalquila.

20 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é cicloexila ou ciclopentila substituída por uma ou mais grupos C₁₋₆ alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, aminalquila, amido, amidoalquila, carbóxi, heterociclocarbonila, sulfonamida ou sulfonaminalquila.

25 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é cicloexila ou ciclopentila substituída por um ou mais grupos C₁₋₆alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, heterociclocarbonila, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila

ou imidazolila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é C₁₋₆ alquila, em uma forma de realização butila (p. ex., n-butila, isobutila ou t-butila), propila (p. ex., 5 isopropila), etila ou metila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é C_{1-C₆} alquila substituída, em uma forma de realização ciano, C₃₋₁₀ cicloalquila ou C₁₋₆ alquila substituída por hidróxi.

10 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é C₁₋₆ alquila substituída, em uma forma de realização C₁₋₆ alquila substituída por C₃₋₁₀ heterociclo (p. ex., piperidina ou pirrolidina) hidróxi ou amido.

15 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é arila, em uma forma de realização fenila.

20 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é C₃₋₁₀ heterociclo, em uma forma de realização piperidina, piperidin-2-ona, tetraidropirano, tetraidrofurano ou azetidina.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é C_{3-C₁₀}heterociclo, em uma forma de realização um C₃₋₁₀ heterociclo contendo enxofre, incluindo mas não limitado a 4-(1,1-dioxo)tiopirinila e 3-(1-1-dioxo)tfuranila. Em uma forma de realização particular, R² é um C₃₋₁₀ heterociclo contendo enxofre, sulfonila ou sulfonamido.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é C₃₋₁₀ heterociclo substituído, em uma forma de realização piperidila substituída por acetila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² é substituída ou não substituída 3-oxetanila, 3-tetraidrofuranila, 4-tetraidropiranoila, 4-piperidinila, 4-(1-acil)piperidinila, 4-(1-alcanossulfonil)piperidinila, 3-pirrolidinila, 3-(1-acil)pirrolidinila ou 3-(1-alcanossulfonila)pirrolidinila.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por o-halo, em uma forma de realização o-fluoro ou cloro fenila substituída.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por m-halo fenila, em uma forma de realização fenila substituída por m-fluoro ou cloro fenila substituída.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por halo, em uma forma de realização fenila substituída por p-fluoro ou cloro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por m,p-di-halo, em uma forma de realização fenila substituída por m,p-difluoro ou dicloro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por o,m-di-halo, em uma forma de realização fenila substituída por o,m-difluoro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por o,p-di-halo, em uma forma de realização fenila substituída por o-p-difluoro, fenila substituída por o-fluoro-p-bromo ou fenila substituída por o-fluoro-p-cloro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por o,o-di-halo, em uma forma de realização fenila substituída por o,o-difluoro ou fenila substituída por o-cloro-o-fluoro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é fenila substituída por 2,4,6-tri-halo, em uma forma de realização fenila substituída por trifluoro.

5 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é substituído com o-halo, em uma forma de realização substituído com o-fluoro ou cloro, e fenila substituída por m-trifluorometila.

10 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é C₃.C₁₀heteroarila substituída por halo, em uma forma de realização piridina substituída por halo.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² não é aminometila.

15 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² não é um anel heterocíclico de cinco membros.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² não é um anel heterocíclico contendo N de cinco membros.

20 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² não é um anel heterocíclico contendo-O de cinco membros.

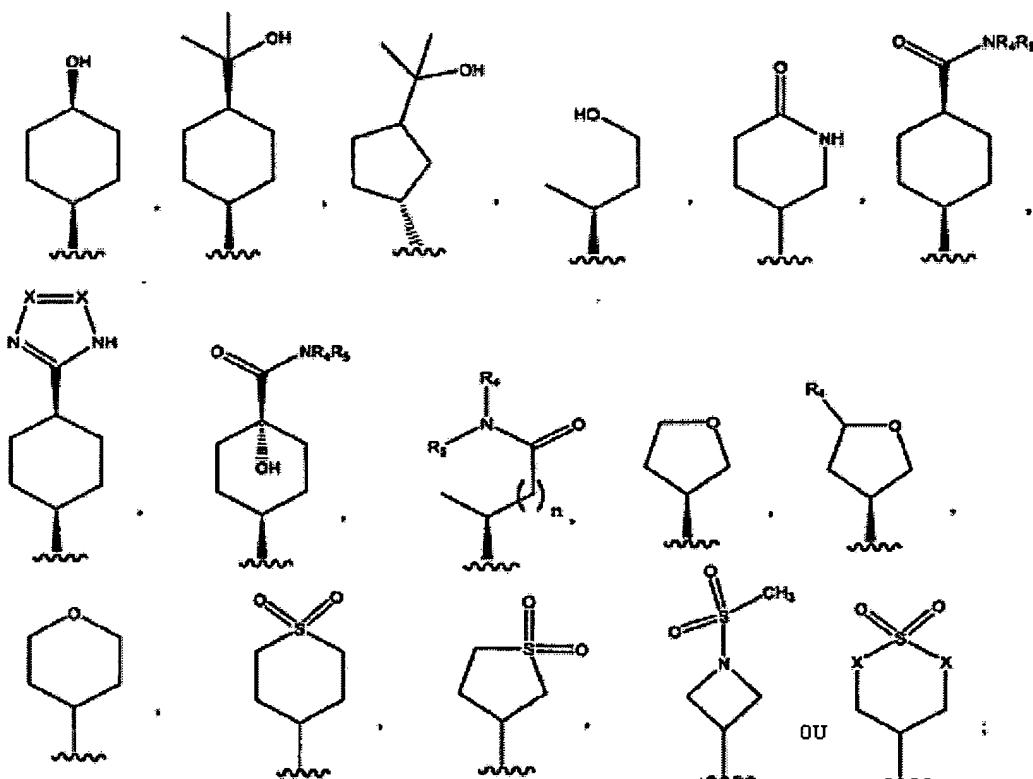
Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² não é 2-tetraidrofuranila.

25 Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R² não é 2-pirrolidinila.

Em uma outra forma de realização, são providos aqui Compostos de Aminopurina de fórmula (I) e seus sais, polimorfos, clatratos, solvatos, hidratos, estereoisômeros e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, em que:

R¹ é substituída ou não substituída C₁-C₆ alquila, substituída ou não substituída arila, substituída ou não substituída C₃-₁₀ cicloalquila, substituído ou não substituído C₃-₁₀ heterociclo ou substituída ou não substituída C₃-C₁₀heteroarila;

5

R² é :

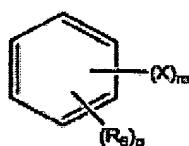
R³ é arila ou C₃-₁₀ heteroarila, cada uma sendo substituída por um ou mais halogênios;

X é em cada ocorrência independentemente CH₂, O, S ou N;

R⁴ e R⁵ são em cada ocorrência independentemente H,
10 substituída ou não substituída C₁-₆ alquila, substituída ou não substituída arila, substituída ou não substituída C₃-₁₀ cicloalquila, substituída ou não substituída C₃-₁₀ heterociclo ou substituída ou não substituída C₃-₁₀ heteroarila; ou R⁴ e R⁵ tomados juntos com o átomo N a que são ligados formam um substituído ou não substituído heterociclo de 5 -7 membros; e

15 n é em cada ocorrência independentemente um inteiro variando de 0 to 3,

Em uma outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (I) são aqueles em que R³ é :



em que:

X é em cada ocorrência independentemente F, Cl, Br ou I;

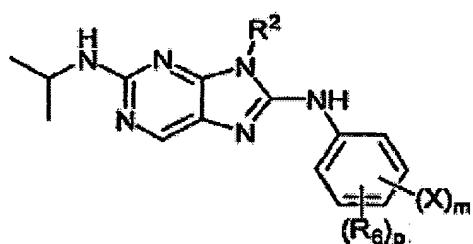
5 R₆ é C₁.C₆ alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila;

m é um inteiro variando de 1 a 5; e

p é um inteiro variando de 0 a 4,

10 Em uma outra forma de realização, p é um inteiro variando de 1 a 4,

Em uma outra forma de realização, são providos aqui Compostos de Aminopurina tendo a seguinte fórmula (II):



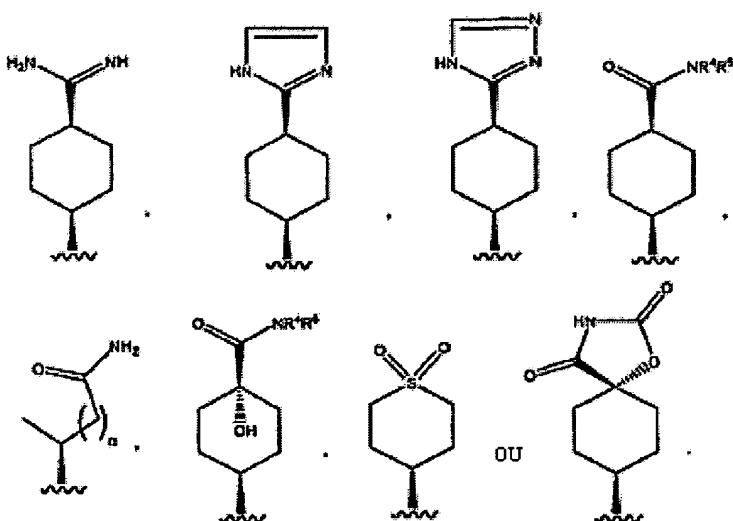
(II)

e seus sais, polimorfos, clatratos, solvatos, hidratos, 15 estereoisômeros, enantiômeros e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis,

em que:

X é em cada ocorrência independentemente F, Cl, Br ou I;

R² é:



R^4 e R^5 são em cada ocorrência independentemente H, substituída ou não substituída C₁₋₆ alquila, substituída ou não substituída arila, substituída ou não substituída C₃₋₁₀cicloalquila, substituída ou não substituída C₃₋₁₀ heterociclo ou substituída ou não substituída C₃₋₁₀ heteroarila; ou R^4 e R^5 tomados juntos com o átomo N a que são ligados formam um substituído ou não substituído heterociclo de 5 -7 membros;

R_6 é C_{1-C₆} alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila; [m é um inteiro variando de 1 a 5;

n é em cada ocorrência independentemente um inteiro variando de 0 a 3; e

p é um inteiro variando de 0-4,

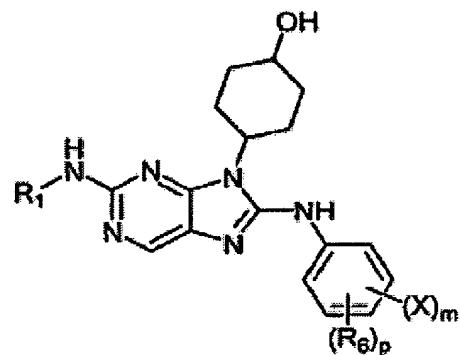
Em uma forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (II) são aqueles em que X é fluoro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (II) são aqueles em que X é fluoro e m é 3,

Em outra forma de realização, p é 0,

Em outra forma de realização, p é um inteiro variando de 1 a 4,

Em uma outra forma de realização, desde que aqui estejam Compostos de Aminopurina tendo a seguinte fórmula (III):



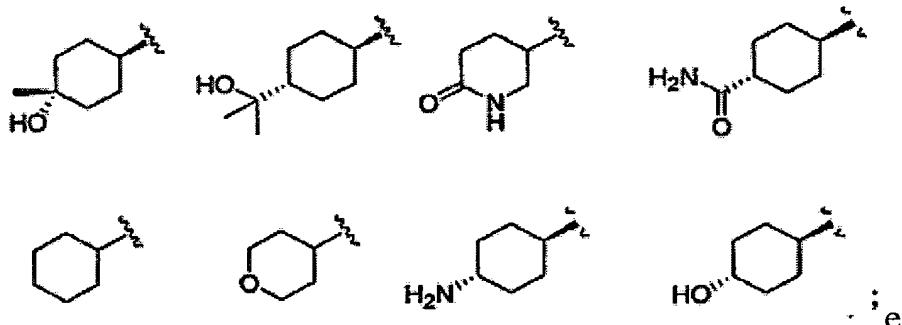
e seus sais, polimorfos, clatratos, solvatos, hidratos, estereoisômeros, enantiômeros e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis em que:

X é em cada ocorrência independentemente F, Cl, Br ou I;

5 m é um inteiro variando de 1 a 5;

p é um inteiro variando de 0-4;

R¹ é :



10 R₆ é C₁-C₆ alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

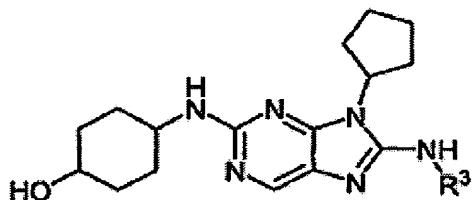
Em uma forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (III) são aqueles em que X é fluoro.

Em outra forma de realização, os compostos de Aminopurina de fórmula (III) são aqueles em que X é fluoro e m é 3,

15 Em outra forma de realização, p é 0,

Em outra forma de realização, p é um inteiro variando de 1 a 4,

Em uma forma de realização, desde que aqui estejam Compostos de Aminopurina tendo a seguinte fórmula (IV):



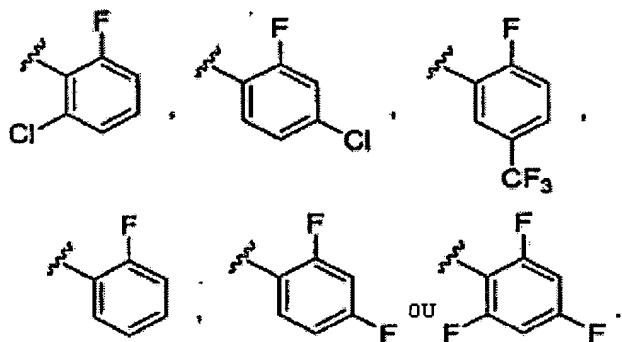
(IV)

e seus sais, polimorfos, clatratos, solvatos, hidratos, estereoisômeros, enantiômeros e pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis

5

em que:

R³ é :



Os seguintes métodos HPLC foram usados para caracterizar os compostos da Tabela 1 abaixo.

Método A= 5→70% acetonitrila/água (0,1 % TFA) durante 20
10 minutos.

Método B=20→ 100% acetonitrila/água (0,1 % TFA) durante 20 minutos.

Método C=5→50% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 20 minutos. Método D=0-->75% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 20
15 minutos. Método E: 0-75% Acetonitrila/Água (0,1% Ácido Fórmico) durante 5 minutos em seguida retenção a 75% Acetonitrila/Água (0,1% Ácido Fórmico) por 2 minutos.

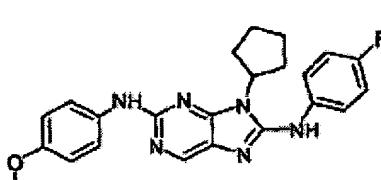
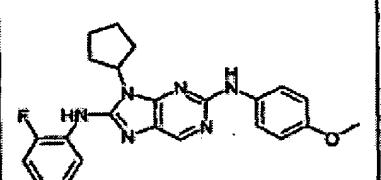
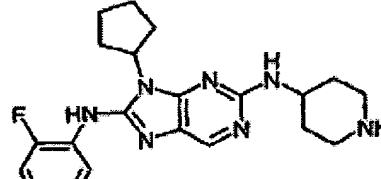
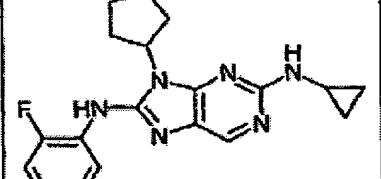
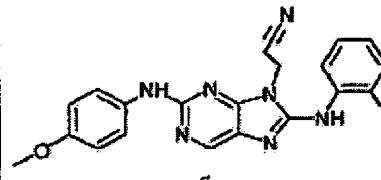
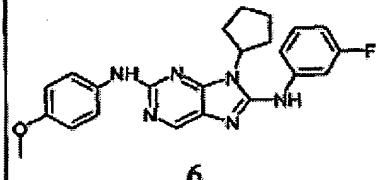
Método F: 10% Acetonitrila/Água (0,1 % Ácido Fórmico)

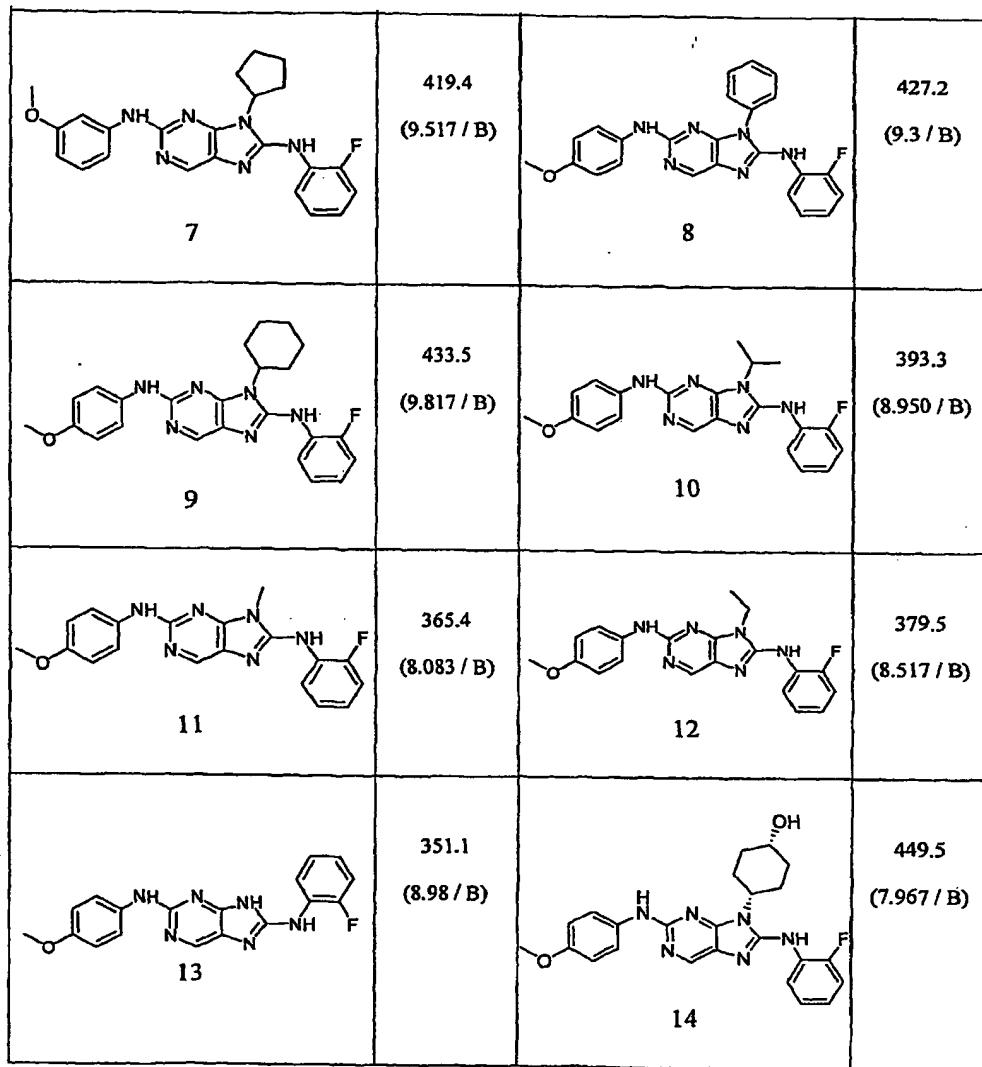
pelos primeiros dois minutos, 10-100% Acetonitrila/Água (0,1% Ácido Fórmico) de 2 minutos a 25 minutos.

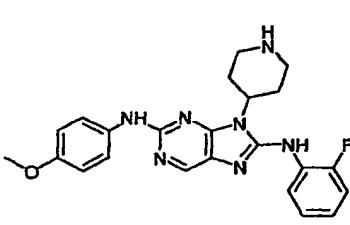
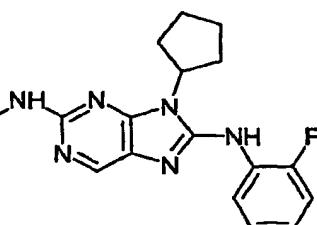
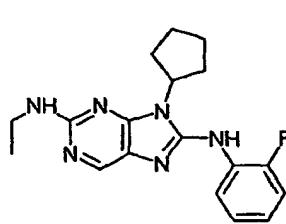
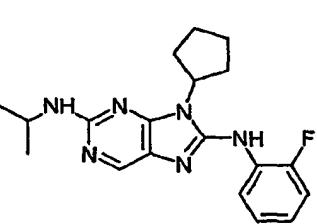
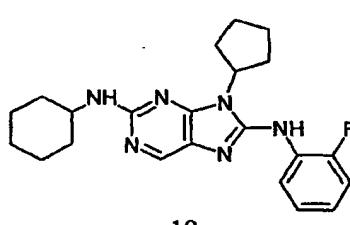
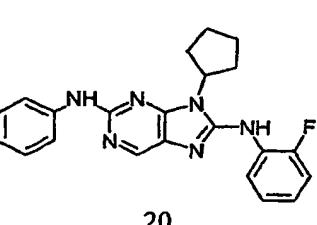
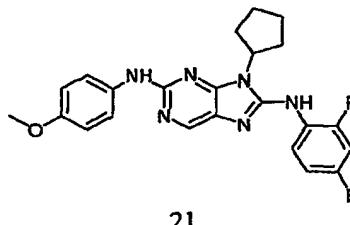
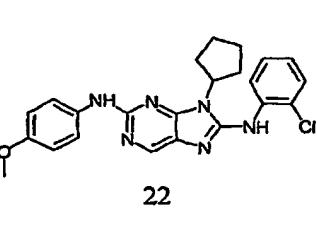
Compostos Representativos de Aminopurina são fornecidos na

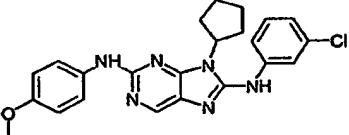
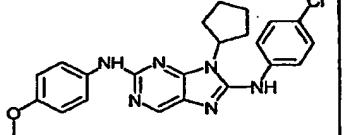
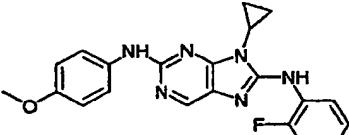
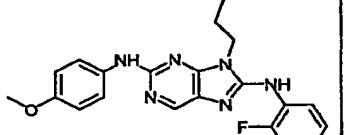
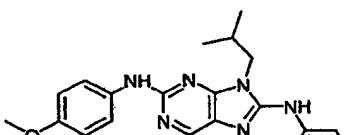
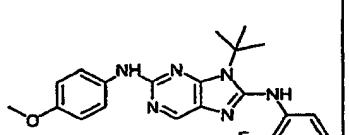
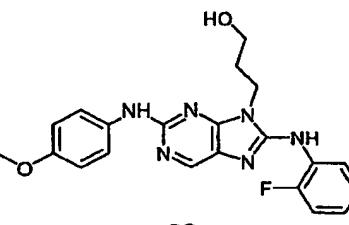
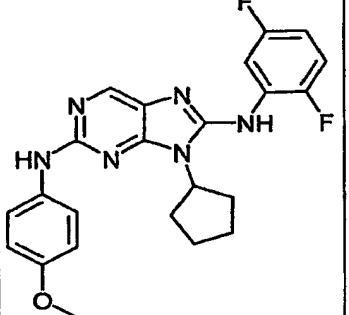
Tabela 1, abaixo.

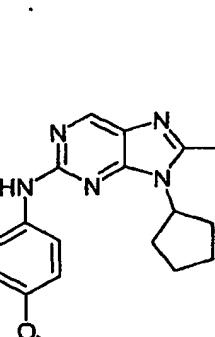
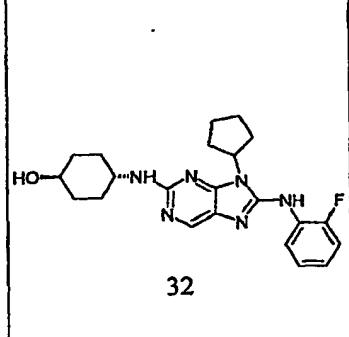
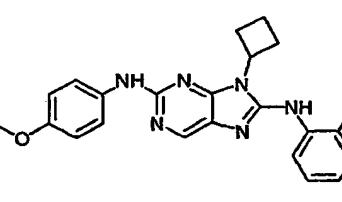
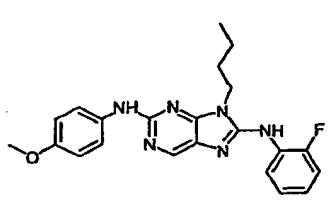
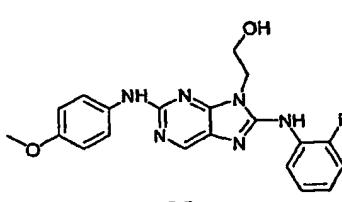
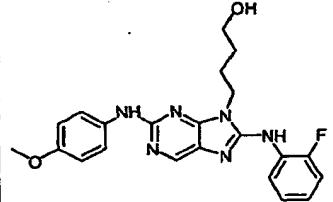
5 Tabela 1

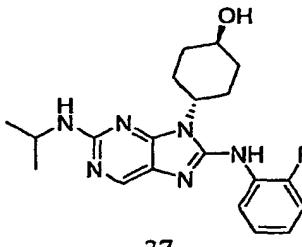
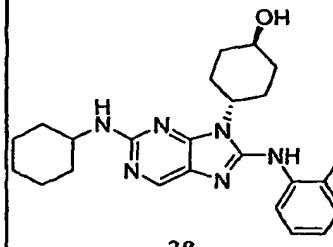
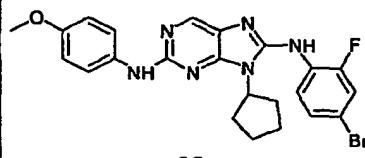
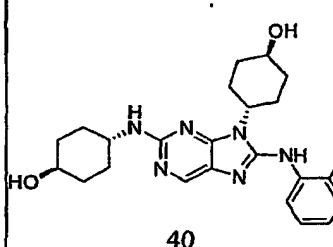
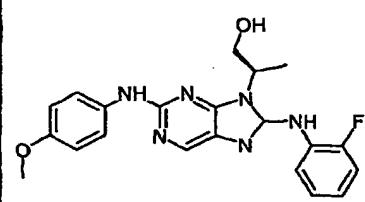
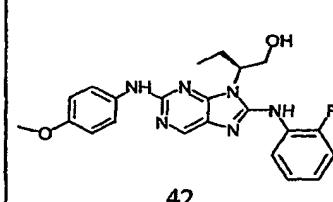
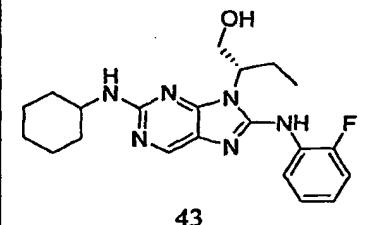
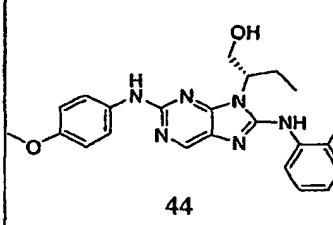
Composto	M+1 HPLC (min/método)	Compound	M+1 HPLC (min/método)
 1	419.1 (10.32 / B)	 2	419.6 (9.40 / B)
 3	396.2 (2.51 / E)	 4	353.41 (3.49 / E)
 5	403.7 (15.98 / D)	 6	419.1 (10.57 / B)

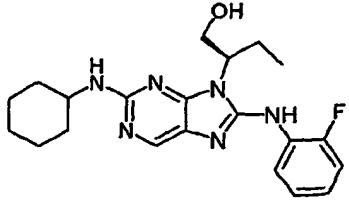
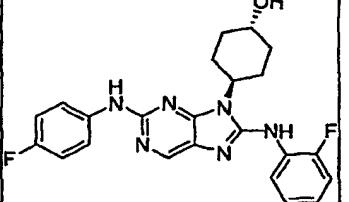
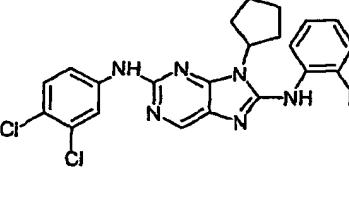
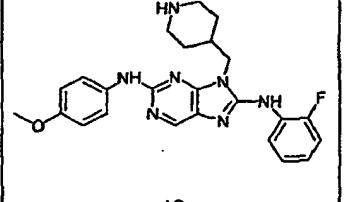
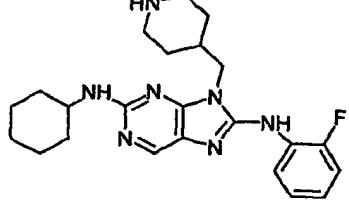
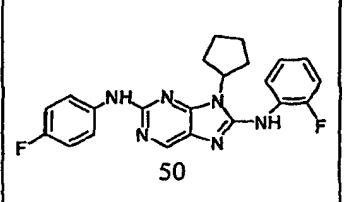
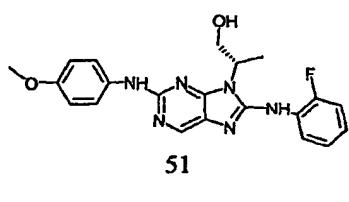
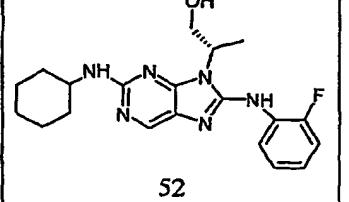


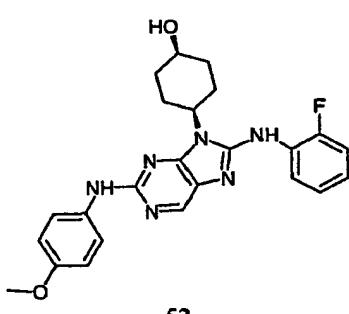
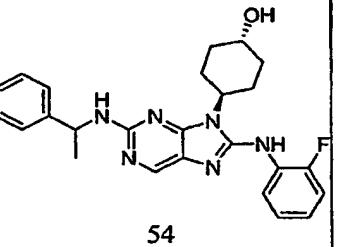
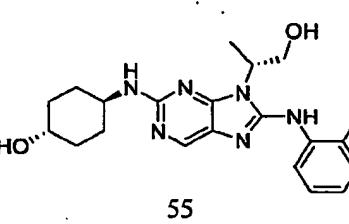
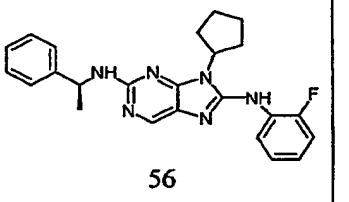
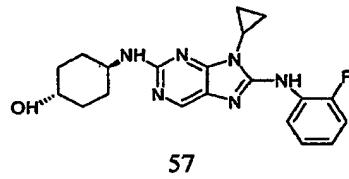
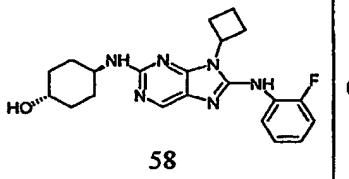
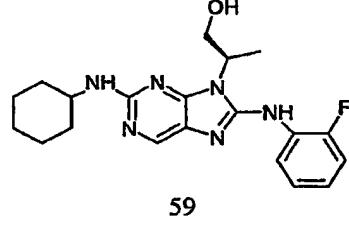
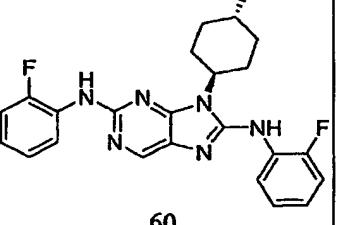
	434.4 (6.283 / B)		327.3 (8.433 / B)
	341.2 (8.883 / B)		355.3 (9.267 / B)
	395.4 (10.183 / B)		389.3 (9.533 / B)
	437.2 (9.37 / B)		435.2 (10.89 / B)

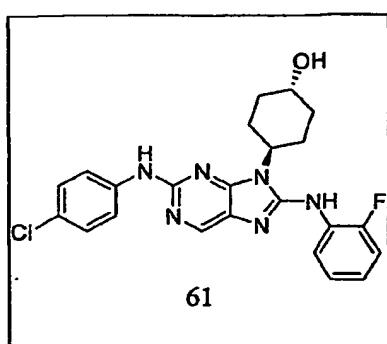
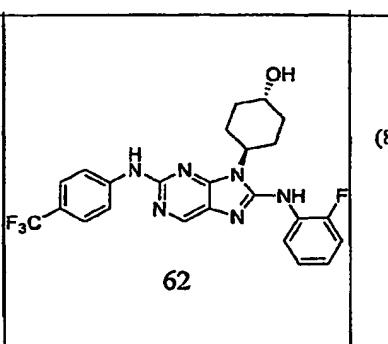
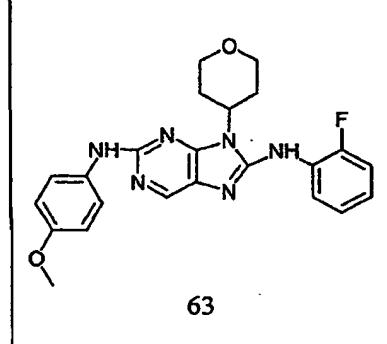
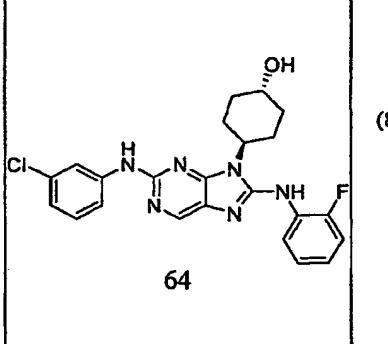
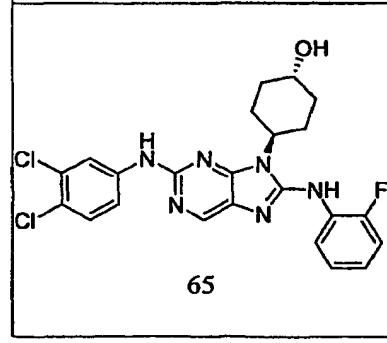
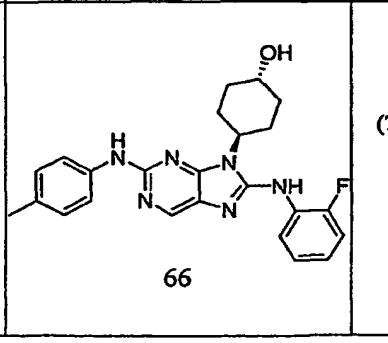
	435.2 (10.89 / B)		435.2 (10.89 / B)
	390.42 (8.717 / B)		393.1 (8.917 / B)
	407.5 (9.317 / B)		407.5 (9.467 / B)
	409.4 (10.583 / A)		437.2 (13.94 / A)

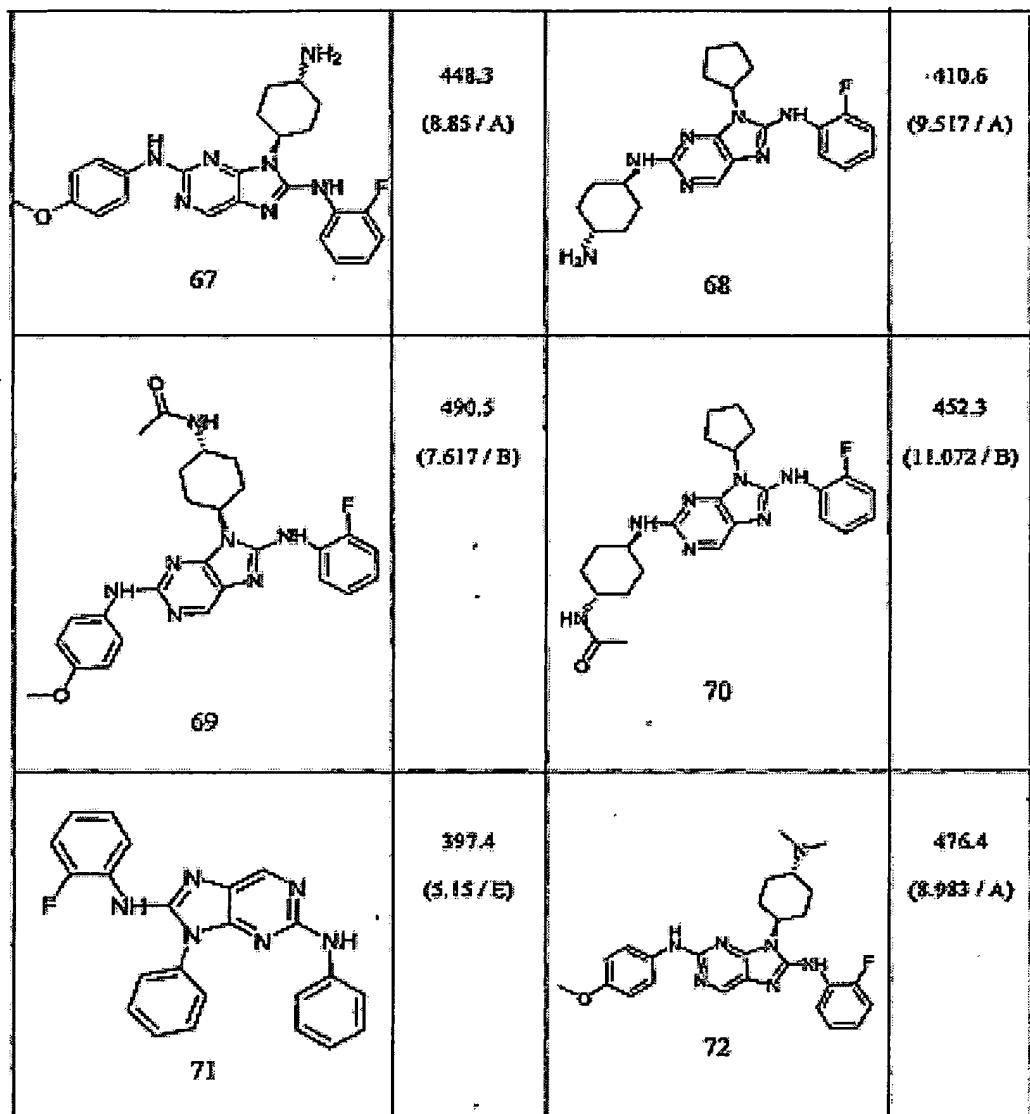
 31	469.2 (15.06 / A)	 32	411.35 (3.27 / E)
 33	404.45 (13.388 / A)	 34	407.5 (10.315 / B)
 35	395.2 (12.1 / A)	 36	423.4 (11.68 / A)

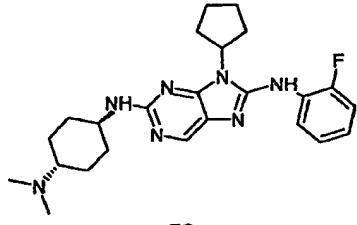
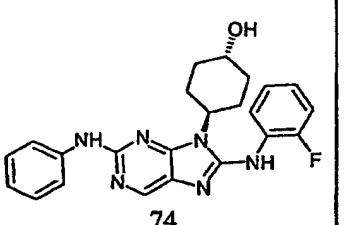
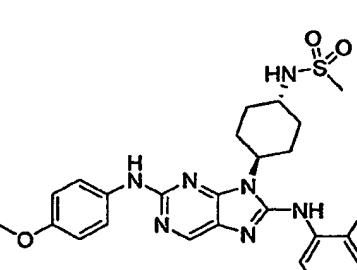
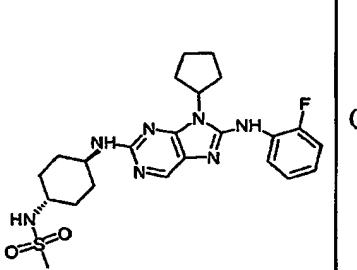
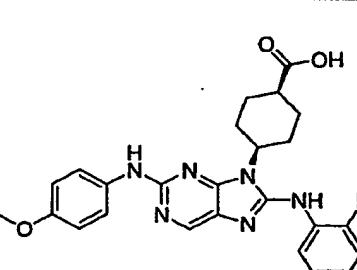
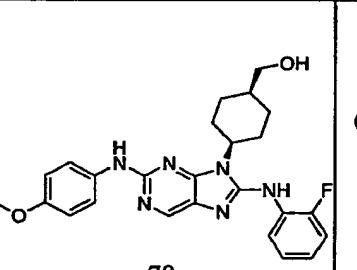
	385.4 (11.164 / A)		425.4 (8.25 / B)
	497.2 (18.04 / B)		441.3 (13.557 / B)
	409.2 (9.216 / B)		423.4 (8.633 / B)
	398.49 (9.067 / B)		423.4 (8.633 / B)

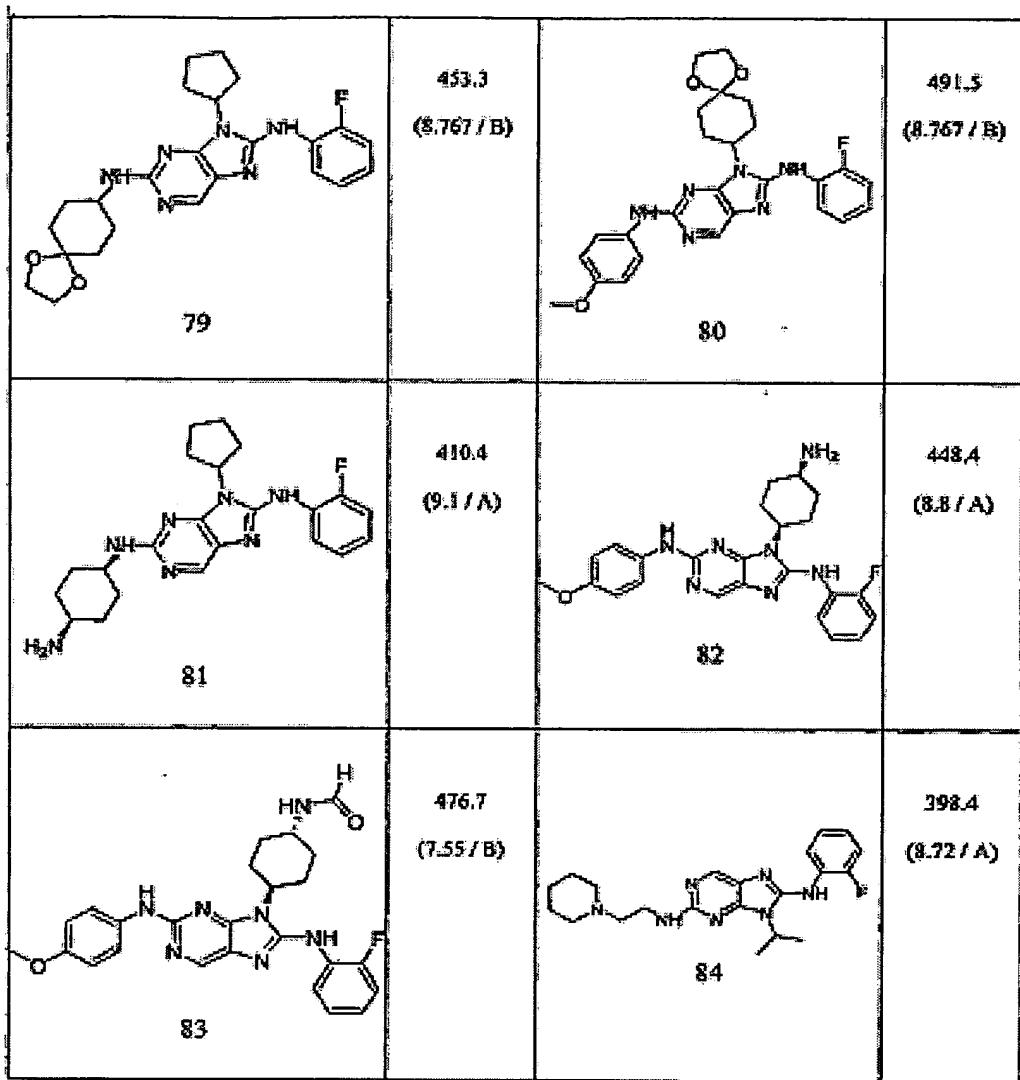
	398.49 (9.067 / B)		437 (8.82 / B)
	457.3 (11.82 / B)		448.3 (8.867 / A)
	424.5 (9.083 / B)		407.4 (10.37 / B)
	409.3 (9.269 / B)		385 (9.643 / B)

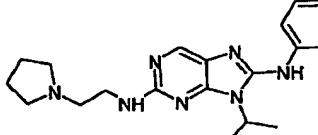
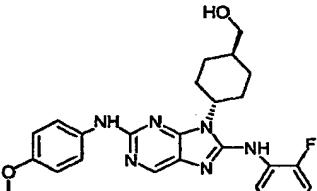
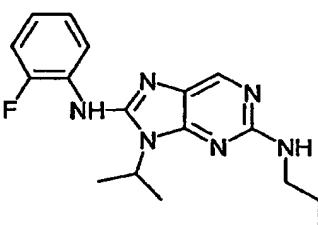
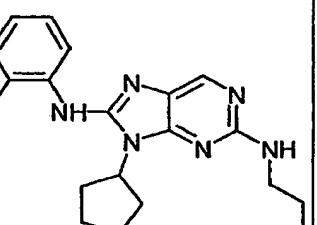
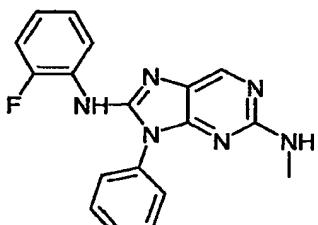
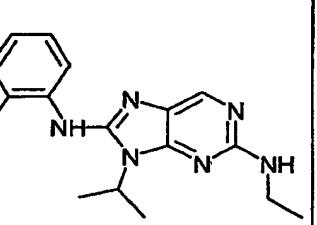
	449.4 (10.717 / A)		447.4 (11.63 / A)
	401.1 (8.757 / B)		417.4 (9.65 / B)
	383.4 (11.5 / C)		397.2 (12.286 / C)
	385.1 (10.496 / B)		437.1 (7.58 / B)

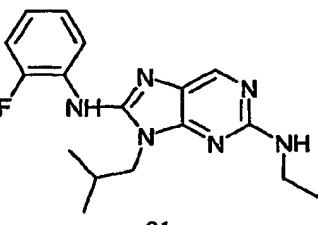
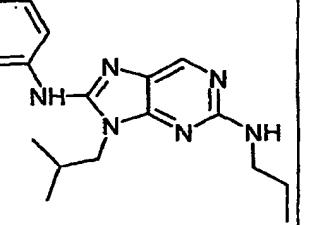
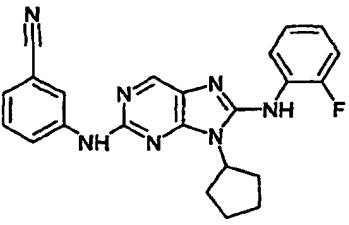
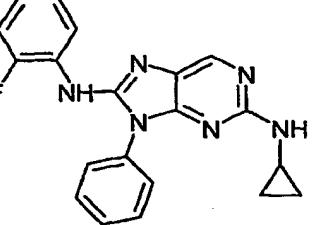
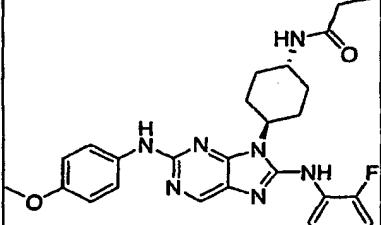
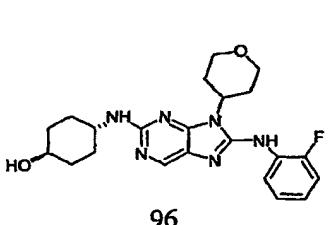
	453.22 (8.28 / B)		487 (8.87 / B)
	435.4 (8.133 / B)		453.2 (8.22 / B)
	487.1 (8.92 / B)		433.2 (7.93 / B)

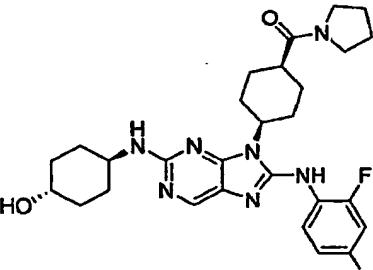
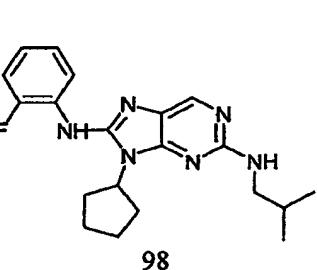
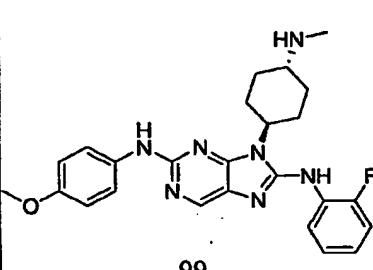
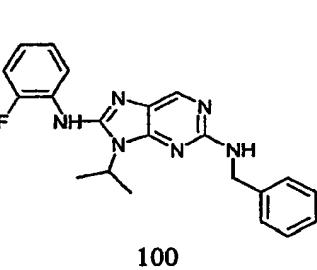
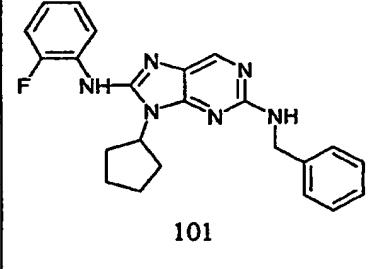
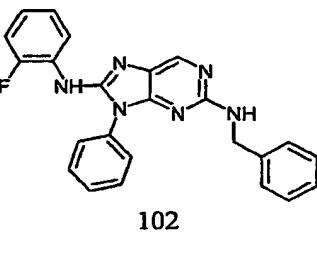


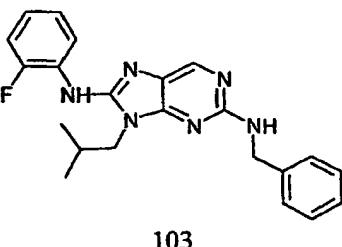
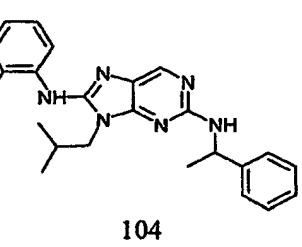
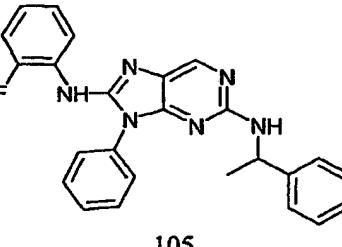
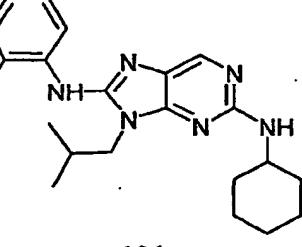
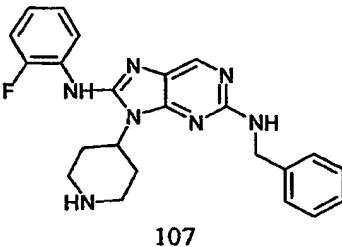
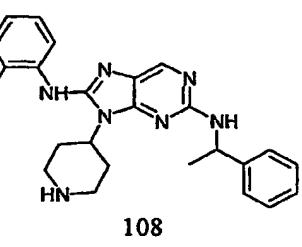
	438.6 (9.25 / A)		419.4 (7.53 / B)
	526.5 (9.056 / B)		488.4 (10.741 / B)
	477.3 (9.141 / B)		463.5 (8.992 / B)

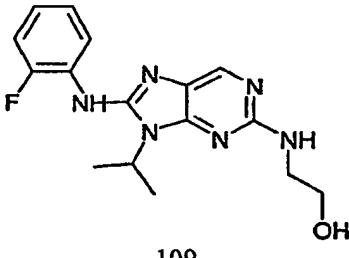
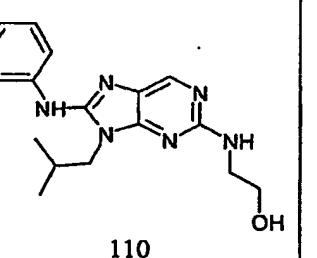
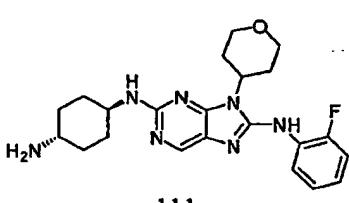
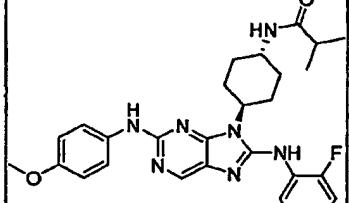
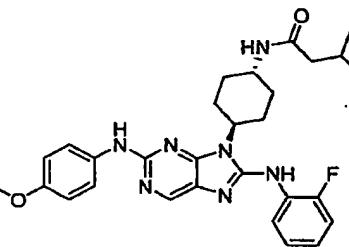
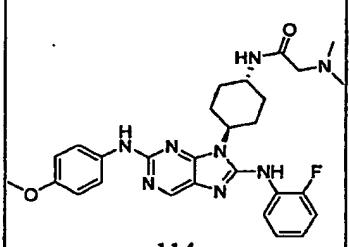


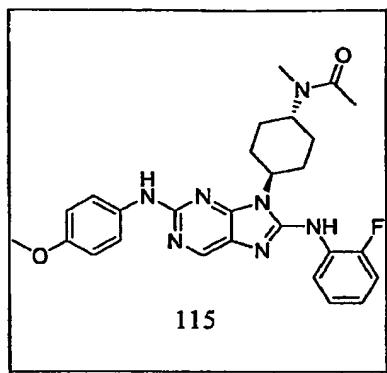
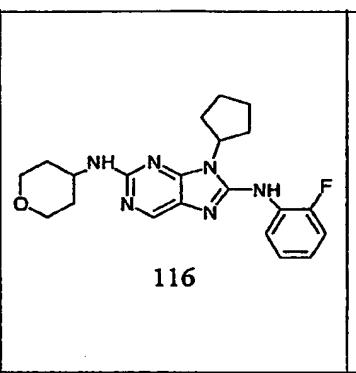
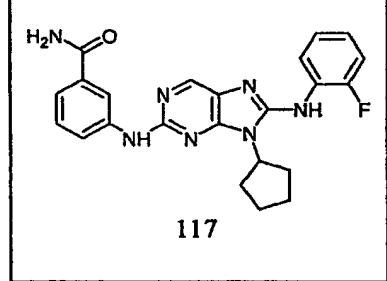
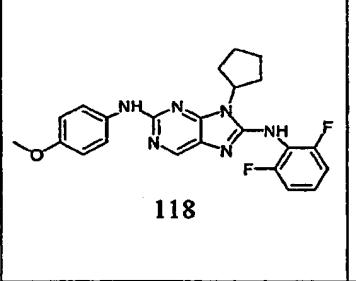
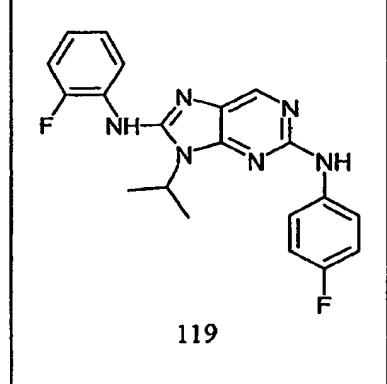
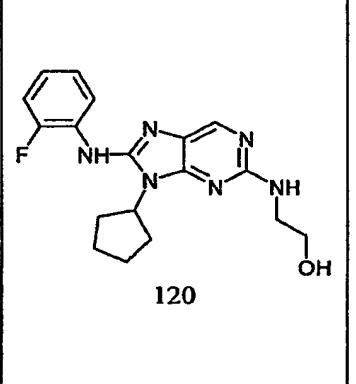
	384.2 (11.75 / A)		463 (9.941 / B)
	329.15 (3.41 / E)		355.25 (3.72 / E)
	335.15 (3.25 / E)		315.4 (3.24 / E)

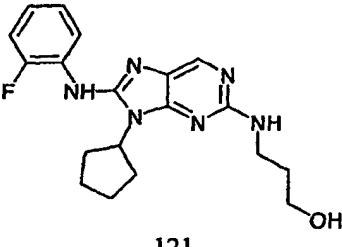
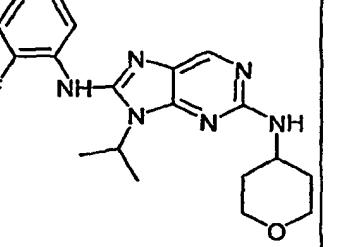
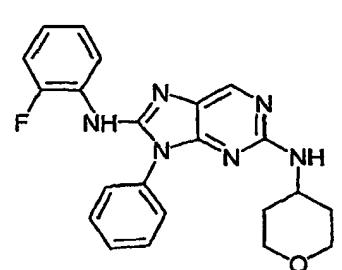
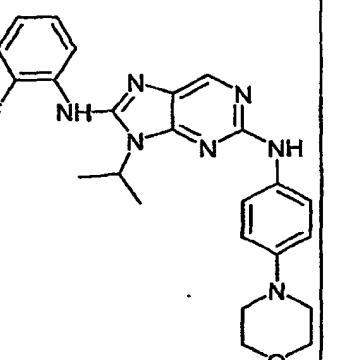
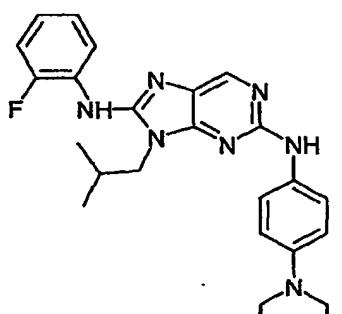
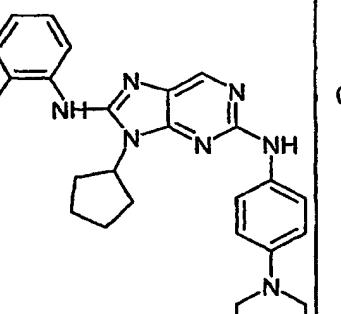
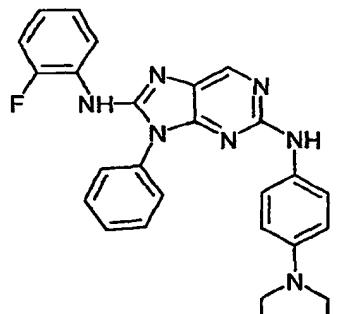
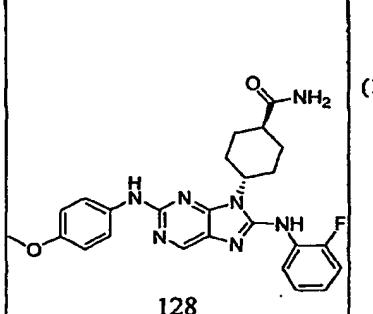
	329.4 (3.25 / E)		343.25 (3.62 / E)
	414.4 (9.27 / B)		361.4 (3.37 / E)
	504.5 (10.98 / A)		427.1 (9.183 / B)

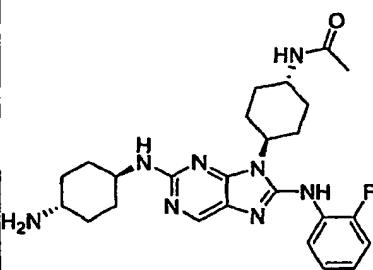
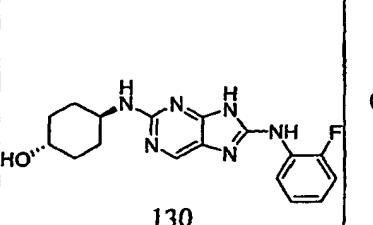
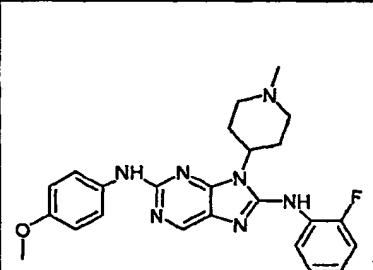
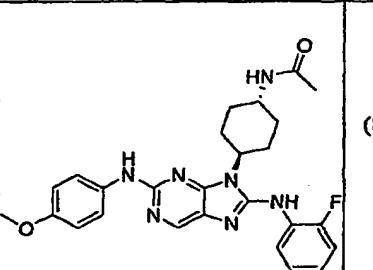
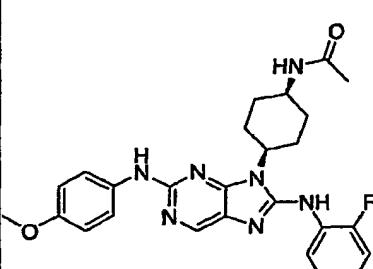
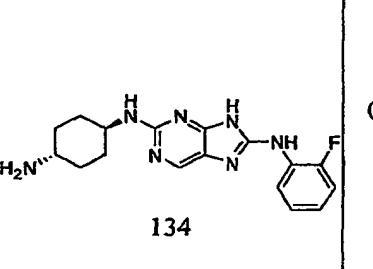
	540.6 (13.3 / C)		369.45 (3.9 / E)
	462.3 (9.02 / A)		377.4 (11.02 / F)
	403.4 (12.16 / F)		411.4 (12.84 / F)

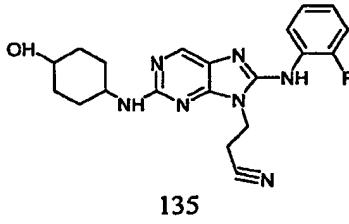
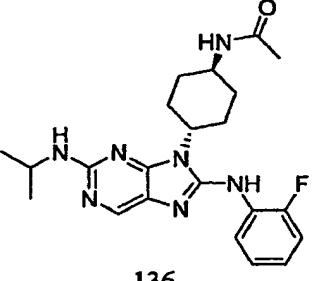
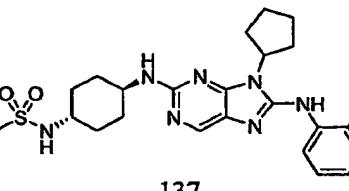
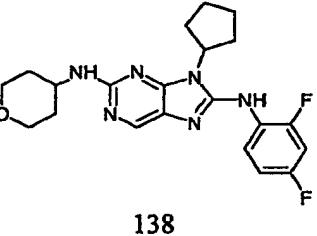
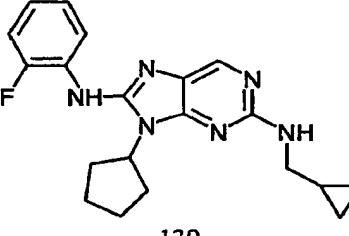
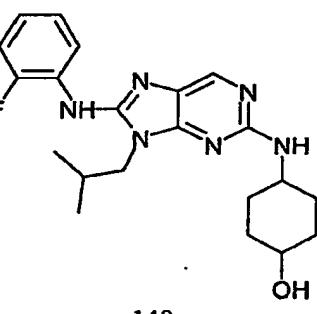
 103	391.4 (11.85 / F)	 104	405.4 (12.39 / F)
 105	425.4 (13.54 / F)	 106	383.4 (4.04 / E)
 107	418.4 (6.12 / F)	 108	432.5 (6.48 / F)

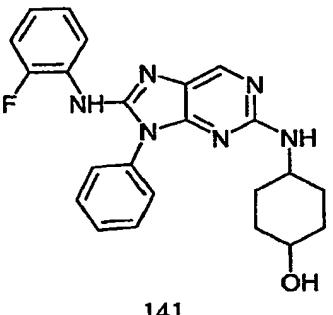
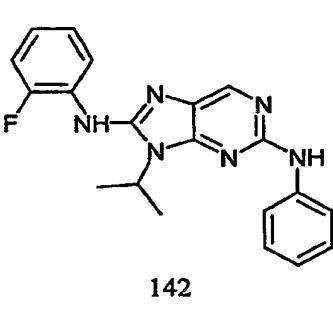
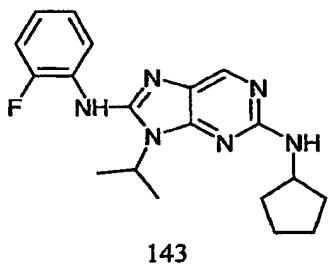
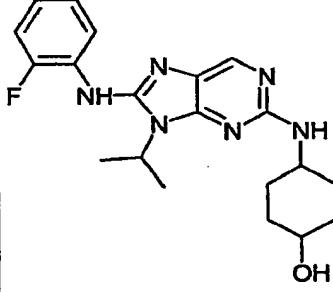
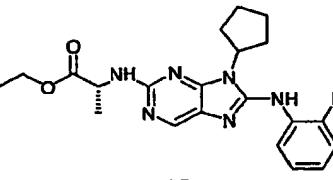
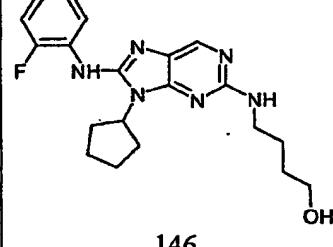
	331.4 (7.7 / F)		345.4 (8.63 / F)
	426.2 (8.550 / A)		518.6 (8.48 / B)
	532.6 (8.82 / B)		533.5 (6.53 / B)

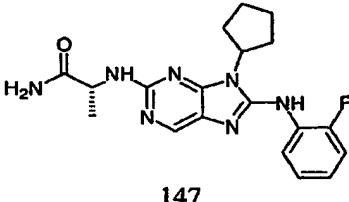
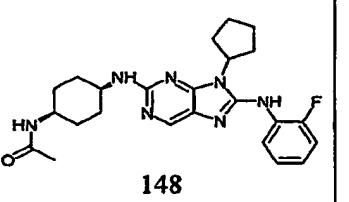
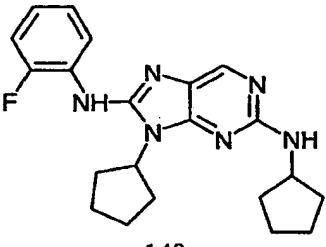
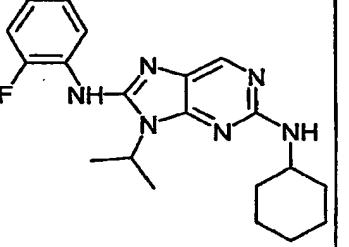
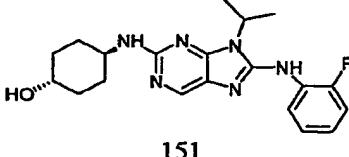
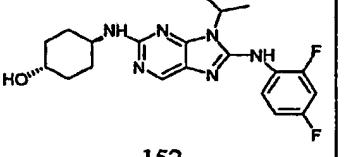
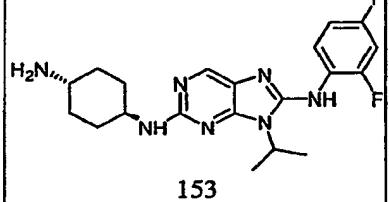
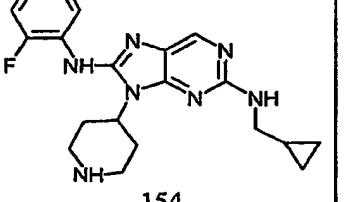
	504.6 (8.00 / B)		397.4 (8.12 / B)
	432.1 (7.60 / B)		437.4 (11.040 / B)
	381.05 (4.55 / E)		357.4 (8.84 / F)

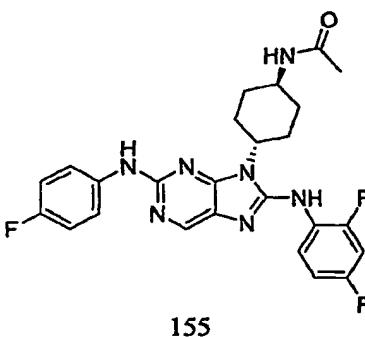
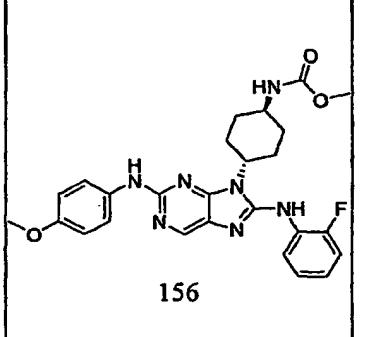
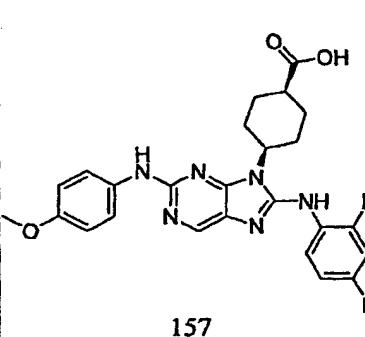
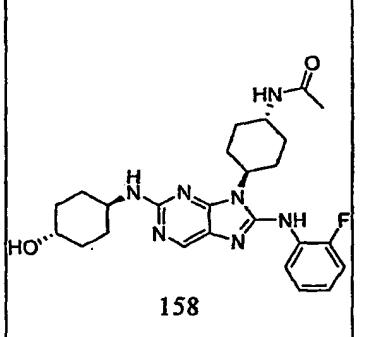
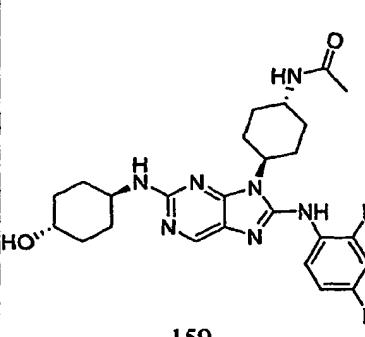
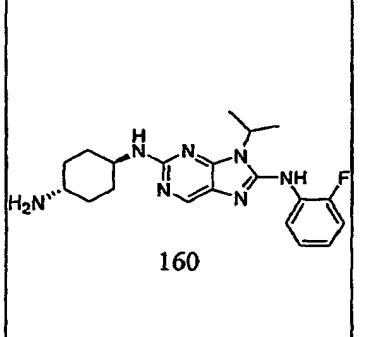
	371.4 (9.09 / F)		371.15 (3.17 / E)
	405.4 (10.3 / F)		448.1 (3.72 / E)
	462.55 (11.69 / F)		474.5 (11.97 / F)
	482.5 (13.31 / F)		476.6 (11.019 / B)

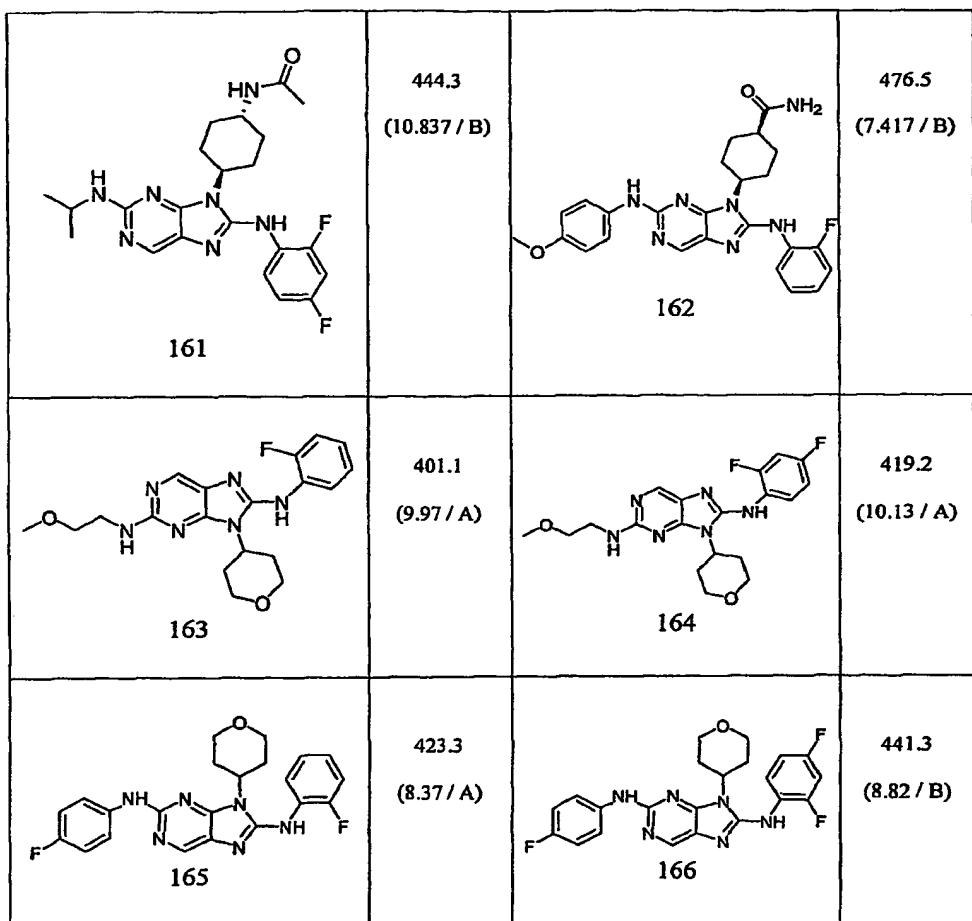
	481.3 (8.67 / A)		343.4 (6.25 / B)
	448.6 (10.733 / A)		508.3 (8.517 / B)
	489.56		342.4 (8.05 / A)

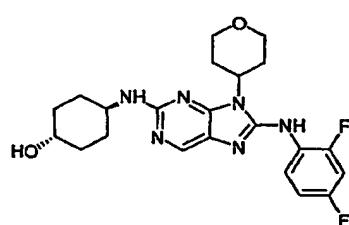
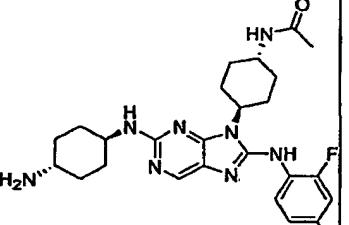
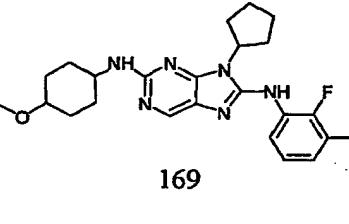
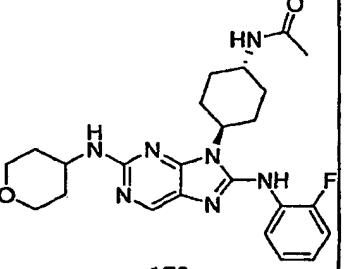
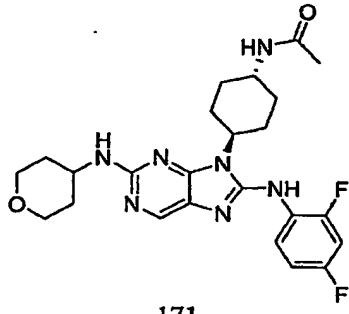
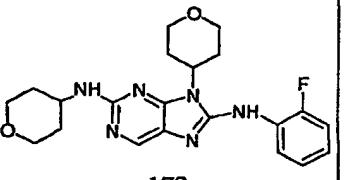
	396 (6.33 / B)		426.1 (9.707 / B)
	488.5 (9.045 / B)		415.3 (8.22 / B)
	367.4 (3.76 / E)		399.5 (3.23 / E)

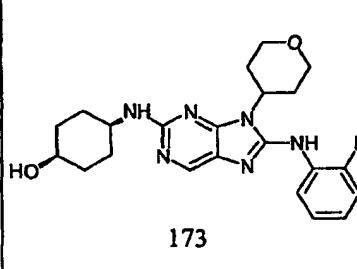
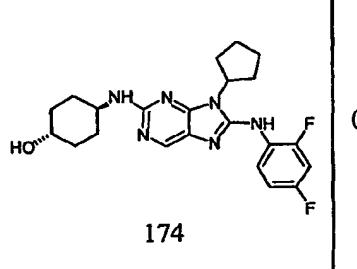
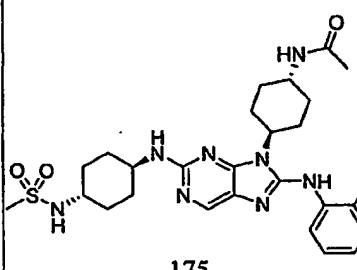
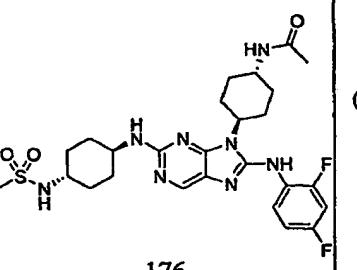
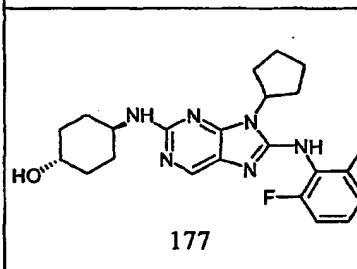
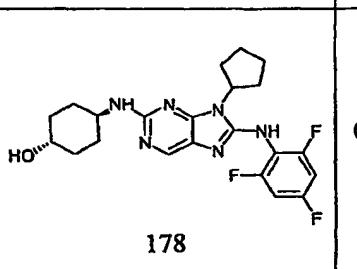
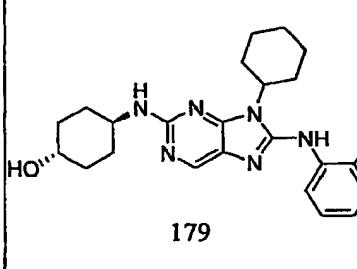
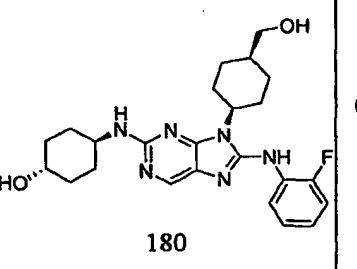
	419.45 (3.31 / E)		363.35 (4.39 / E)
	355.4 (3.67 / E)		385.4 (3.05 / E)
	413.5 (8.62 / B)		385.1 (3.28 / E)

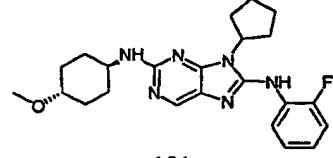
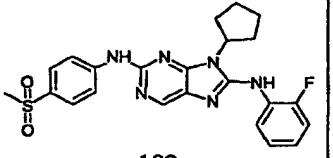
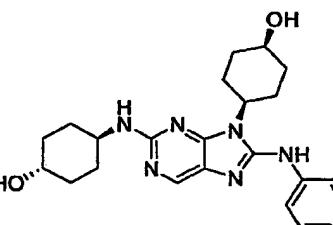
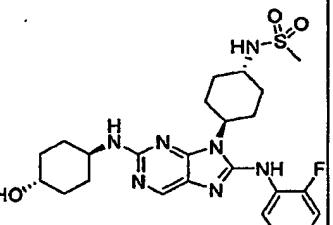
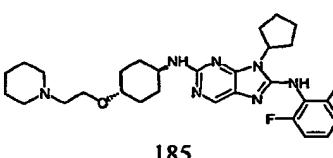
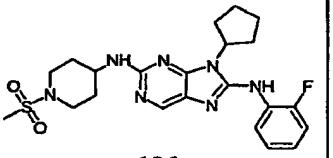
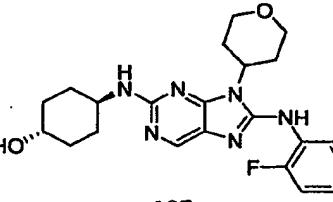
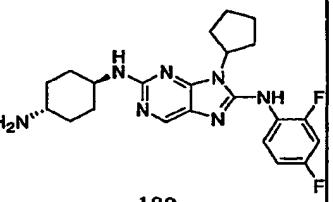
	384.2 (9.58 / A)		452.5 (7.717 / B)
	381.5 (3.97 / E)		369.5 (3.84 / E)
	385.4 (7.15 / B)		403.3 (7.28 / B)
	402.1 (6.18 / B)		382.4 (2.23 / E)

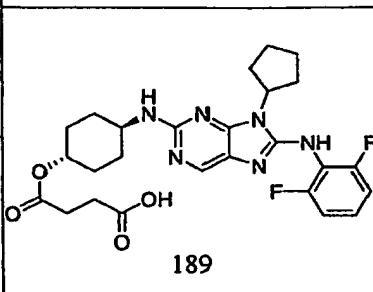
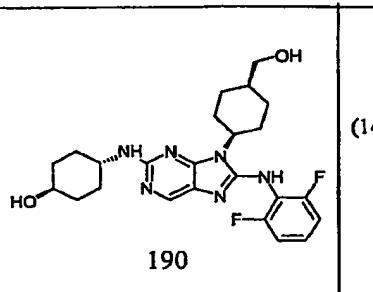
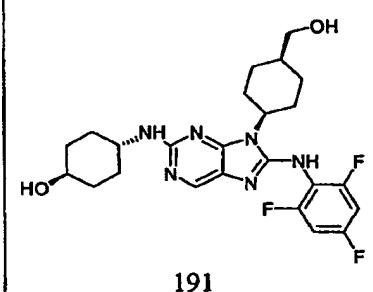
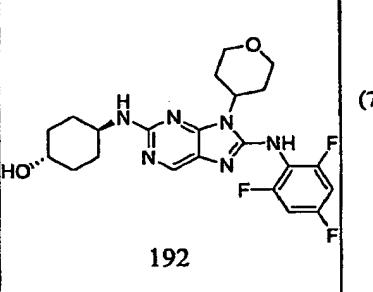
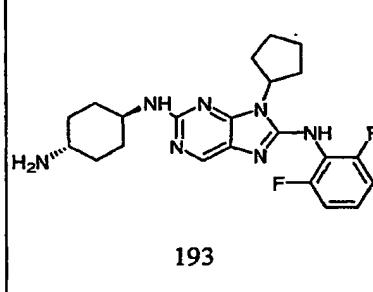
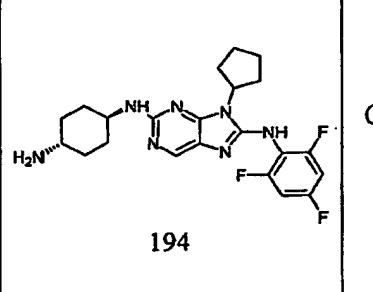
	496.1 (7.87 / B)		506.5 (8.40 / B)
	495.4 (11.467 / B)		482.5 (9.48 / A)
	500.4 (10.52 / B)		384.5 (8.65 / A)

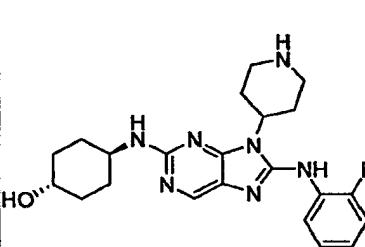
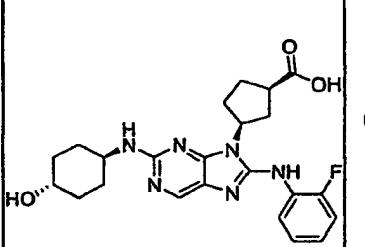
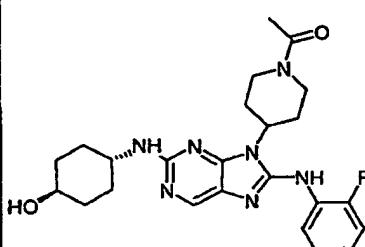
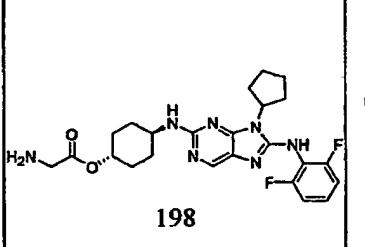
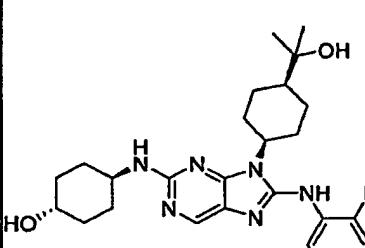
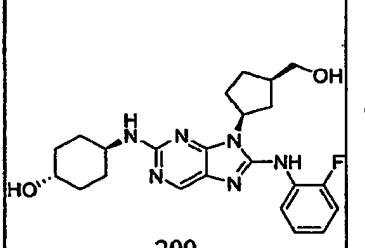


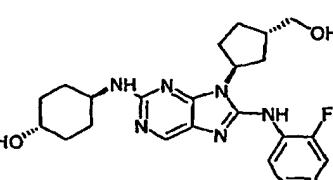
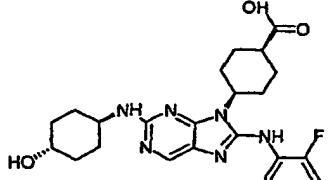
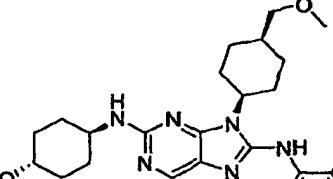
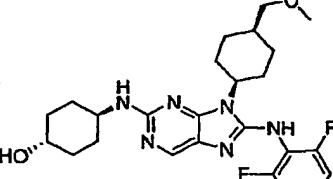
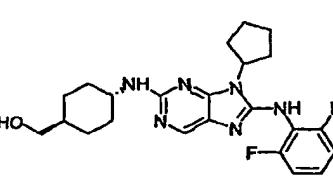
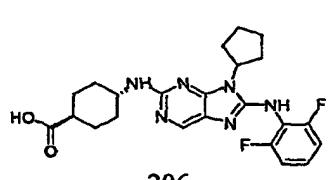
	445.4 (6.800 / B)		499.5 (8.83 / A)
	437.4 (12.757 / B)		468.4 (9.50 / A)
	486.5 (9.67 / A)		413.2 (11.061 / B)

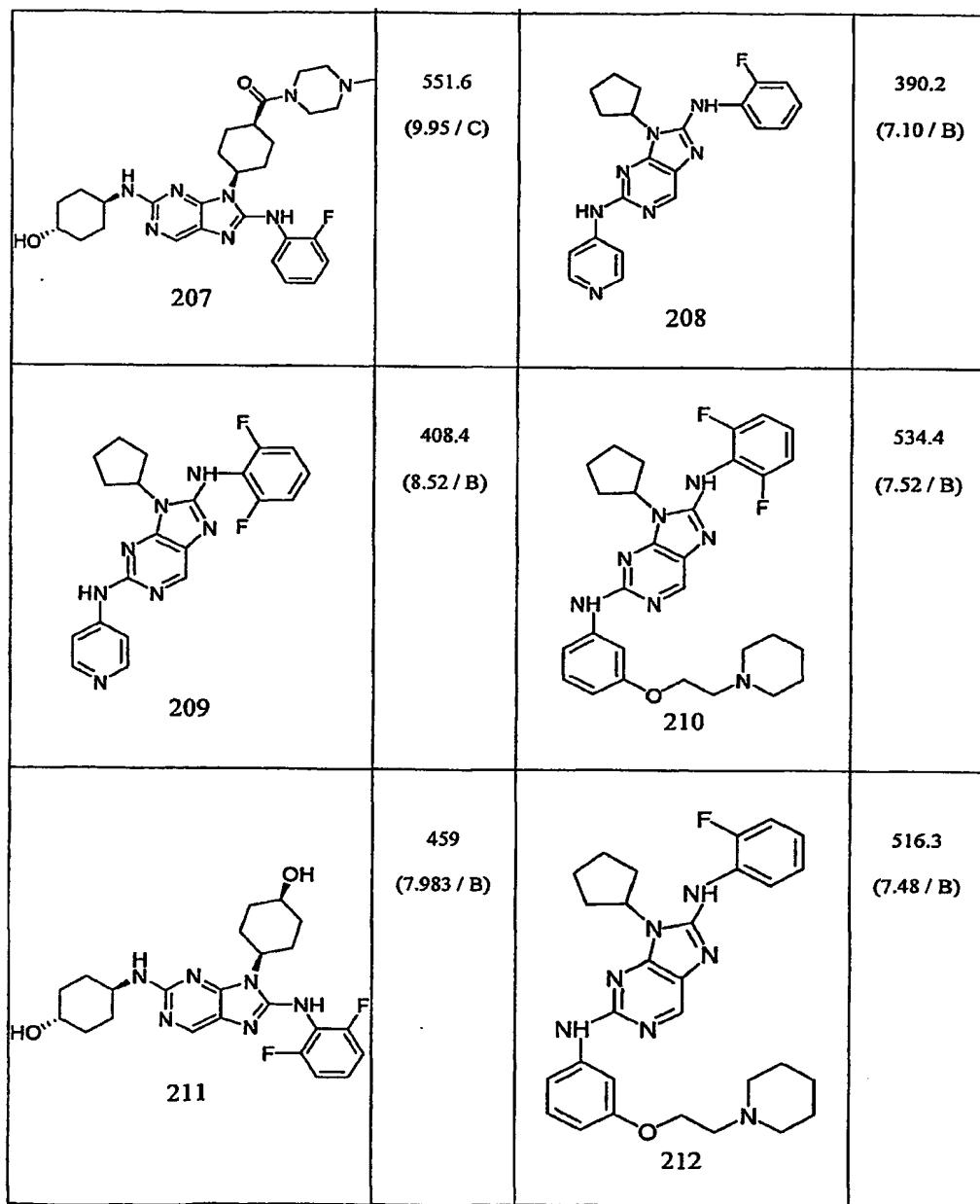
	427.2 (11.072 / B)		429 (10.67 / A)
	559.2 (9.85 / A)		577.5 (10.02 / A)
	429.4 (10.57 / A)		447.4 (10.80 / A)
	425.4 (8.067 / B)		455.1 (7.100 / B)

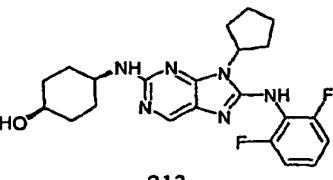
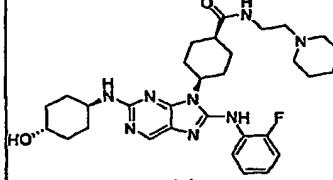
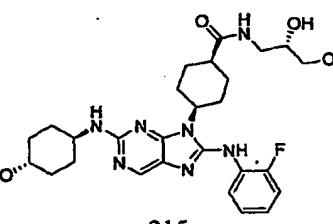
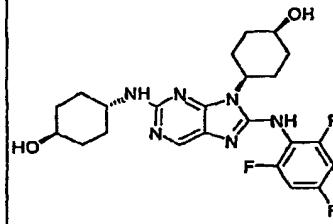
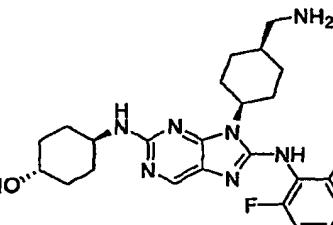
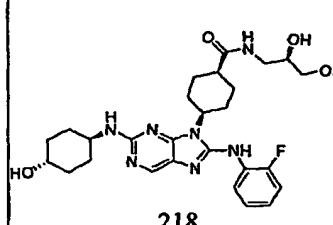
	425.3 (11.78 / A)		467.4 (11.45 / A)
	441.5 (7.563 / B)		518.5 (6.967 / B)
	540.3 (10.1 / A)		474.3 (15.381 / B)
	445.4 (10.944 / B)		428.4 (9.17 / A)

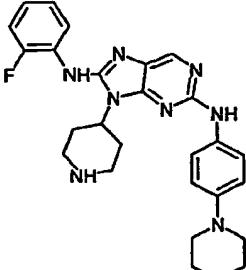
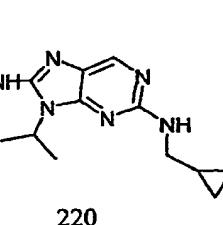
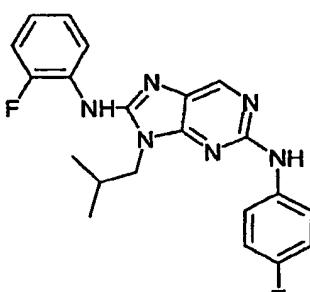
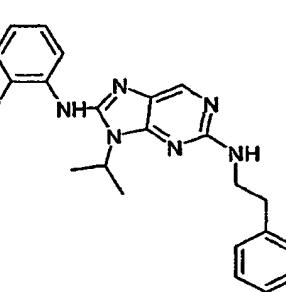
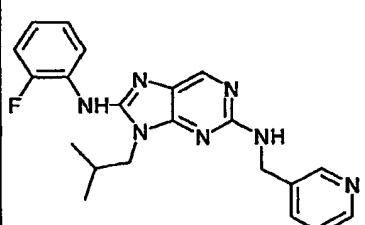
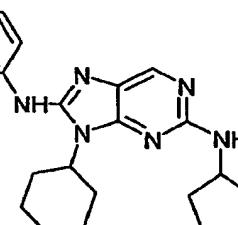
	529 (16.256 / B)		473.4 (14.624 / B)
	473.4 (14.624 / B)		463.4 (7.050 / B)
	428.4 (9.05 / A)		446.4 (9.30 / A)

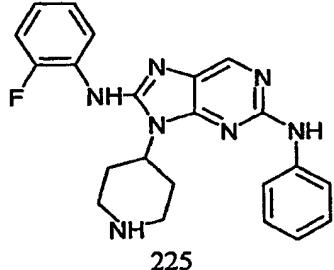
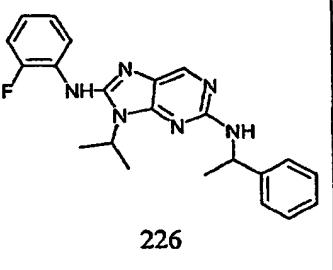
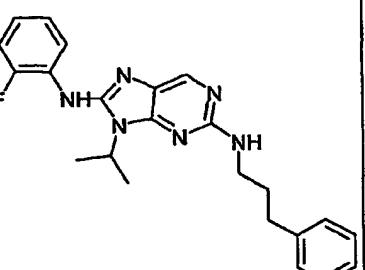
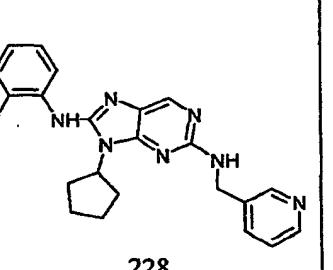
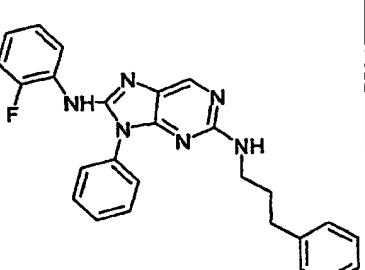
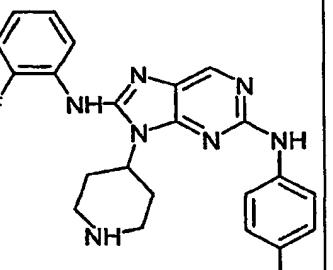
	426.4 (5.600 / B)		455.4 (9.617 / A)
	468.5 (6.567 / B)		486 (9.467 / A)
	483.5 (7.58 / B)		441.3 (9.483 / A)

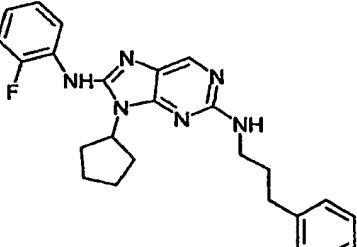
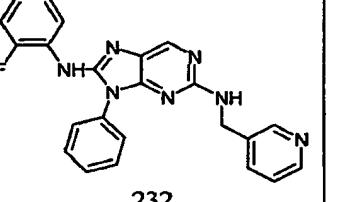
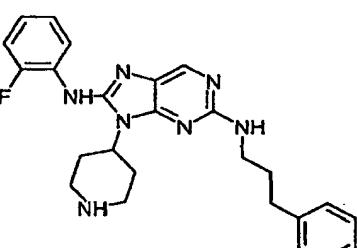
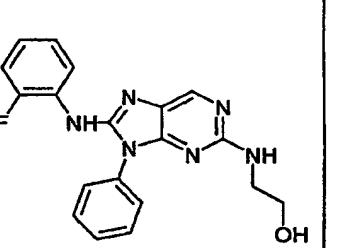
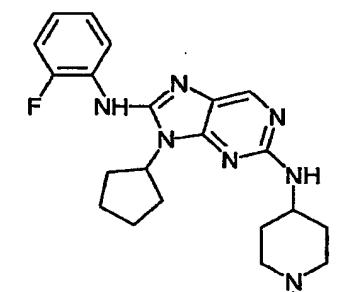
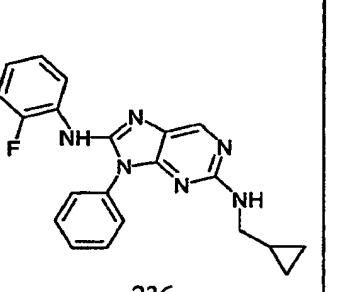
	441.5 (9.433 / A)		469.3 (8.533 / B)
	487.5 (10.66 / A)		505.5 (8.017 / B)
	443.4 (8.156 / B)		457 (8.000 / B)

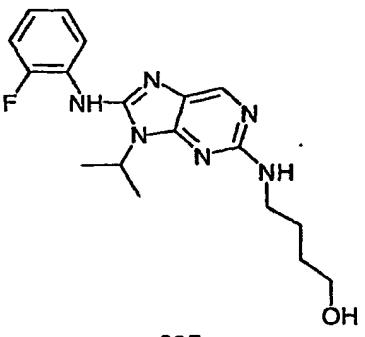
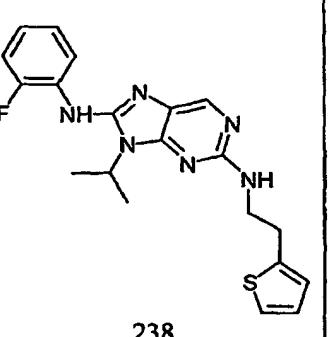
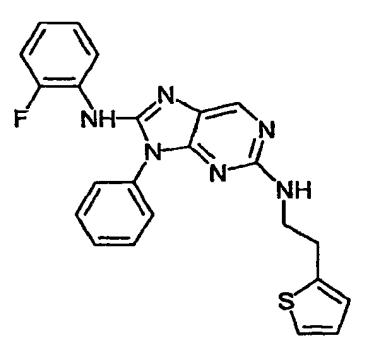
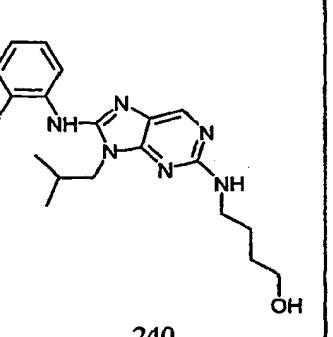
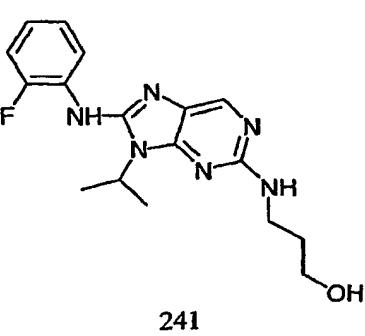
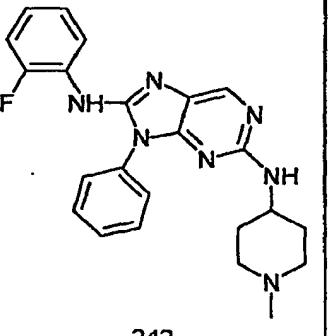


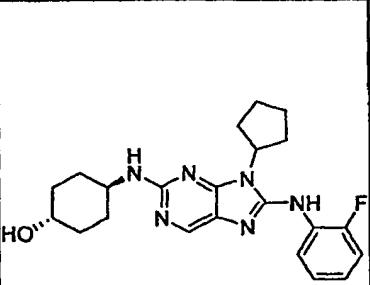
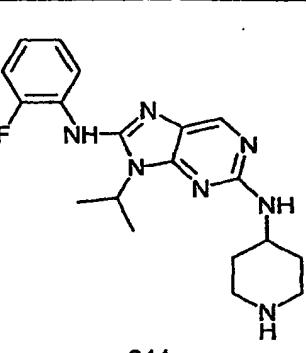
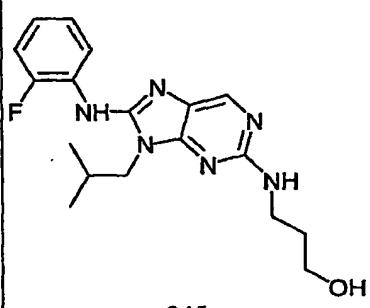
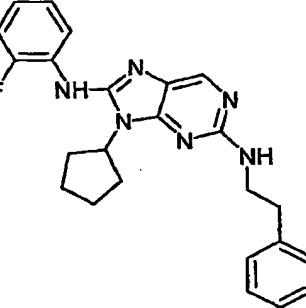
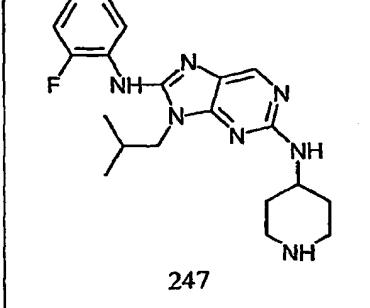
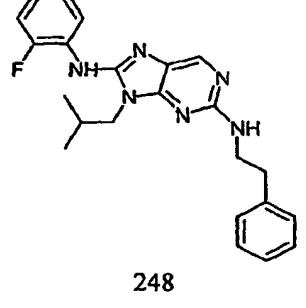
	429 (9.233 / B)		579.5 (10.37 / C)
	542.4 (10.57 / C)		477.5 (8.233 / B)
	472.5 (8.467 / A)		542.3 (10.57 / C)

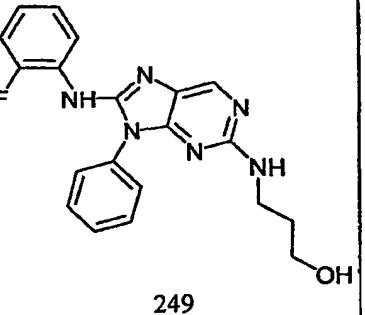
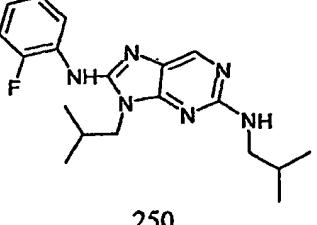
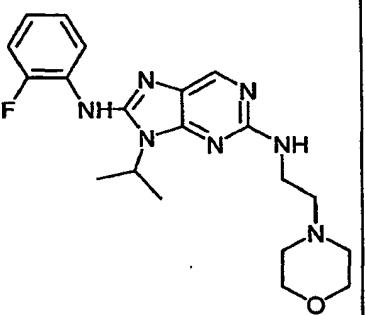
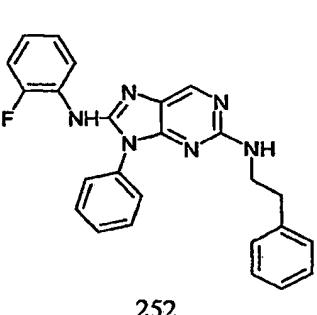
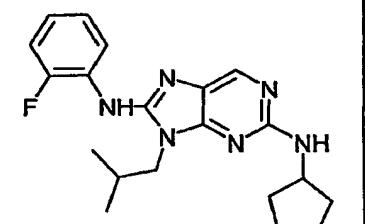
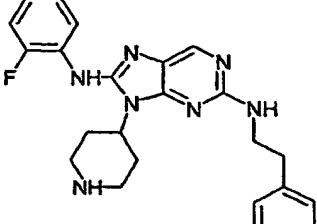
	489.2 (2.6 / E)		341.45 (3.44 / E)
	395.15 (4.87 / E))		391.1 (3.87 / E)
	392.4 (8.12 / F)		396.5 (2.32 / E)

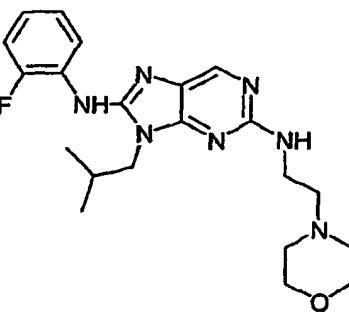
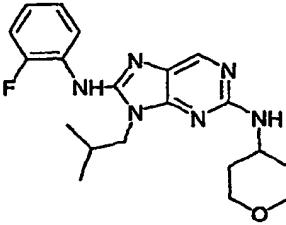
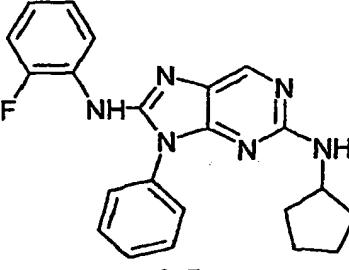
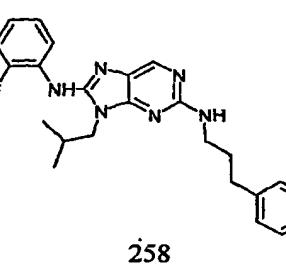
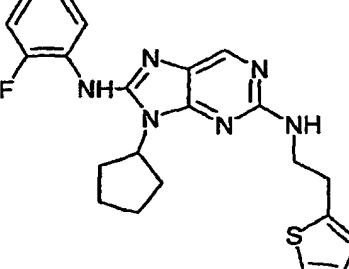
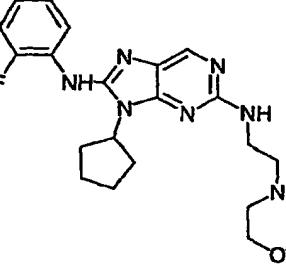
	404.45 (2.71 / E)		391.4 (11.67 / F)
	405.2 (4.02 / E)		404.4 (8.42 / F)
	439.1 (4.37 / E)		422.15 (2.82 / E)

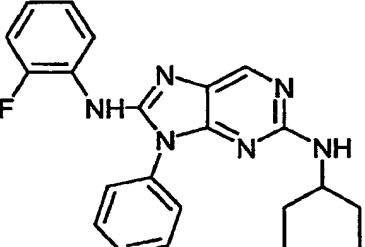
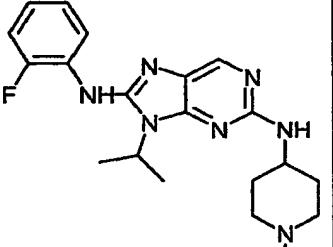
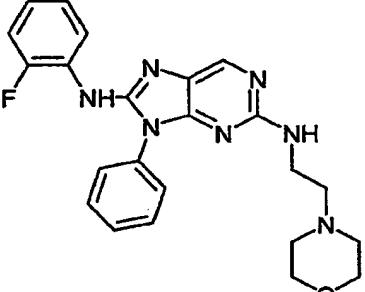
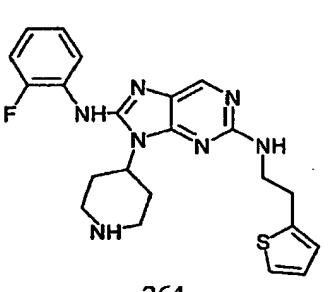
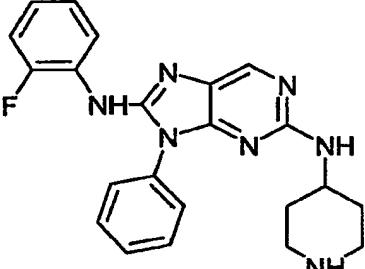
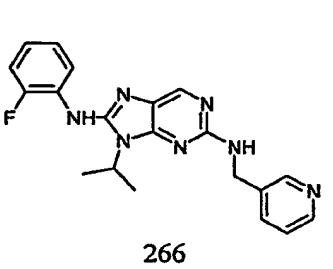
	431.5 (4.27 / E)		412.1 (3.08 / E)
	446.15 (2.68 / E)		365.4 (8.85 / F)
	410.15 (2.53 / E)		375.35 (3.76 / E)

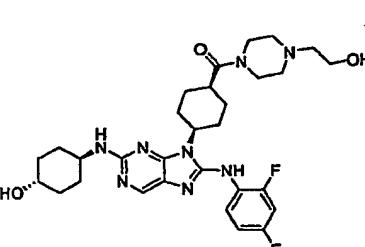
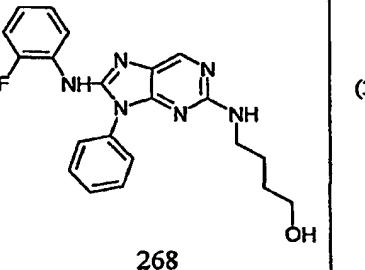
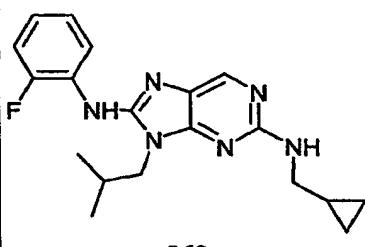
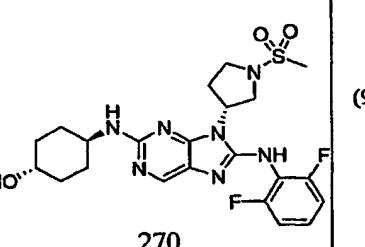
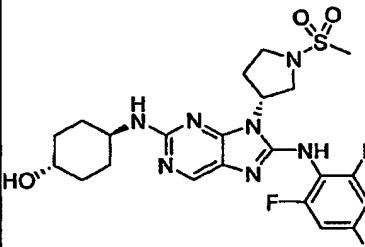
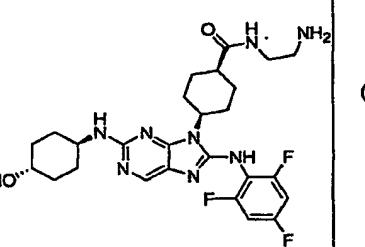
	359.15 (3.00 / E)		397.1 (3.82 / E)
	431.5 (12.84 / F)		373.1 (3.21 / E)
	345.4 (8.05 / F)		418.1 (2.64 / E)

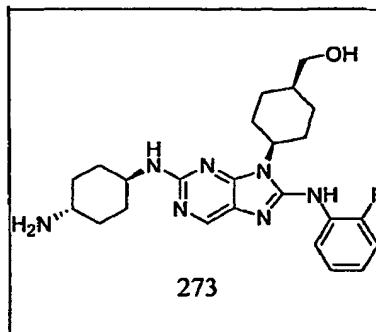
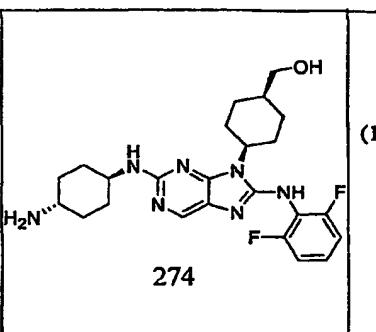
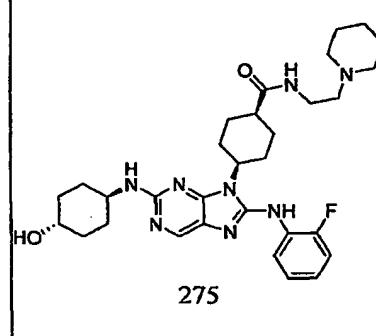
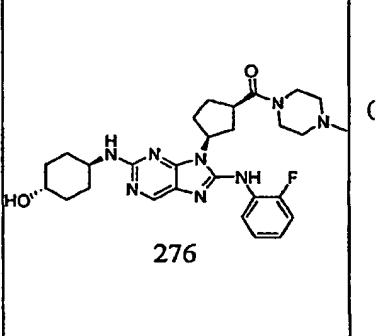
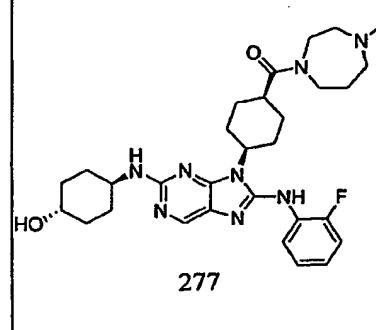
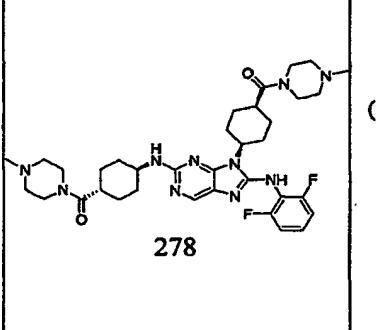
 243	411.4 (10.52 / A)	 244	370.1 (2.30 / E)
 245	359.4 (8.83 / F)	 246	417.2 (4.14 / E)
 247	384.2 (2.51 / E)	 248	405.2 (4.07 / E)

 249	379.4 (9.03 / F)	 250	357 (11.41 / F)
 251	400.1 (2.33 / E)	 252	425.15 (4.25 / E)
 253	369.5 (3.86 / E)	 254	432.2 (2.54 / E)

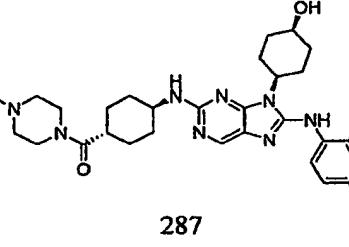
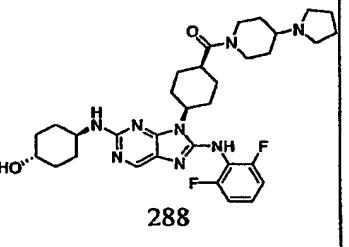
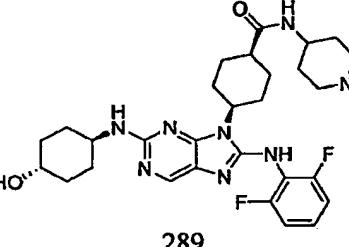
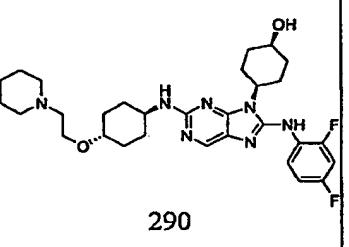
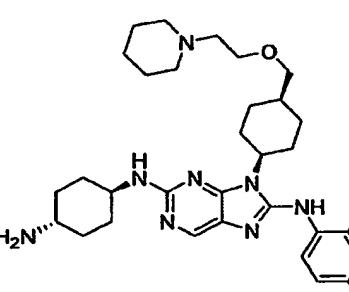
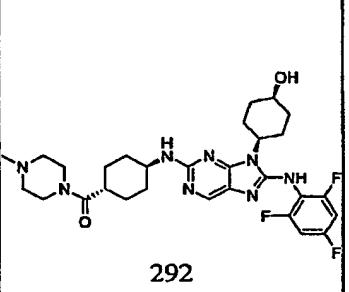
	414.2 (2.55 / E)		385.4 (9.83 / F)
	389.45 (3.97 / E)		419.15 (4.19 / E)
	423.05 (4.09 / E)		426.9 (6.84 / F)

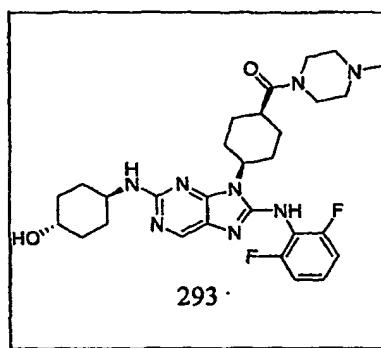
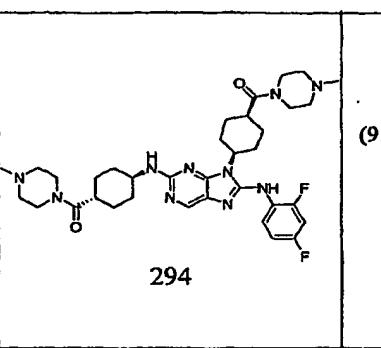
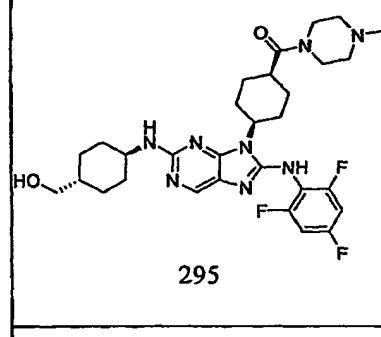
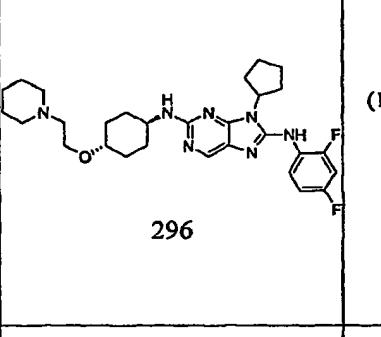
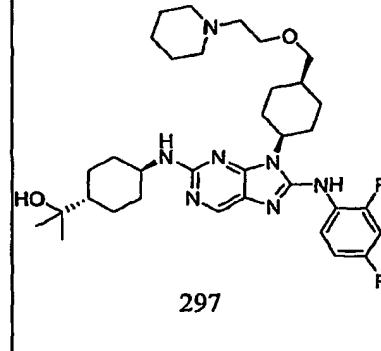
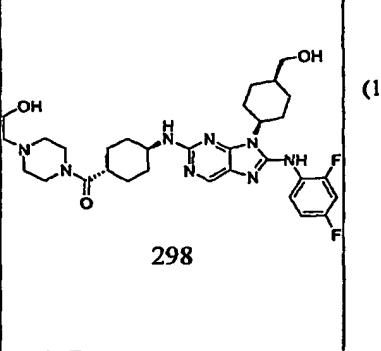
	403.4 (4.18 / E)		384.2 (2.32 / E)
	434.15 (2.67 / E)		438.05 (2.49 / E)
	404.15 (2.61 / E)		378.4 (7.18 / F)

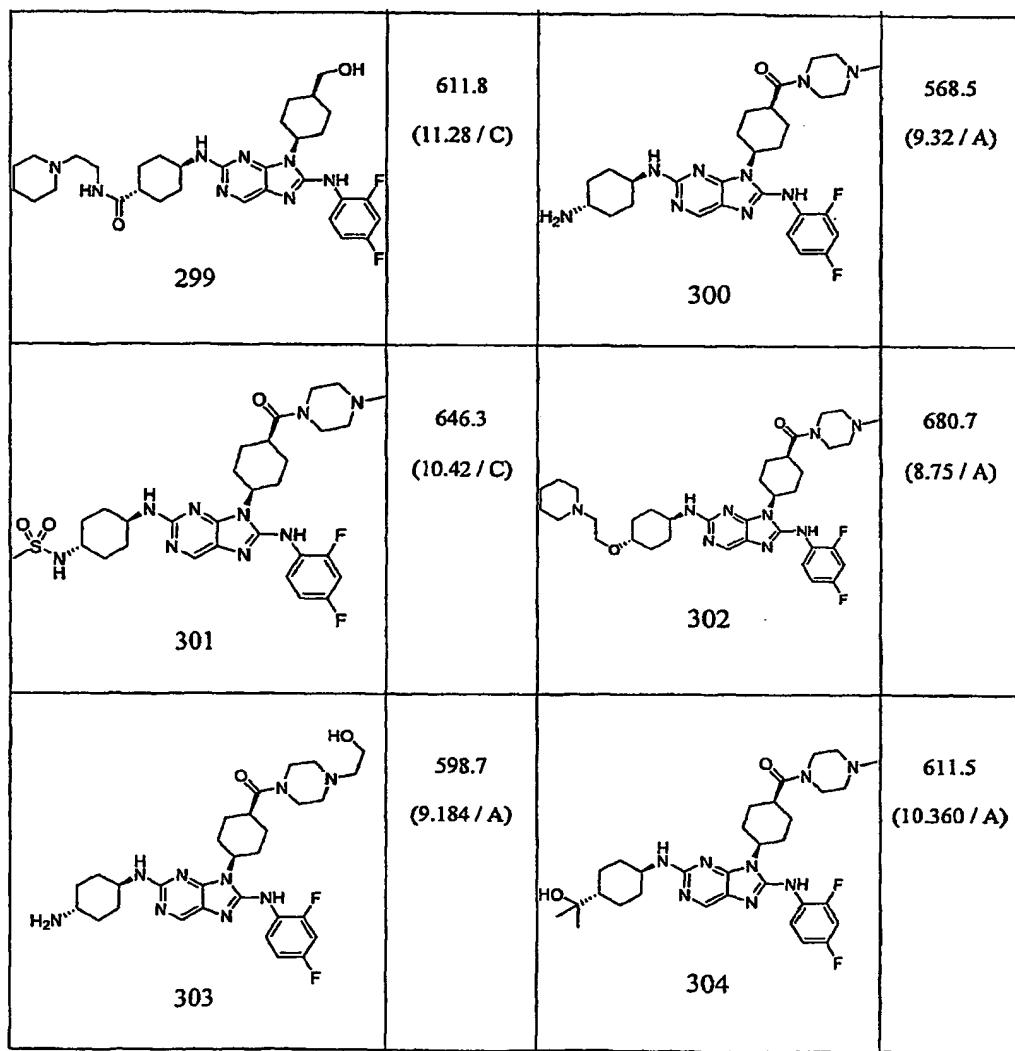
	599.6 (10.05 / C)		393.5 (3.25 / E)
	508 (9.467 / A)		508 (9.433 / A)
	526 (9.700 / A)		511.6 (9.77 / C)

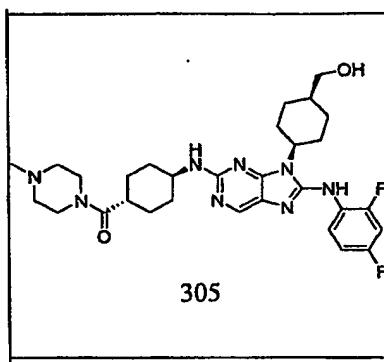
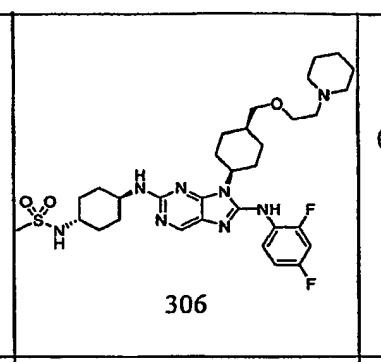
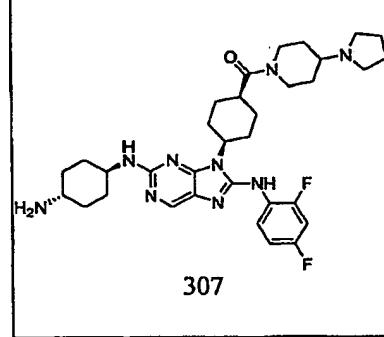
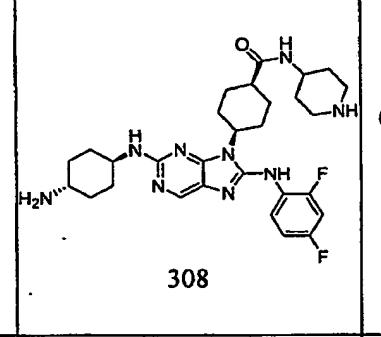
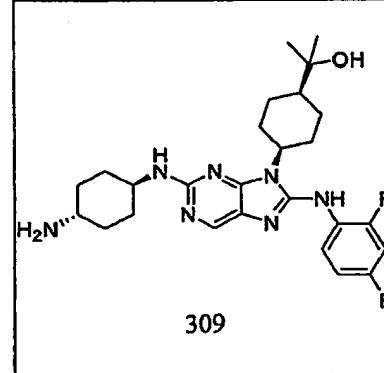
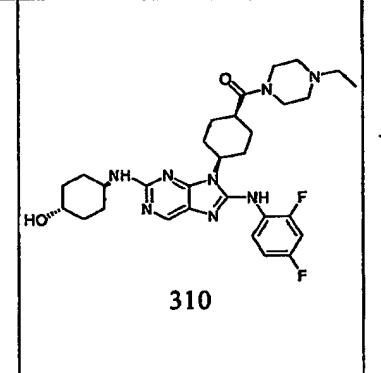
	454.5 (8.883 / A)		472.5 (10.150 / C)
	565.8 (9.783 / A)		537.7 (8.417 / A)
	565.6 (10.10 / C)		679 (9.367 / A)

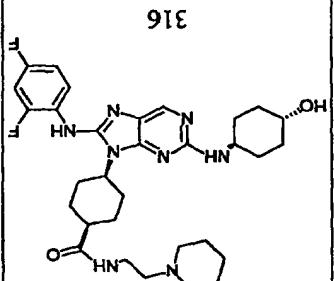
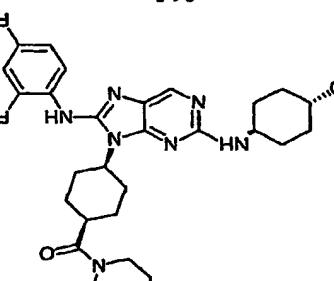
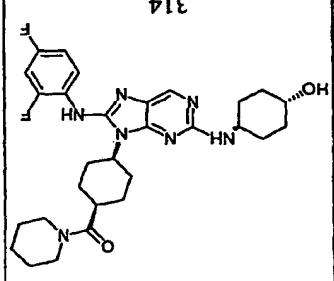
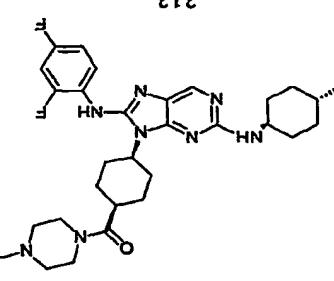
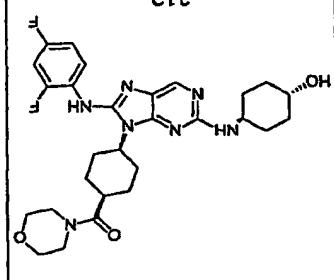
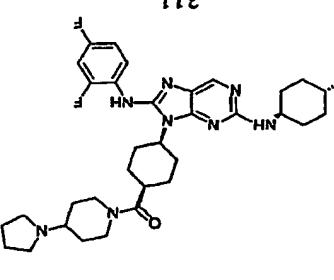
	442.5 (7.650 / A)		581.6 (10.95 / C)
	583.5 (9.133 / A)		612.4 (10.0 / A)
	612 (9.417 / A)		584.3 (9.6 / A)
	697 (11.528 / A)		458 (9.933 / A)

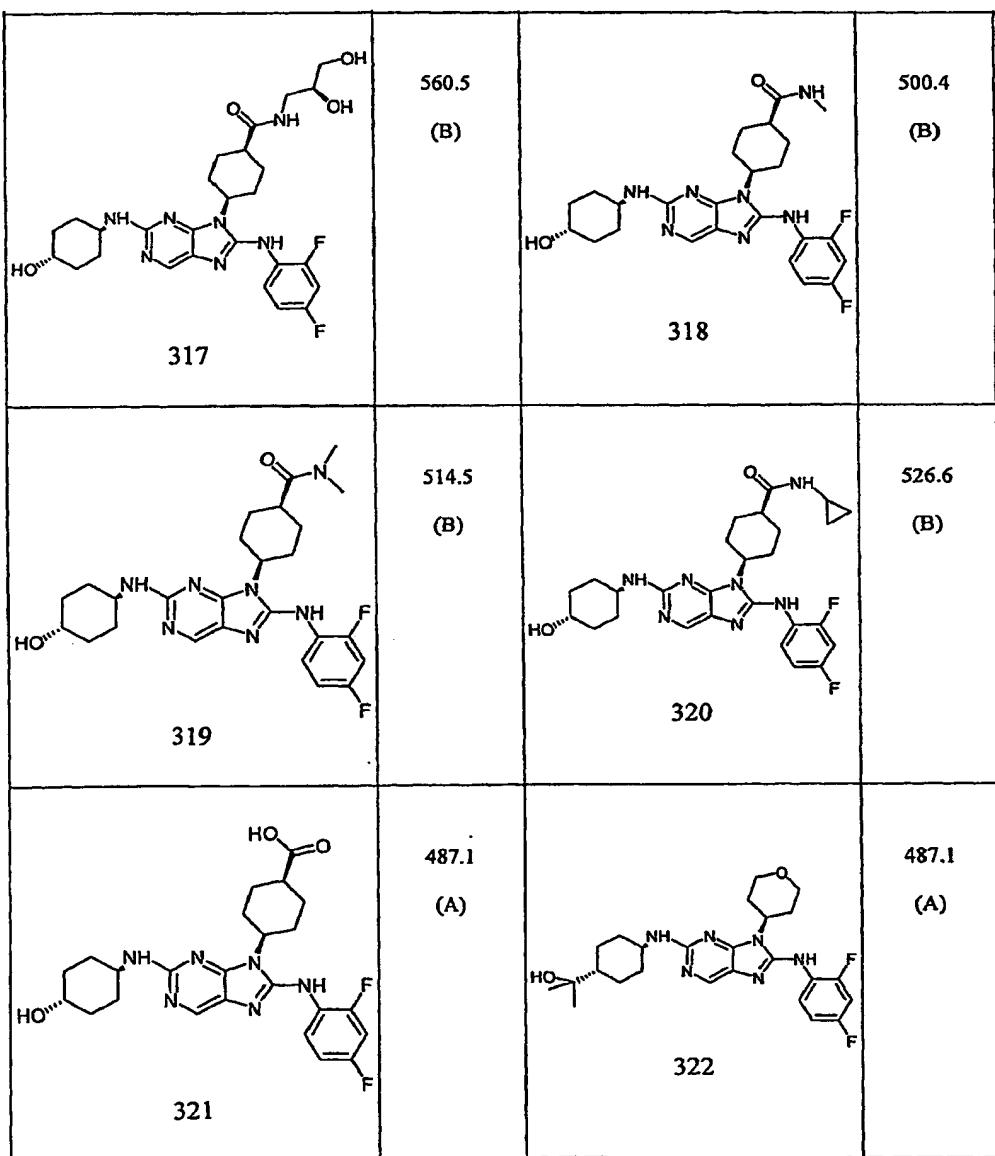
	569 (10.167 / A) 287		623.5 (8.97 / A) 288
	569.7 (8.68 / A) 289		570.5 (10.50 / A) 290
	583.8 (9.92 / A) 291		587 (10.217 / A) 292

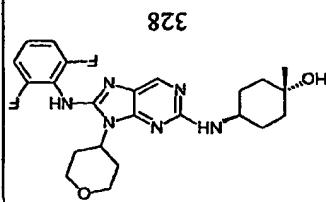
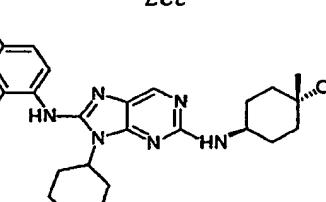
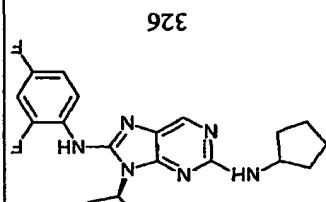
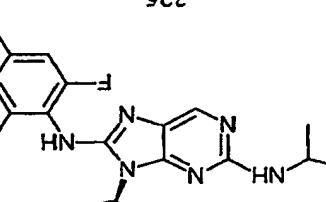
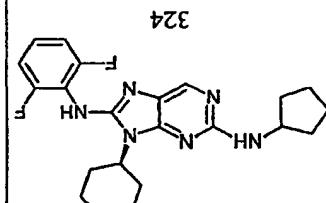
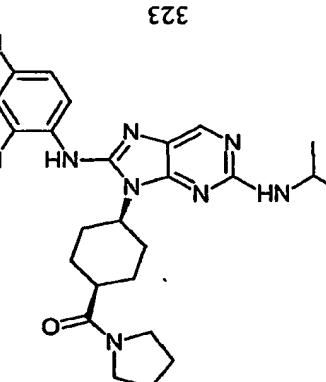
	569.8 (8.593 / C)		679 (9.600 / A)
	601.8 (10.032 / A)		540.3 (10.1 / A)
	626.7 (10.167 / A)		613.5 (10.83 / C)

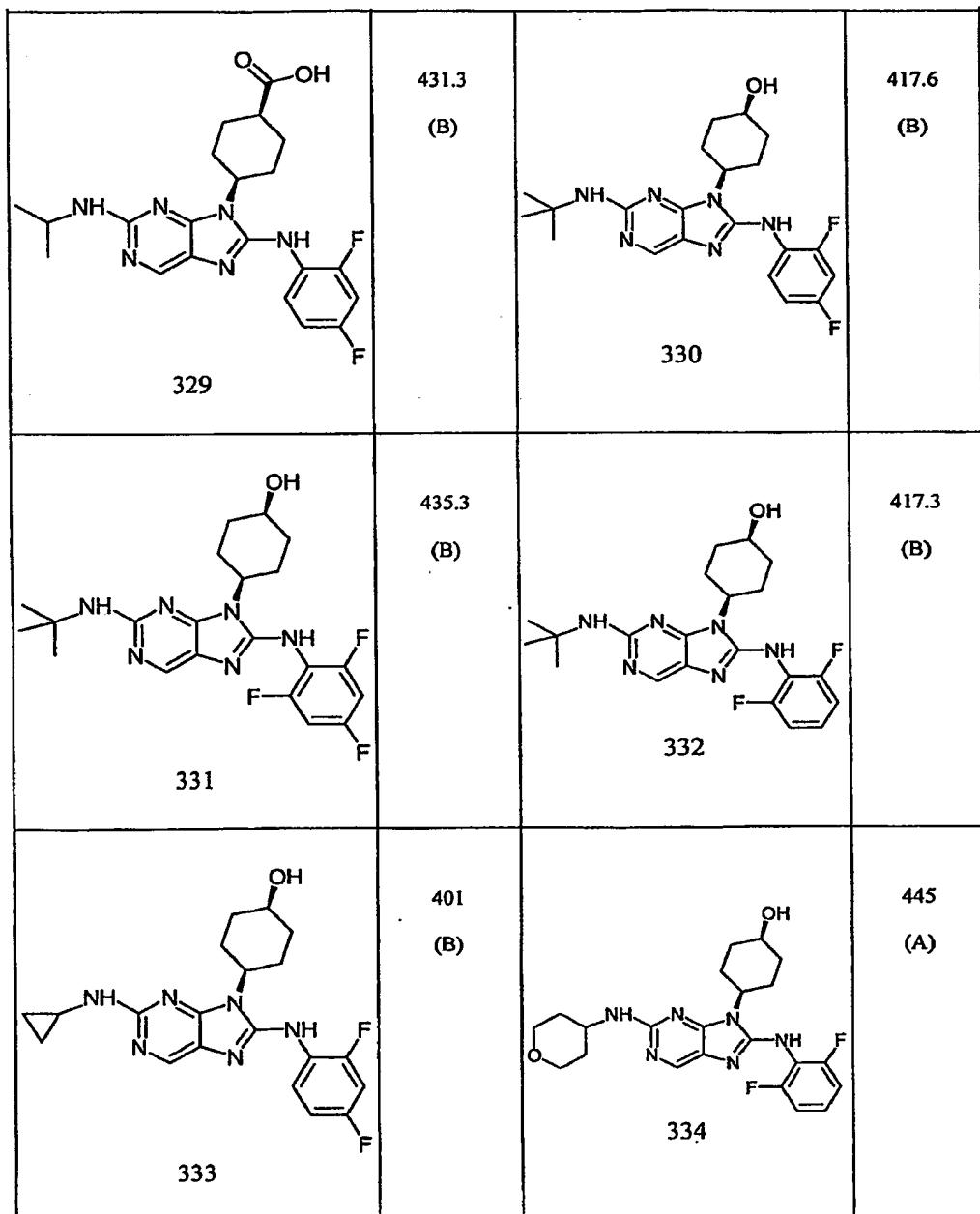


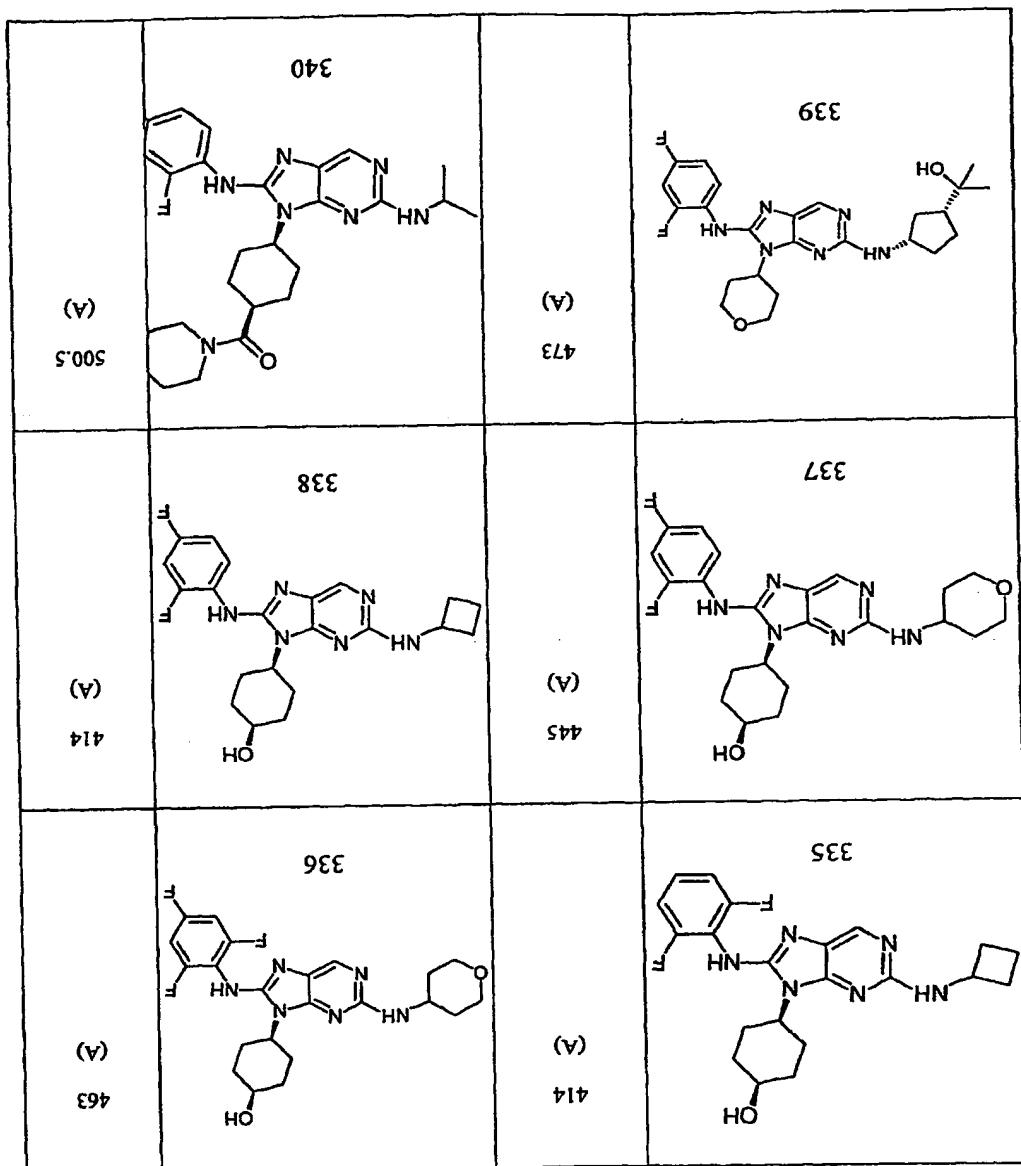
	583.5 (10.92 / C) 305		661.5 (11.65 / C) 306
	622.7 (9.484 / A) 307		568.5 (9.256 / A) 308
	500.4 (10.436 / A) 309		583.5 (C) 310

	 <p>316</p> <p>(A) 598.5</p>		 <p>315</p> <p>(C) 555.5</p>
	 <p>314</p> <p>(C) 554.6</p>		 <p>313</p> <p>(C) 583.7</p>
	 <p>312</p> <p>(C) 556.4</p>		 <p>311</p> <p>(C) 623.8</p>

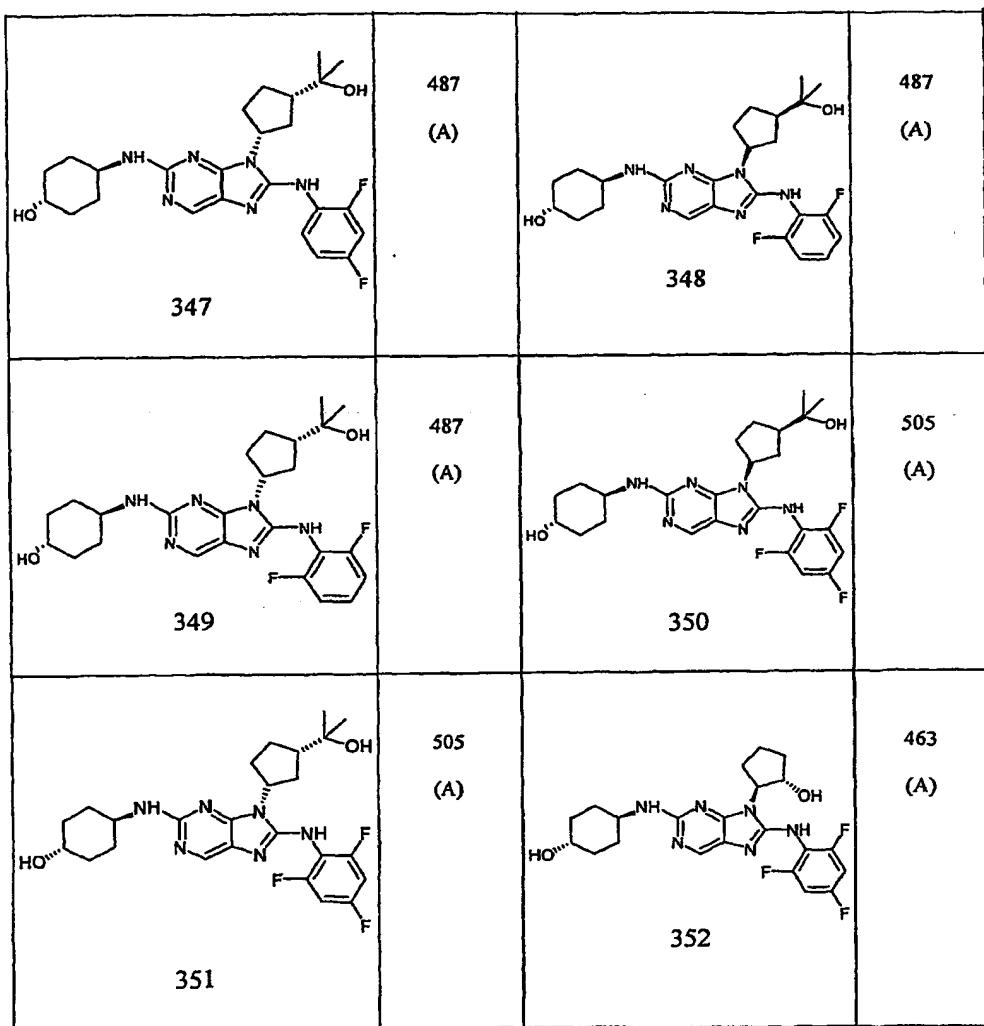


	 <p>328 459.5 (B)</p>	 <p>327 458.9 (B)</p>
	 <p>326 429.1 (B)</p>	 <p>325 421.4 (B)</p>
	 <p>324 429.4 (B)</p>	 <p>323 485.6 (A)</p>

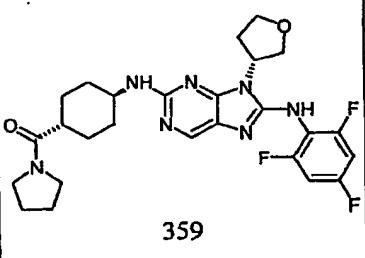
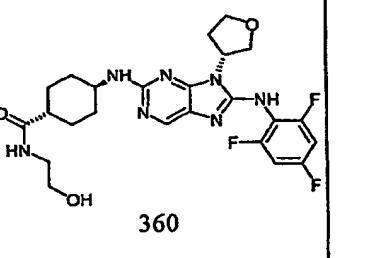
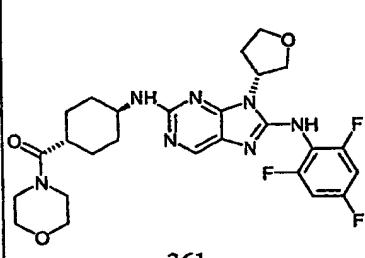
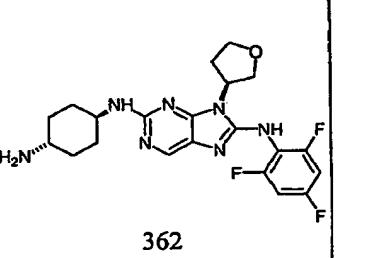
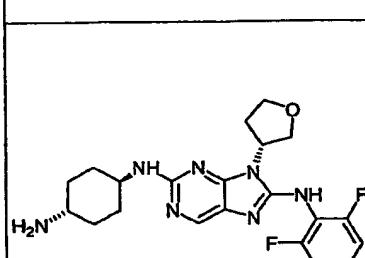
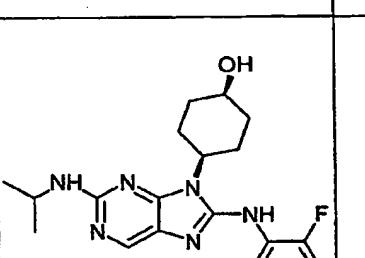


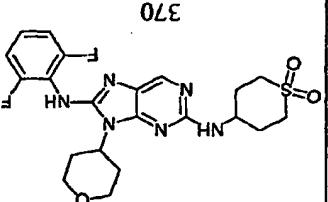
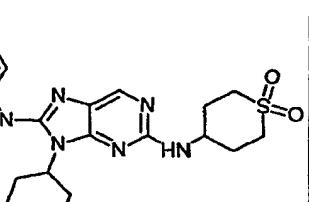
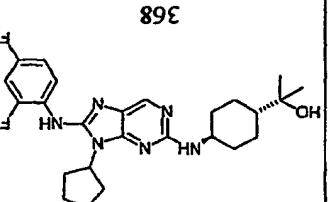
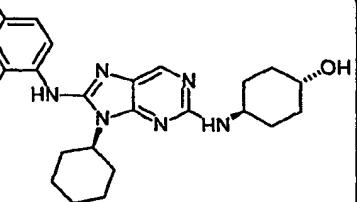
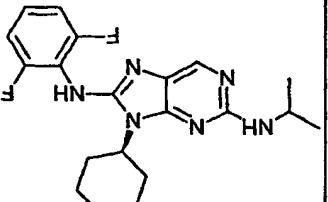
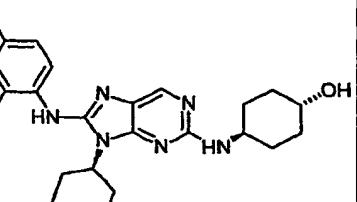


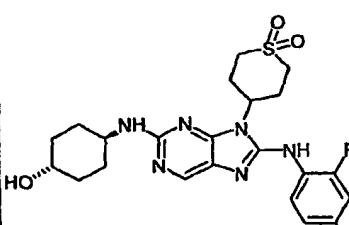
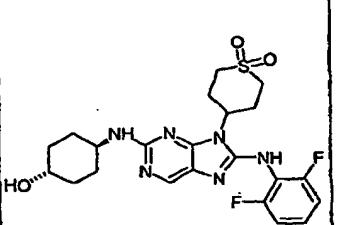
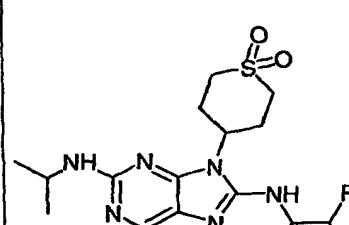
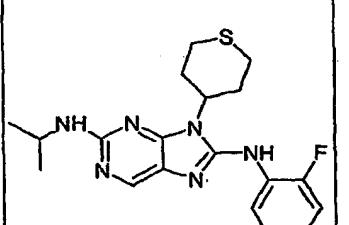
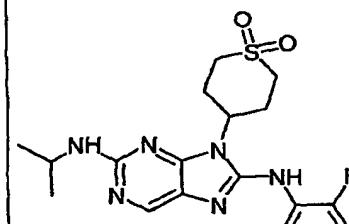
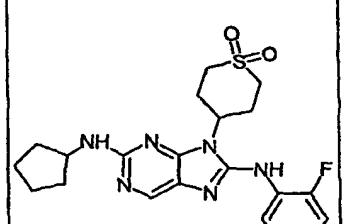
	<p>(A) 487</p>	<p>(A) 473</p>
	<p>(A) 473</p>	<p>(A) 491</p>
	<p>(A) 491</p>	<p>(A) 473</p>

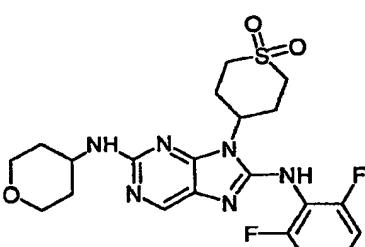
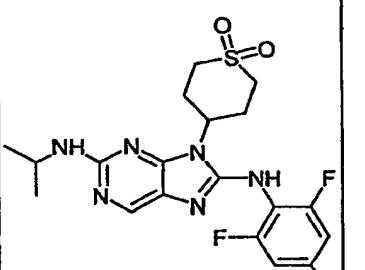
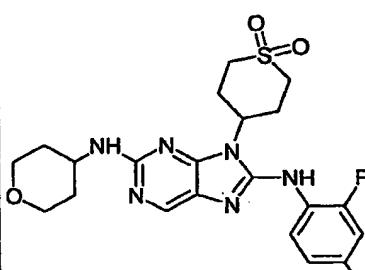
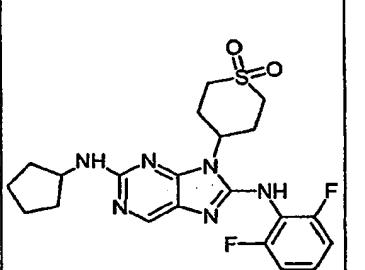
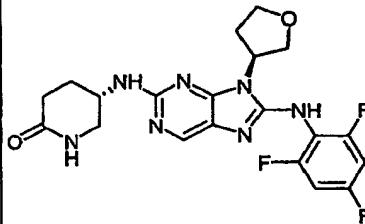
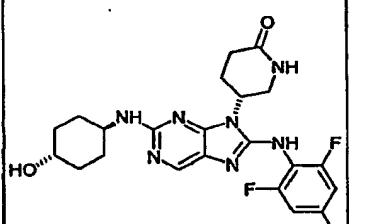


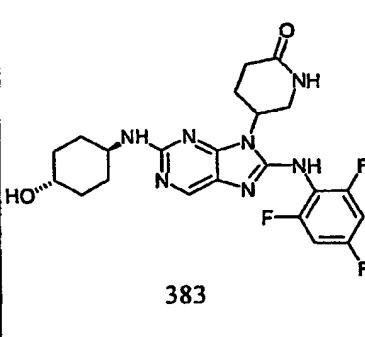
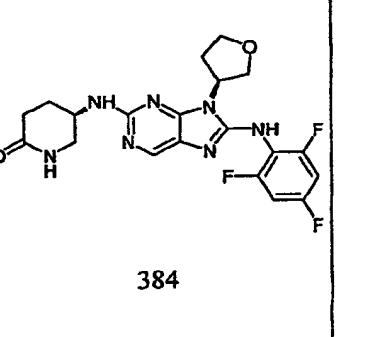
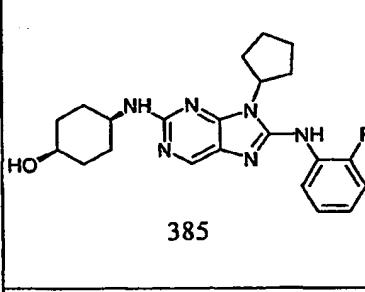
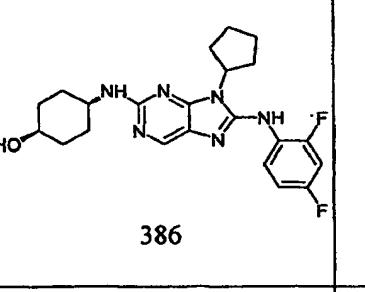
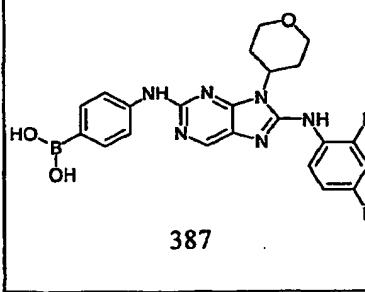
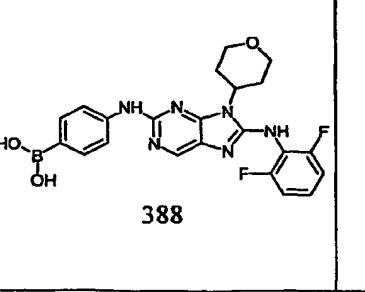
(A) 520	358 	(A) 547	357
(A) 547	356 	(A) 530	355
(A) 546	354 	(A) 463	353

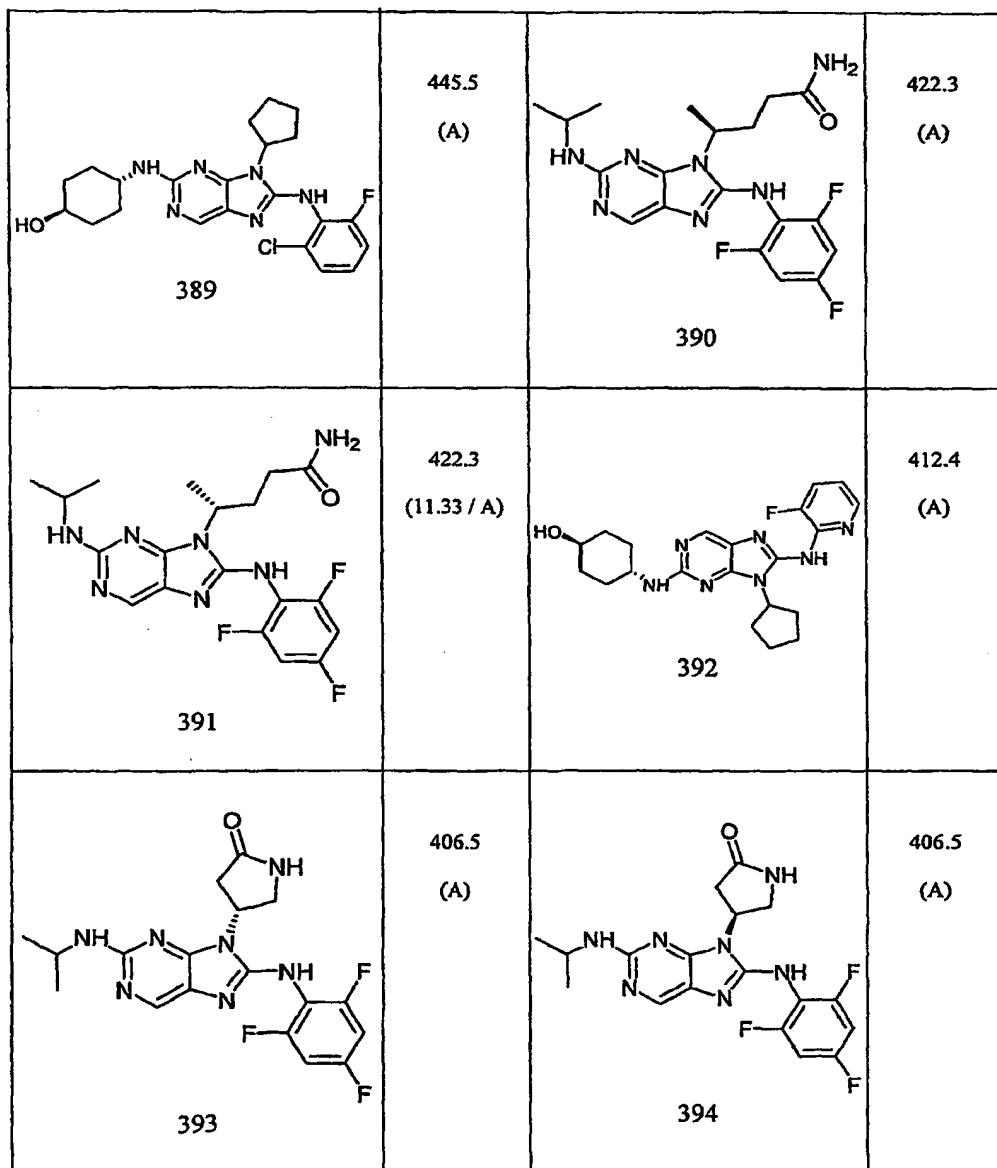
	560 (A)		520 (A)
	546 (A)		448 (A)
	448 (A)		403.5 (B)

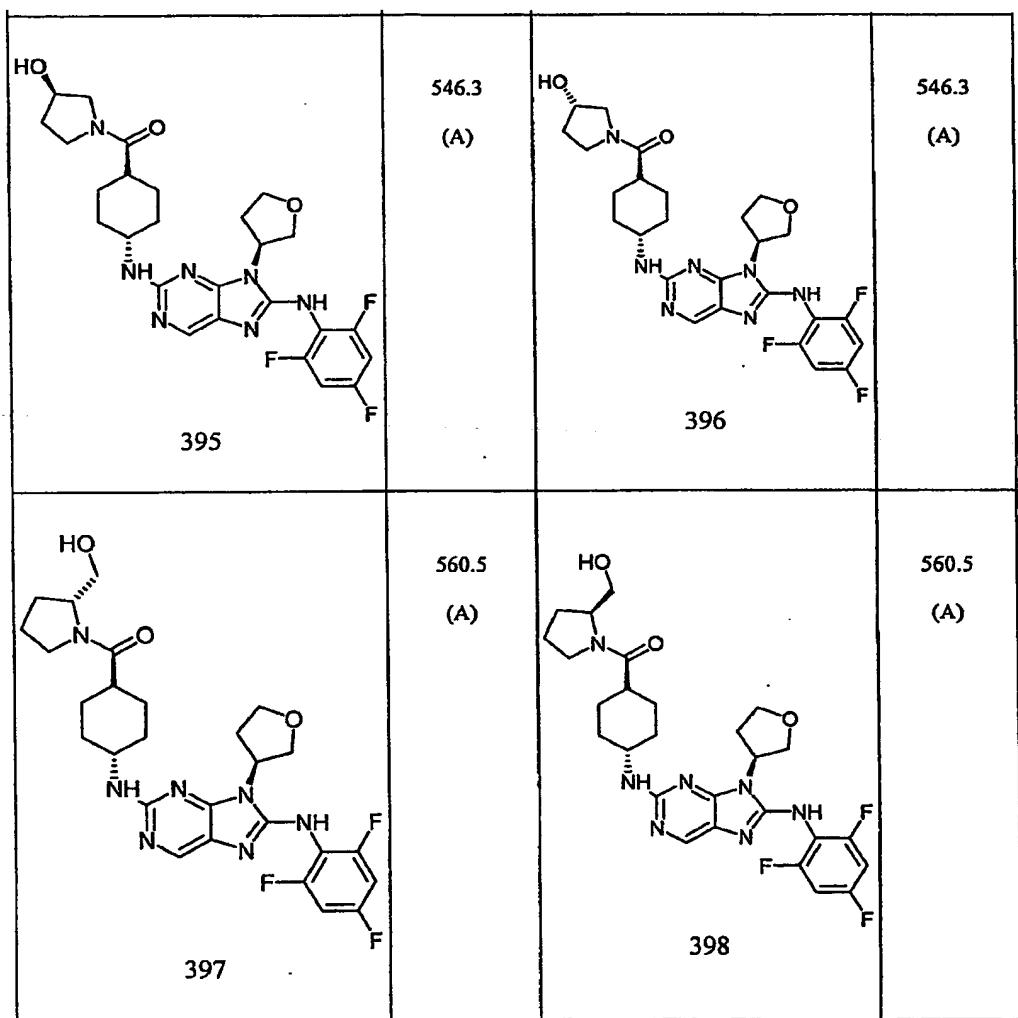
(A) 479.5	 370	(A) 479.4	 369
(A) 471.6	 368	(A) 501.6	 367
(A) 403.5	 366	(A) 459.6	 365

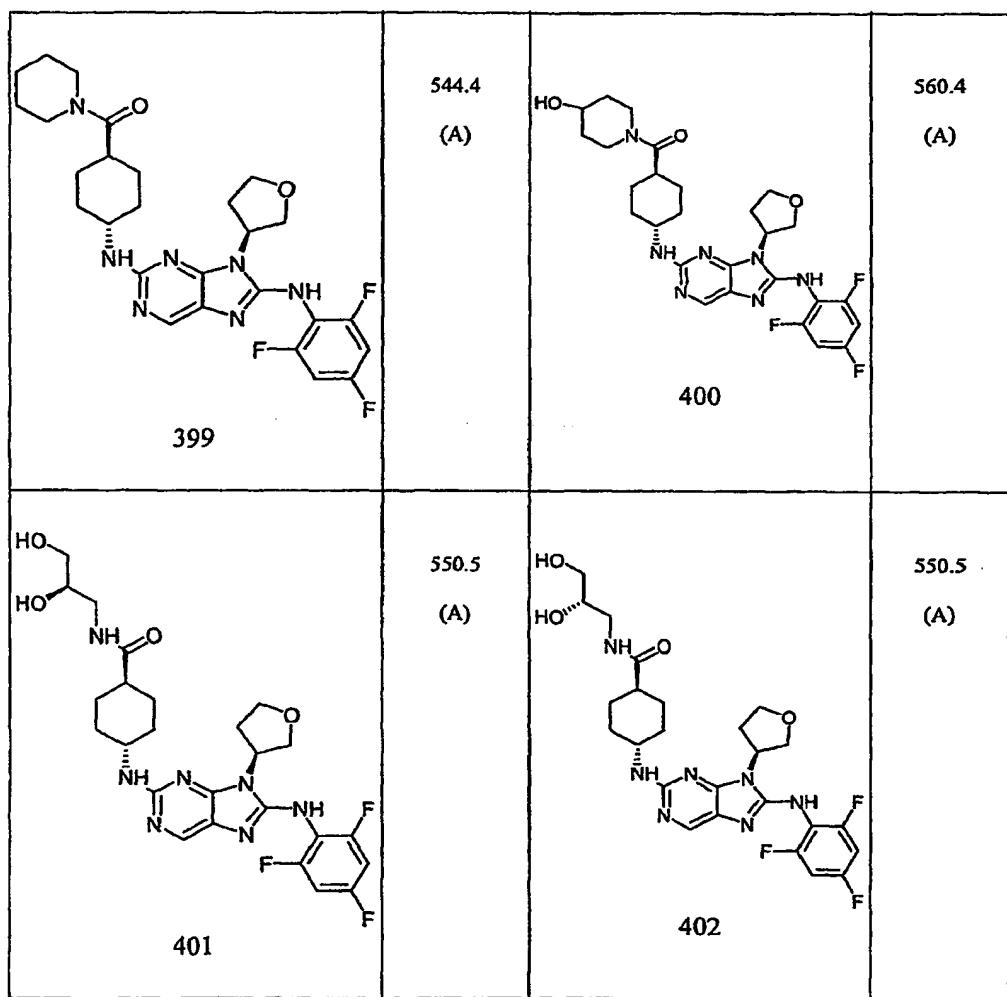
 371	493.5 (A)	 372	493.5 (A)
 373	437.4 (A)	 374	405.5 (A)
 375	437.4 (A)	 376	463.5 (A)

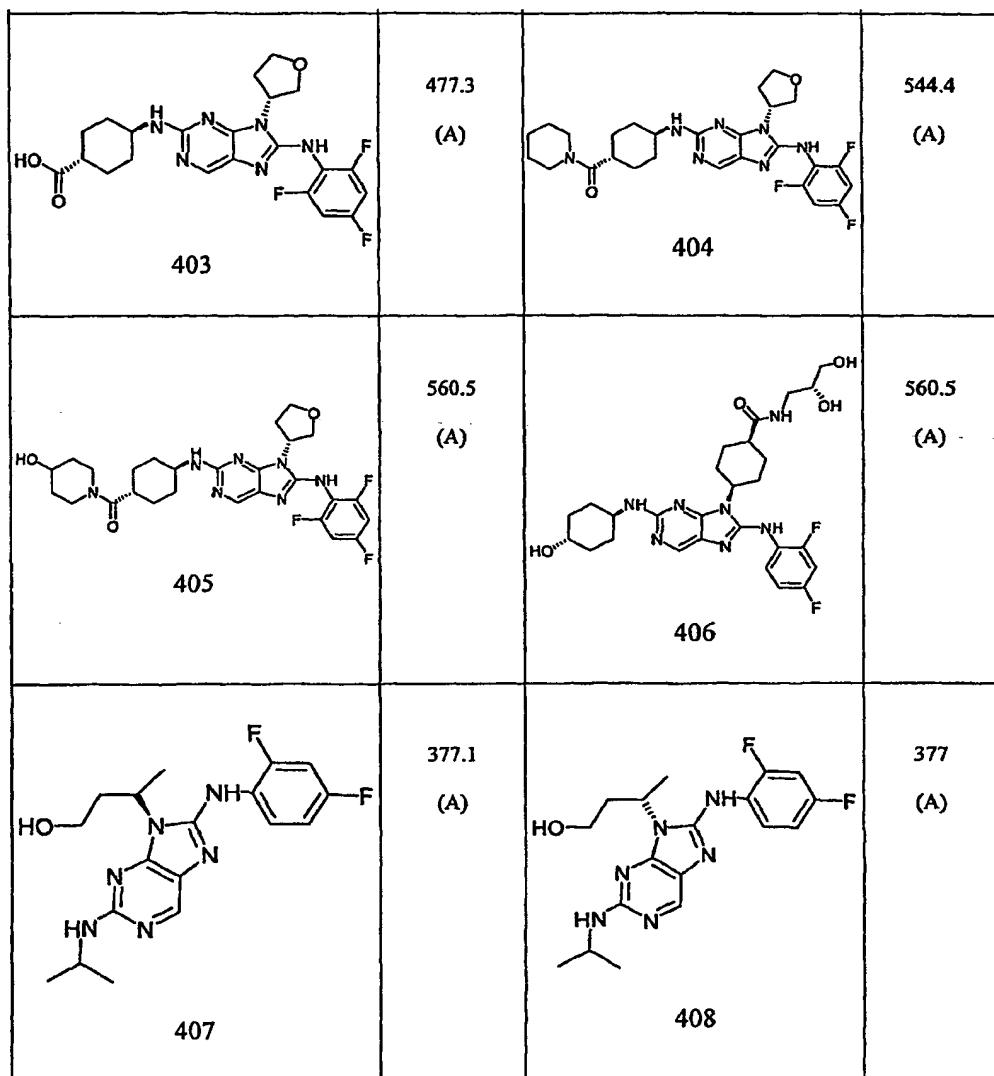
	479.4 (A)		455.3 (A)
	479.4 (A)		463.5 (A)
	448.3 (A)		476.3 (A)

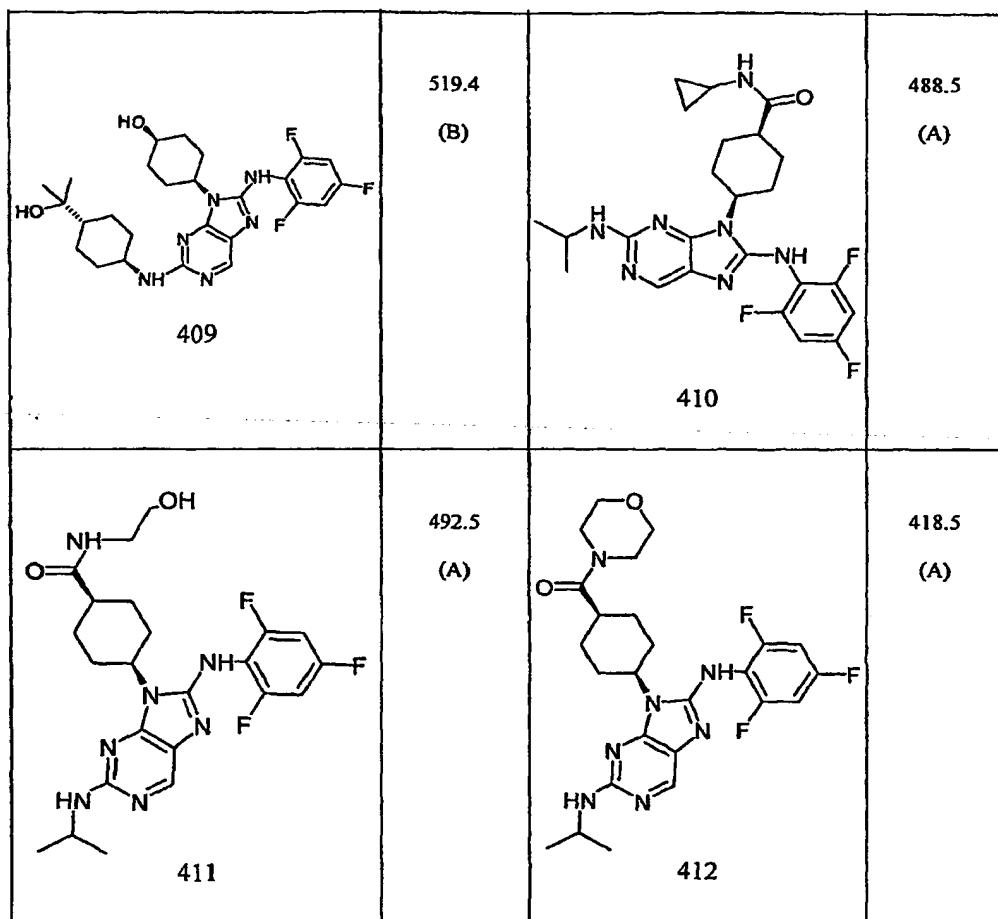
 383	476.4 (A)	 384	448.3 (A)
 385	411.3 (A)	 386	429.3 (A)
 387	467.5 (A)	 388	467.5 (A)

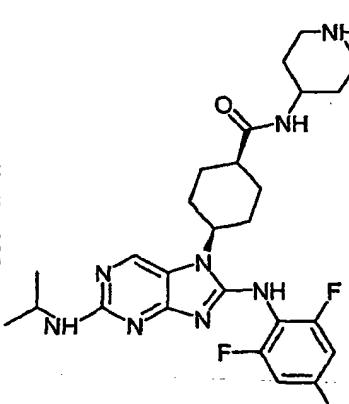
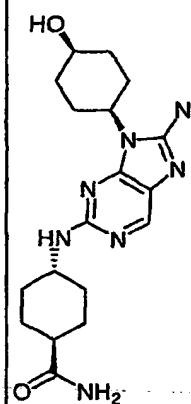
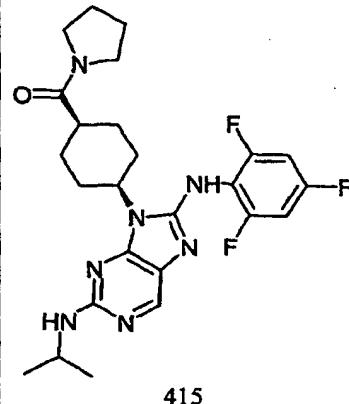
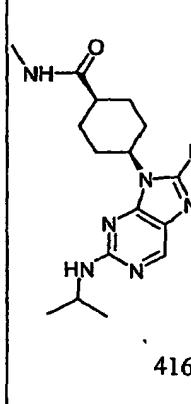


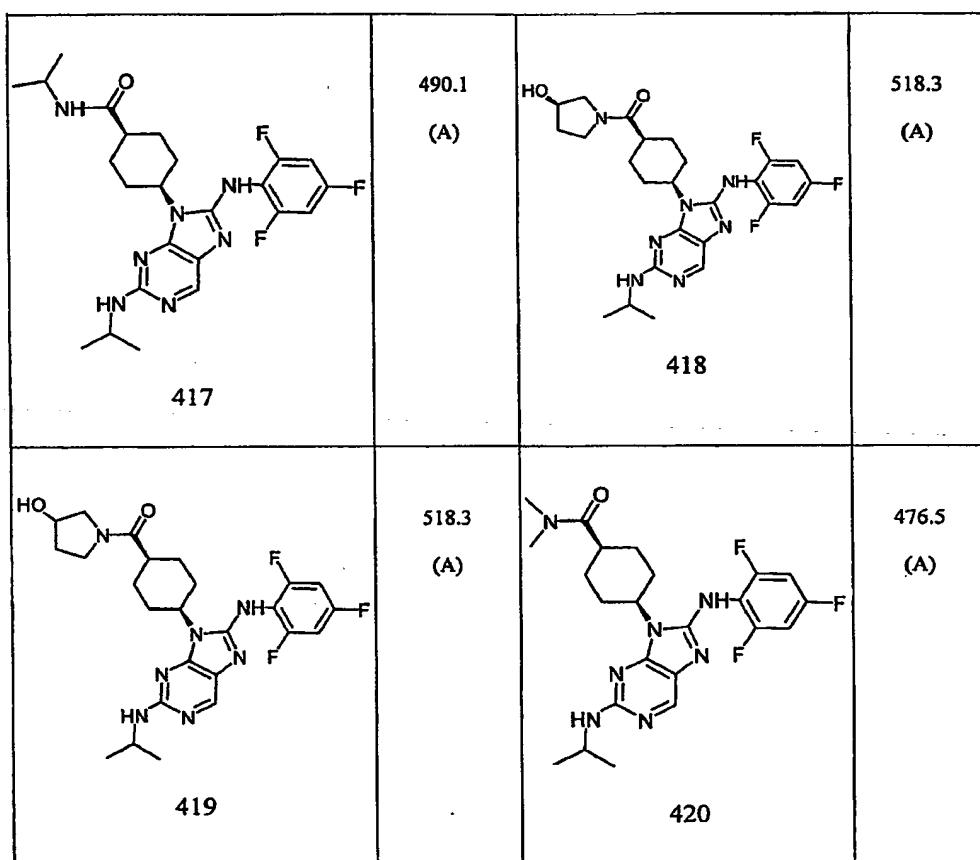


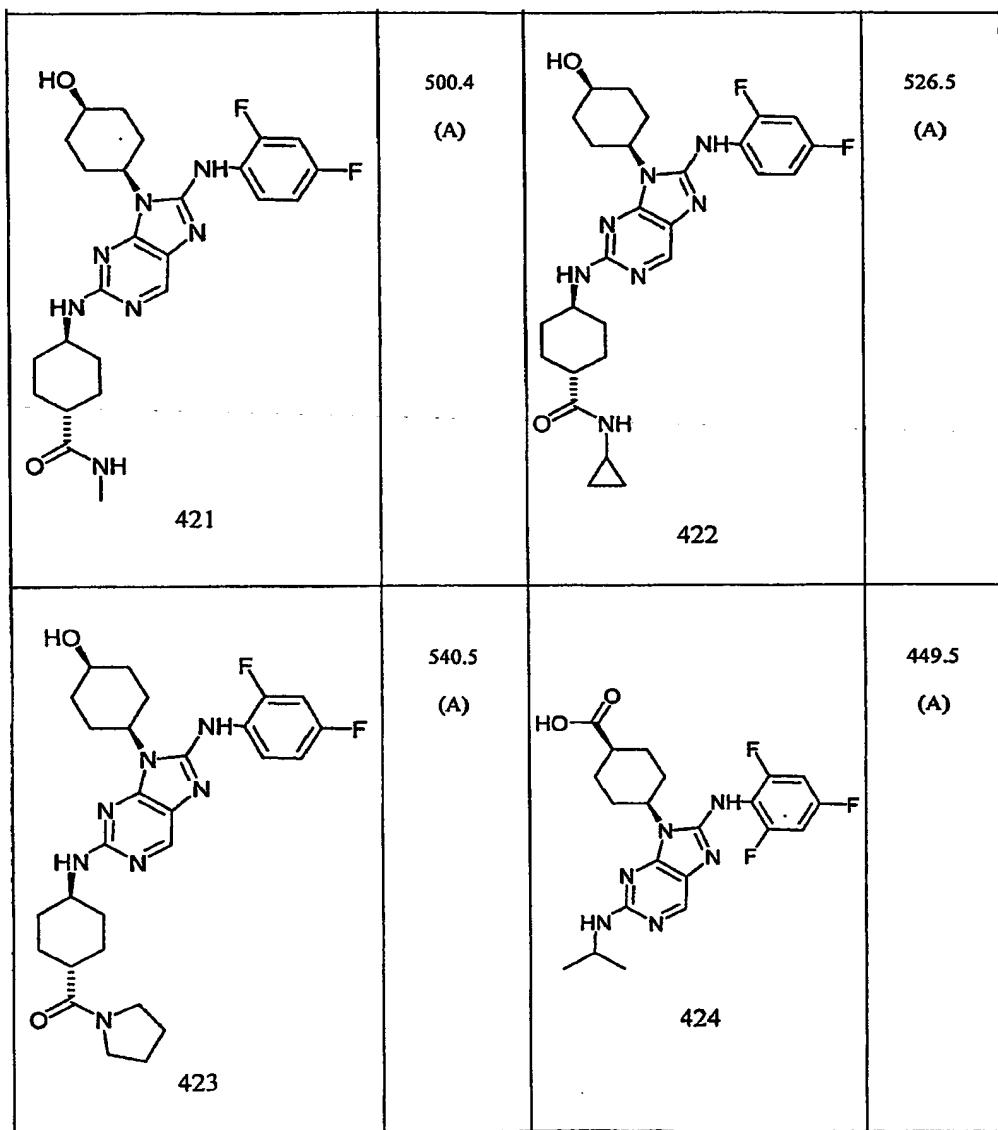


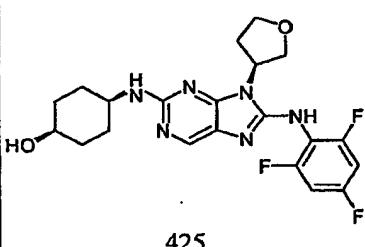
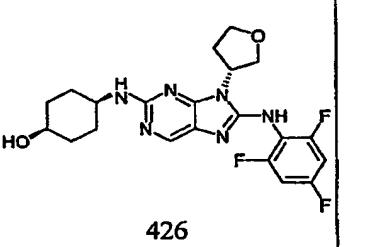
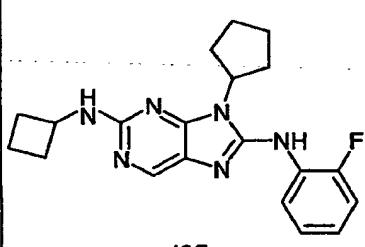
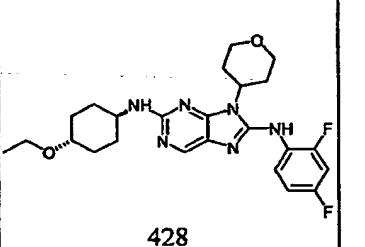
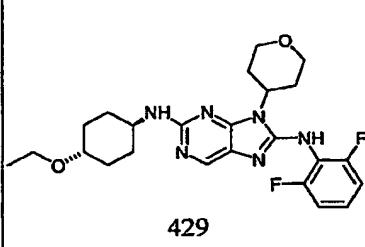
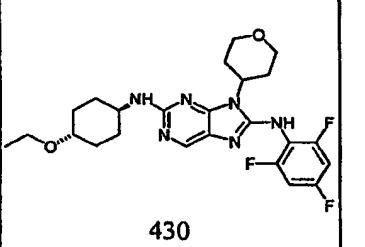
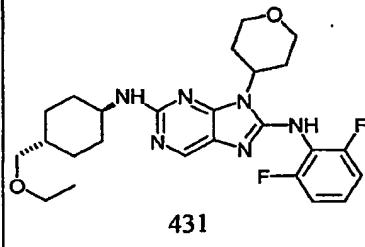
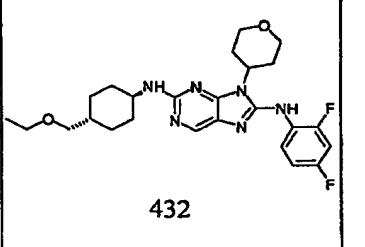


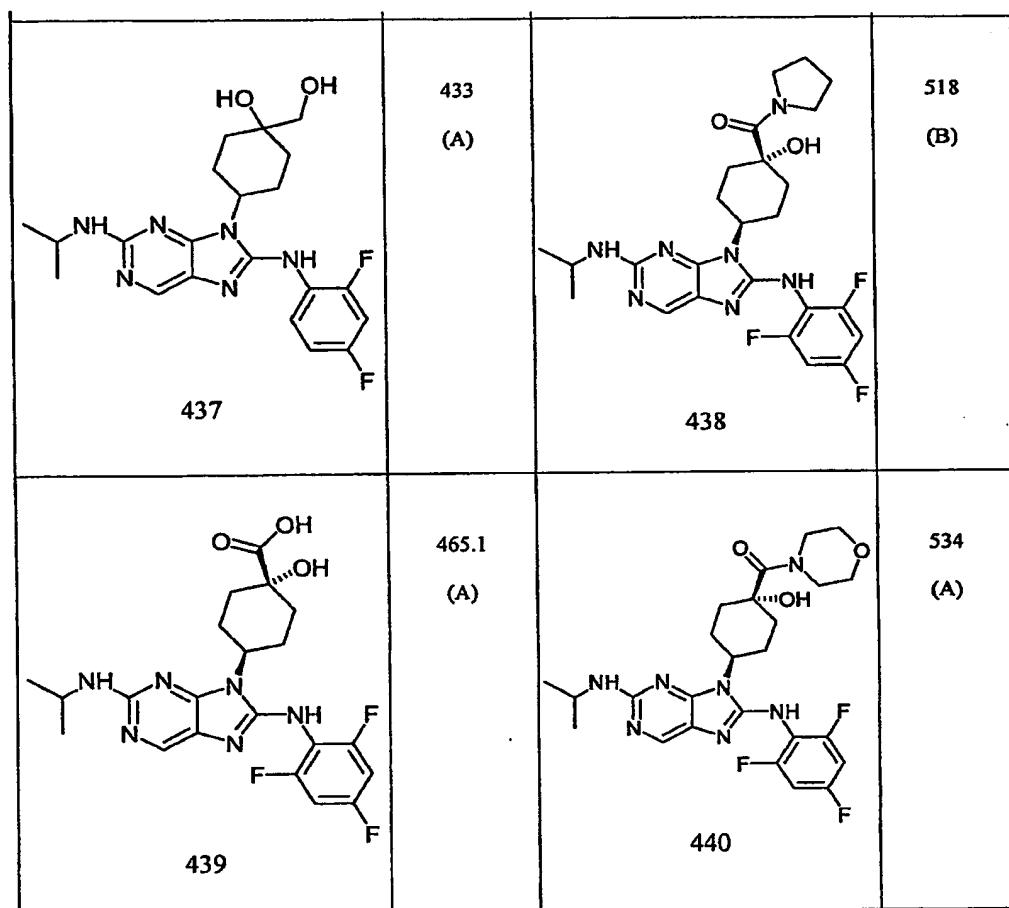
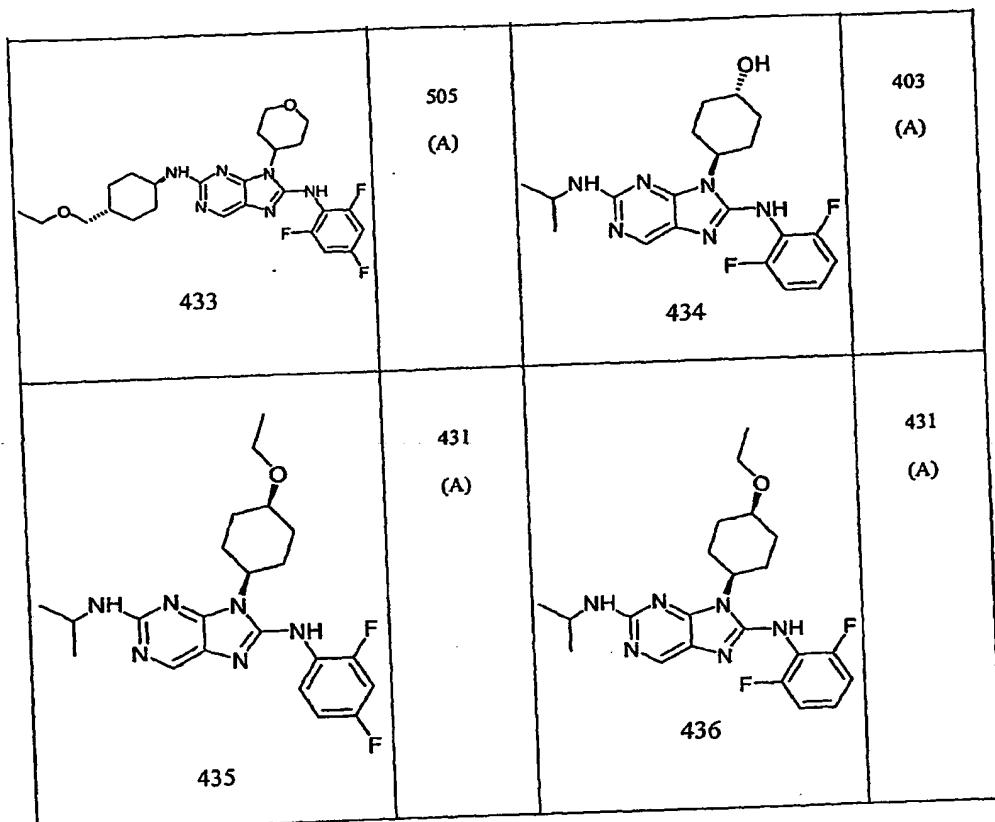


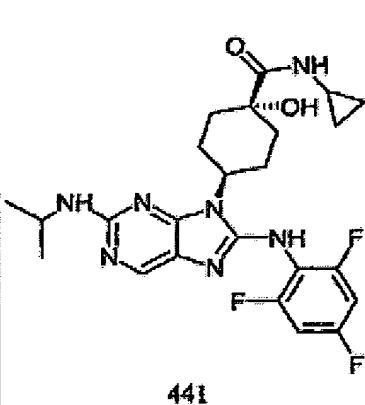
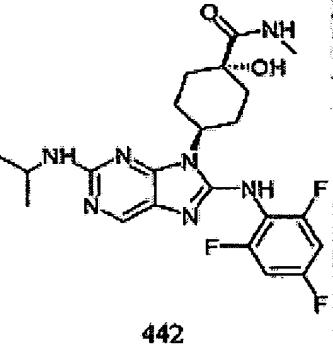
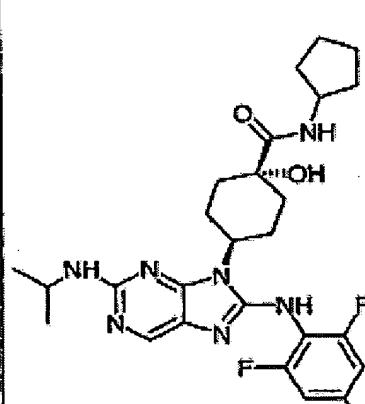
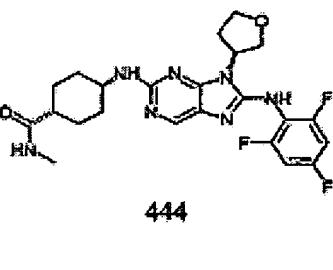
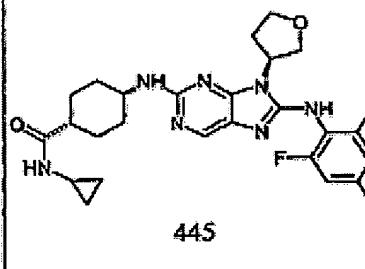
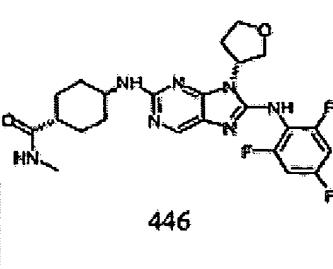
 <p>413</p>	531.4 (A)	 <p>414</p>	504.5 (A)
 <p>415</p>	502.5 (A)	 <p>416</p>	461.9 (A)

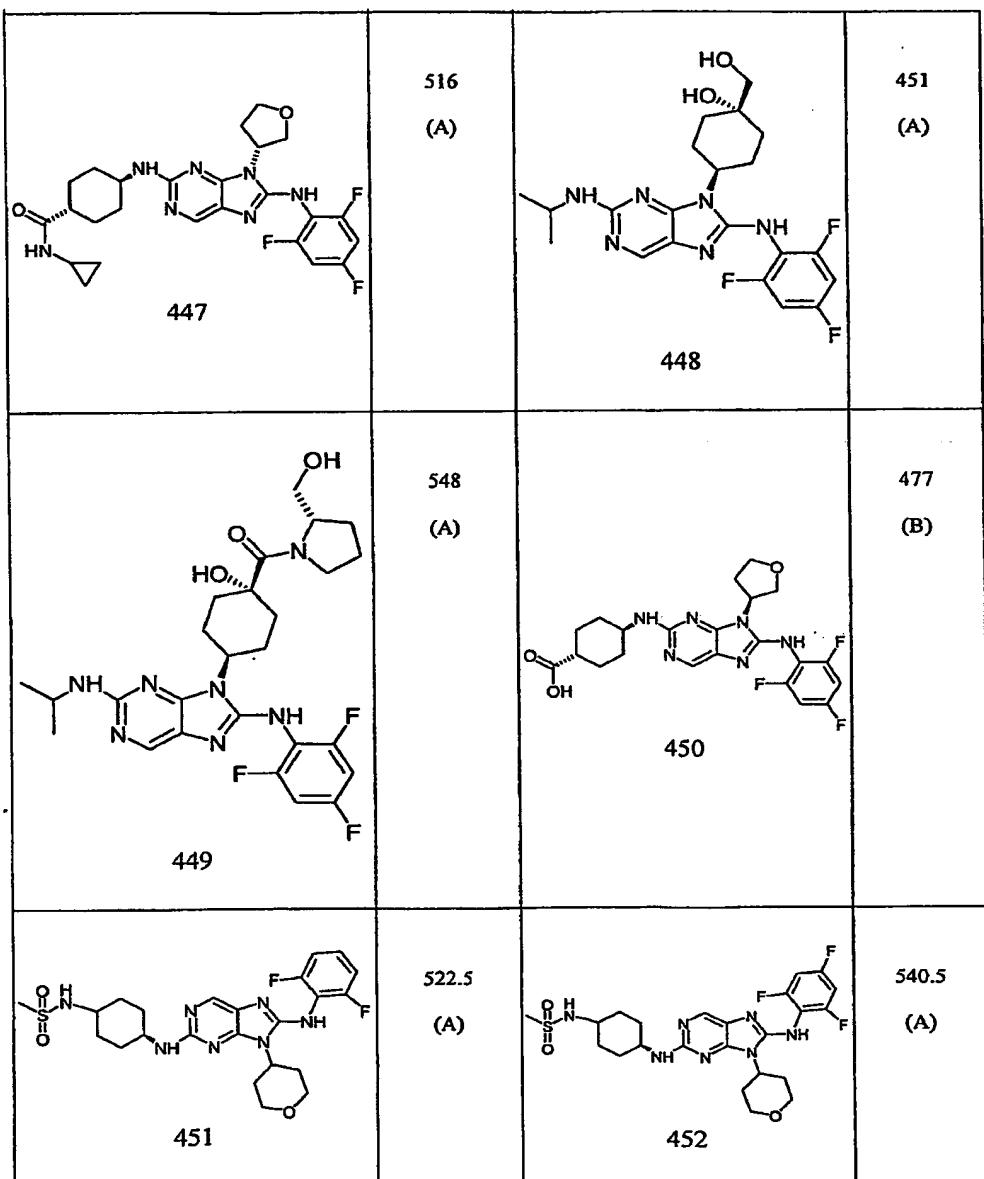


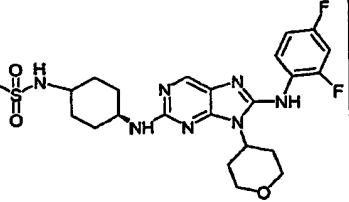
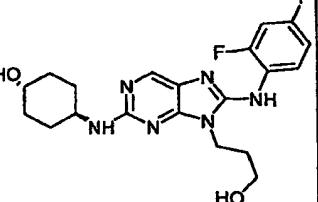
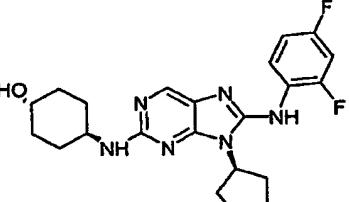
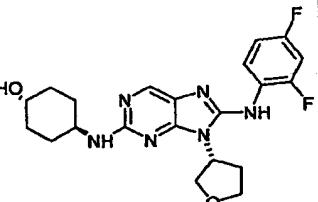
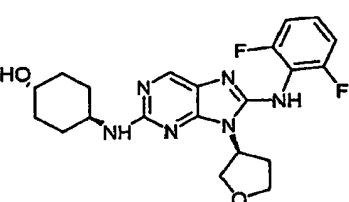
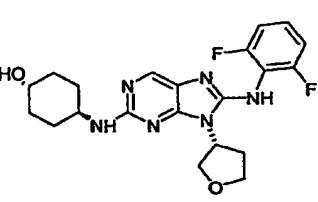


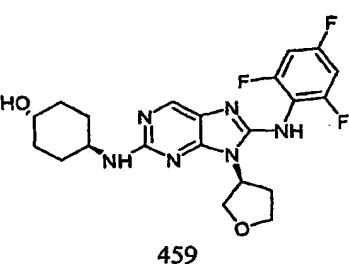
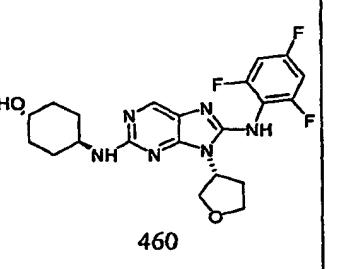
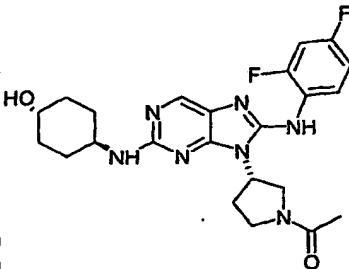
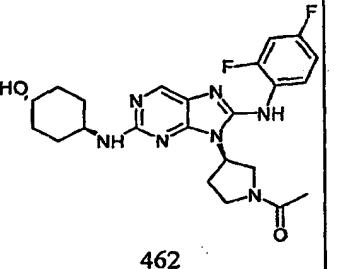
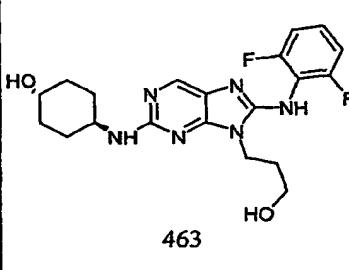
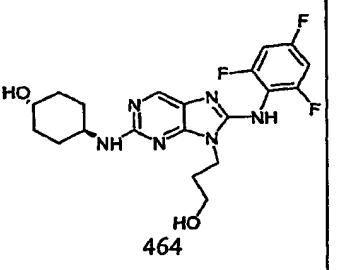
	449.3 (A)		449.3 (A)
	367.3 (A)		473 (A)
	473 (A)		491 (A)
	487 (A)		487 (A)

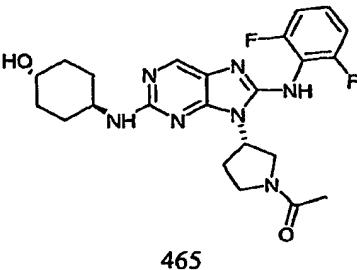
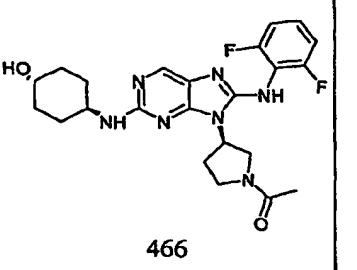
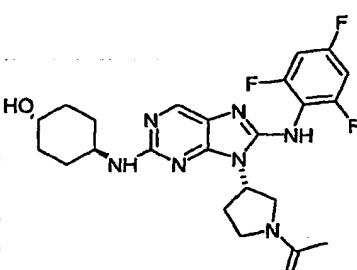
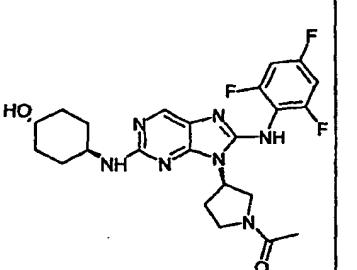
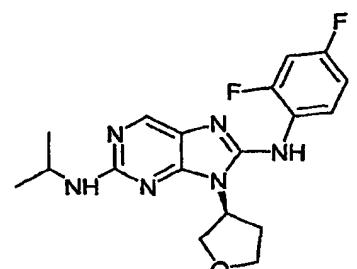
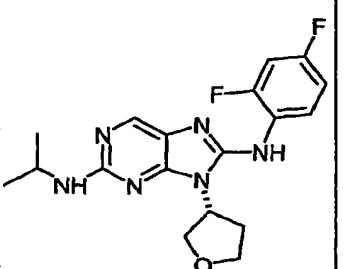


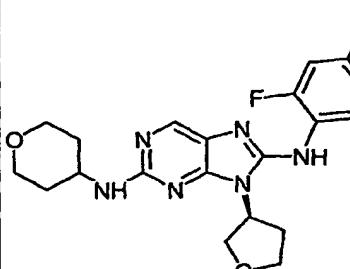
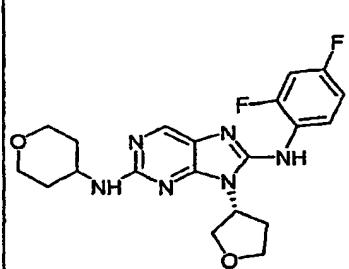
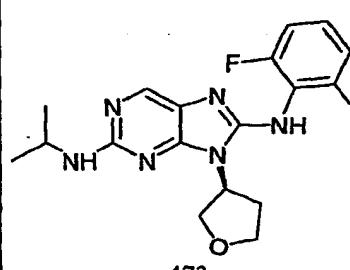
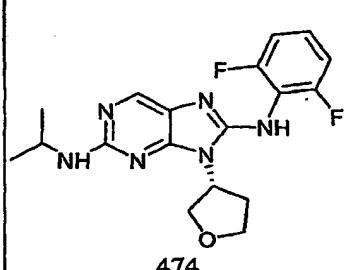
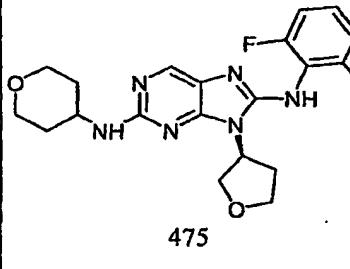
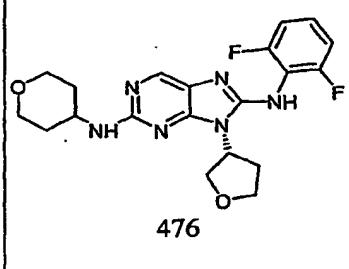
	504 (A)		478 (A)
	532 (A)		490 (A)
	516 (A)		490 (A)

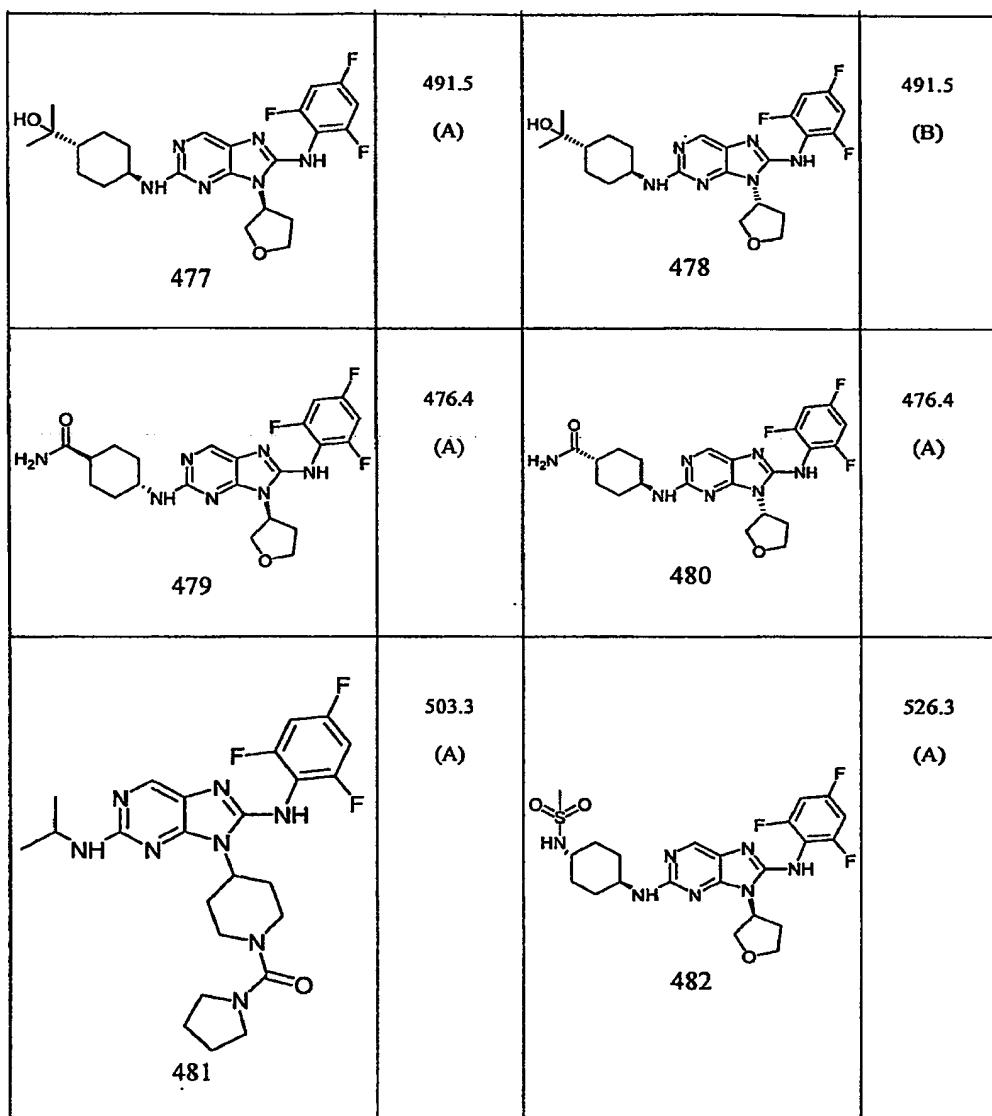


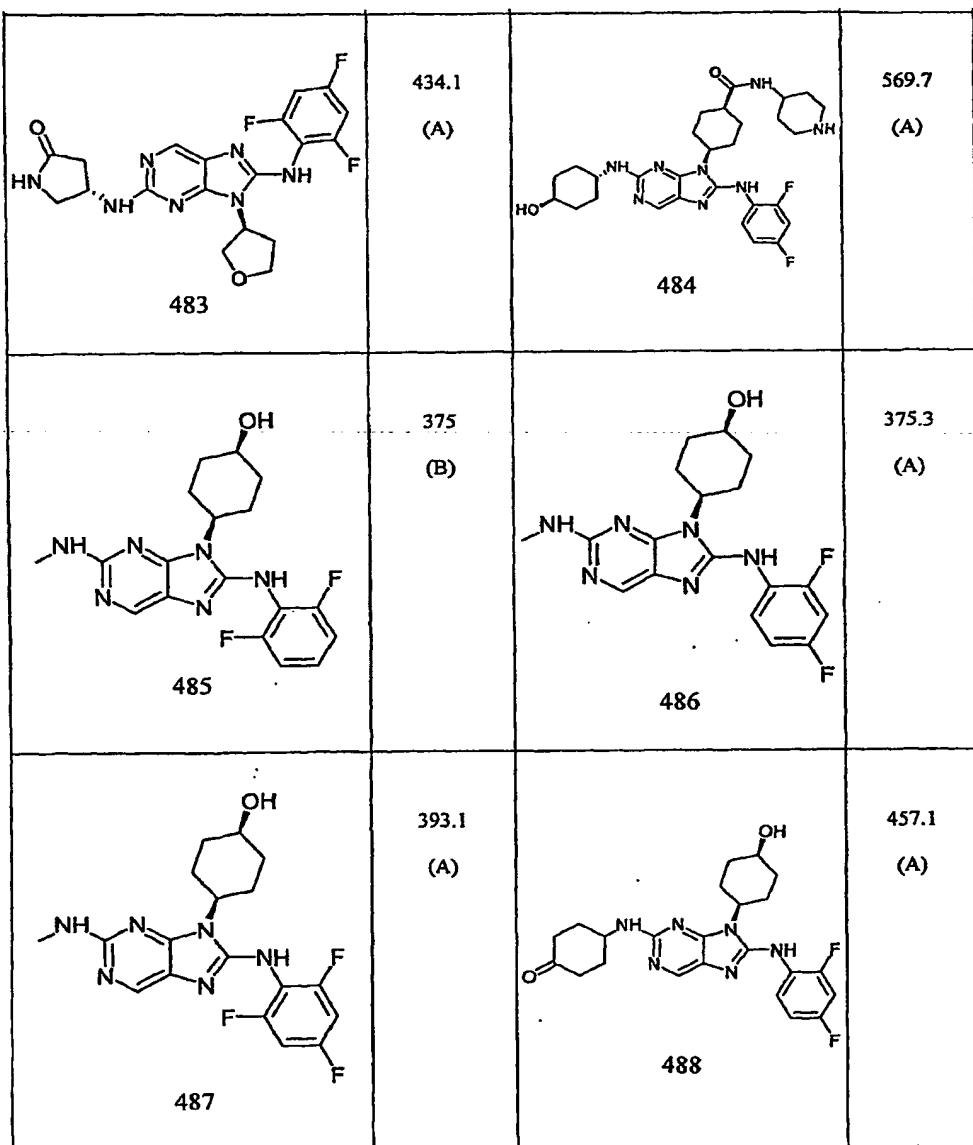
	522.5 (A)		419.5 (A)
	431.5 (A)		431.5 (A)
	431.5 (A)		431.5 (A)

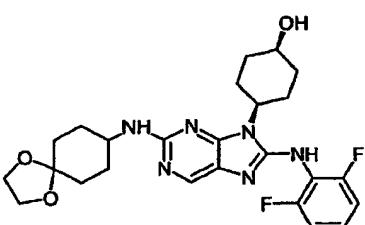
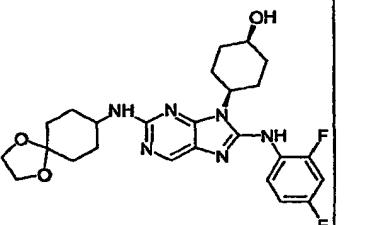
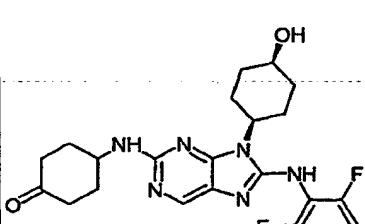
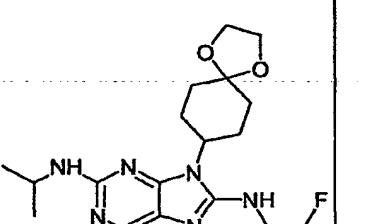
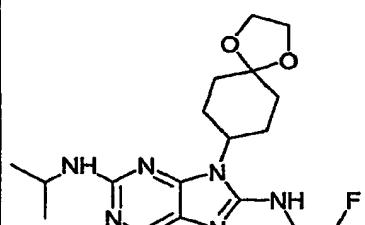
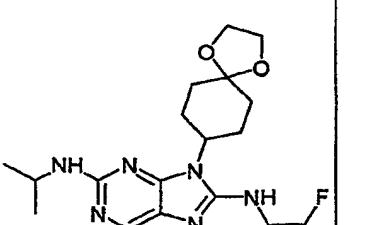
	449.4 (A)		449.4 (A)
	472.5 (A)		472.5 (A)
	419.5 (A)		437.4 (A)

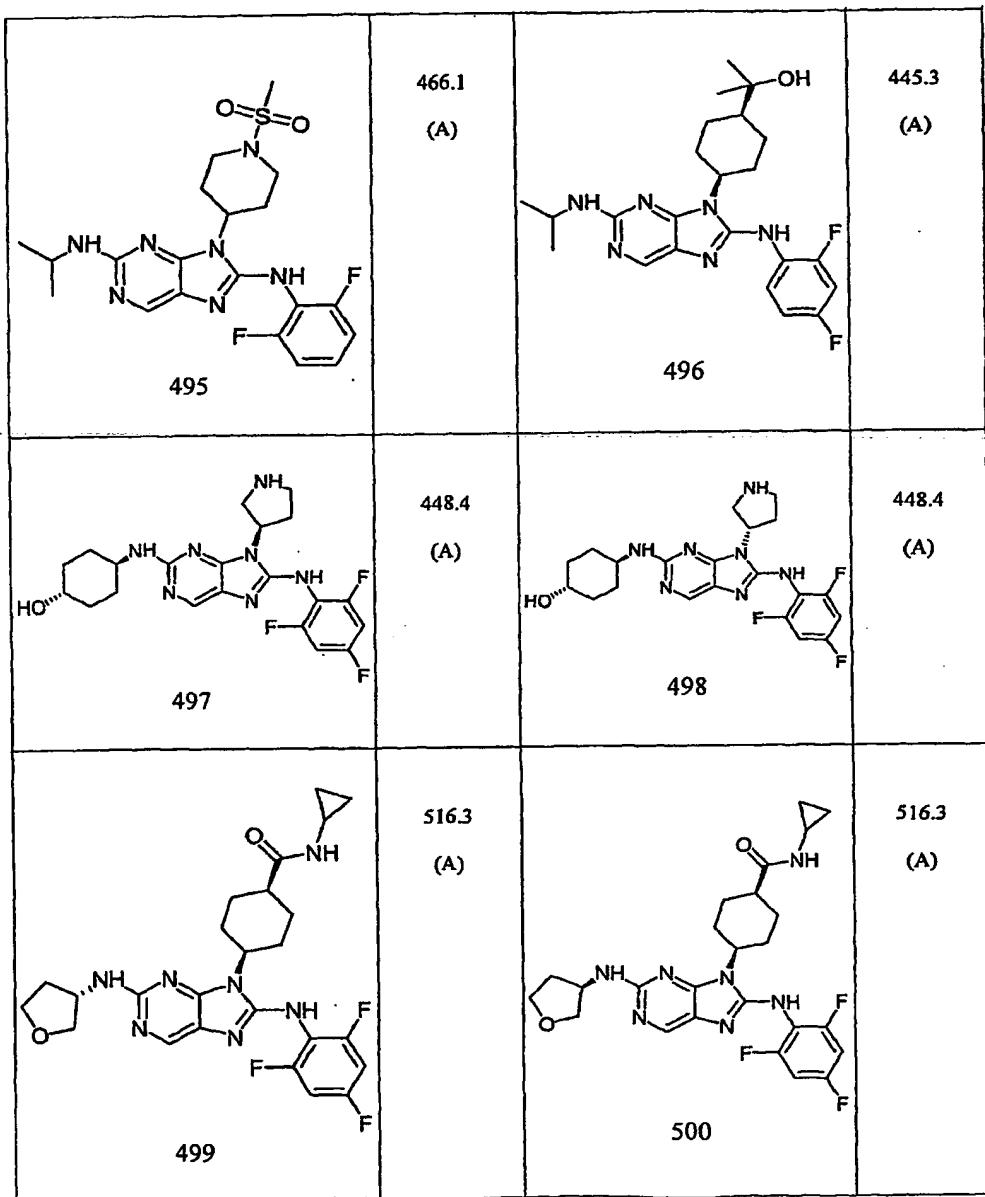
	472.5 (A)		472.6 (A)
	490.5 (A)		490.3 (A)
	375.3 (A)		375.3 (A)

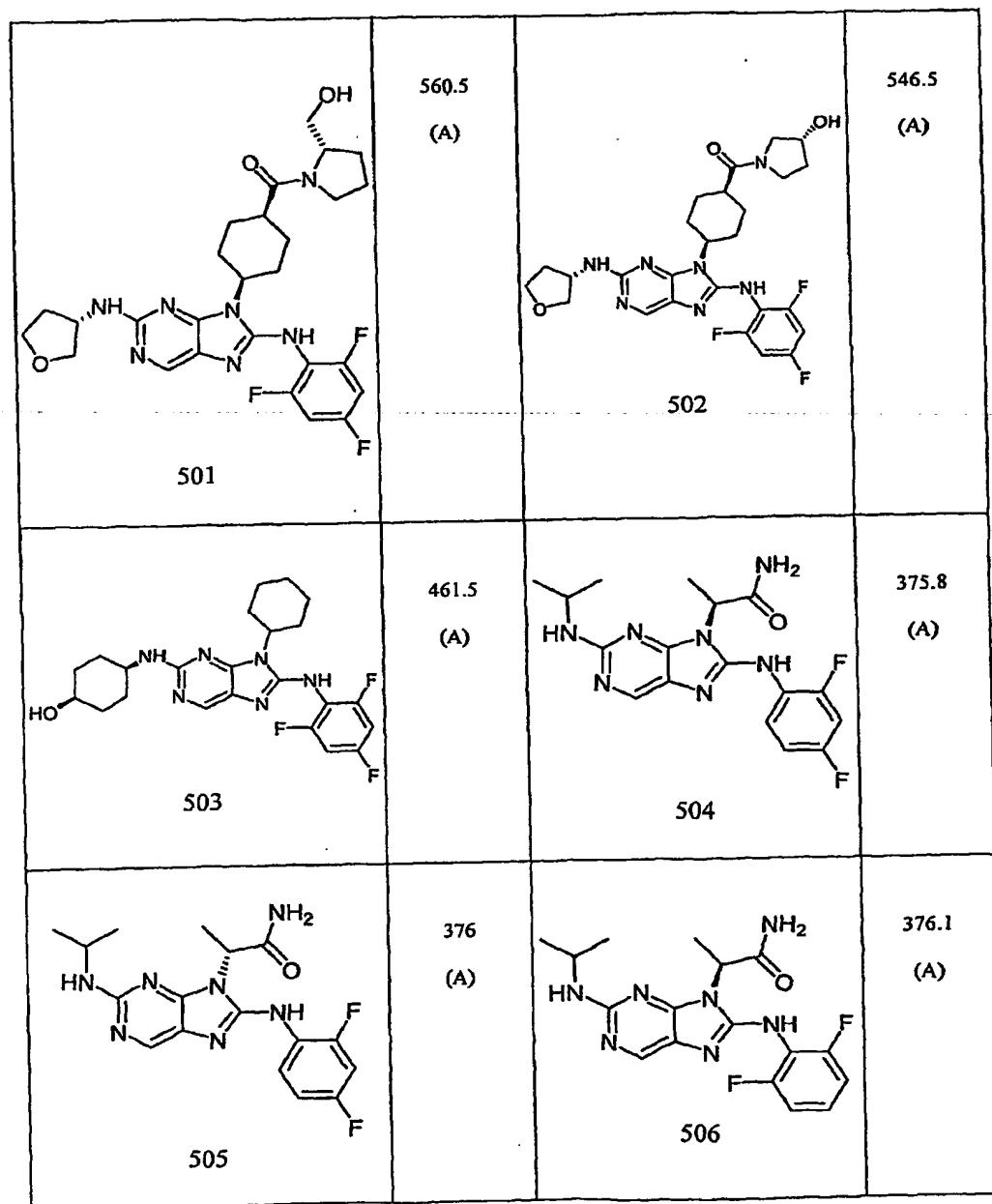
 471	417.5 (A)	 472	417.5 (A)
 473	375.3 (A)	 474	375.2 (A)
 475	417 (A)	 476	417.5 (A)

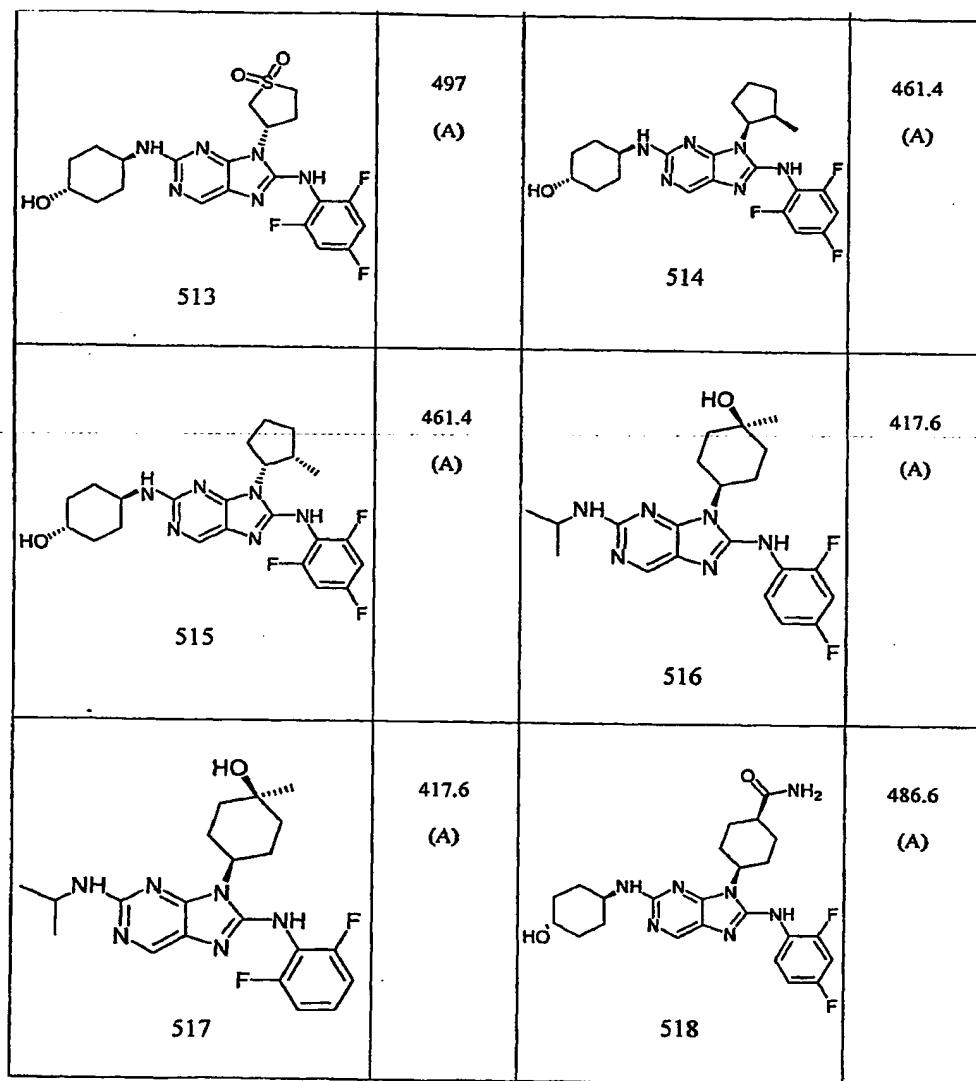


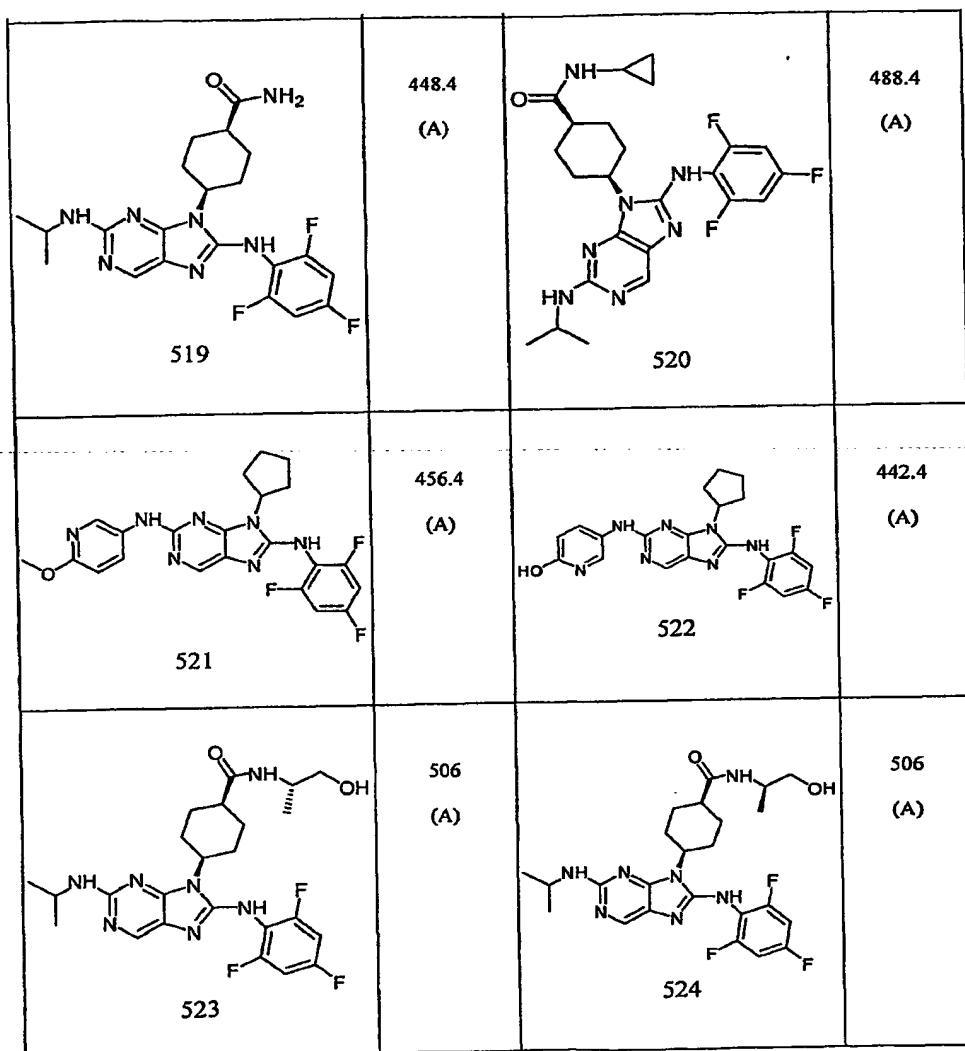


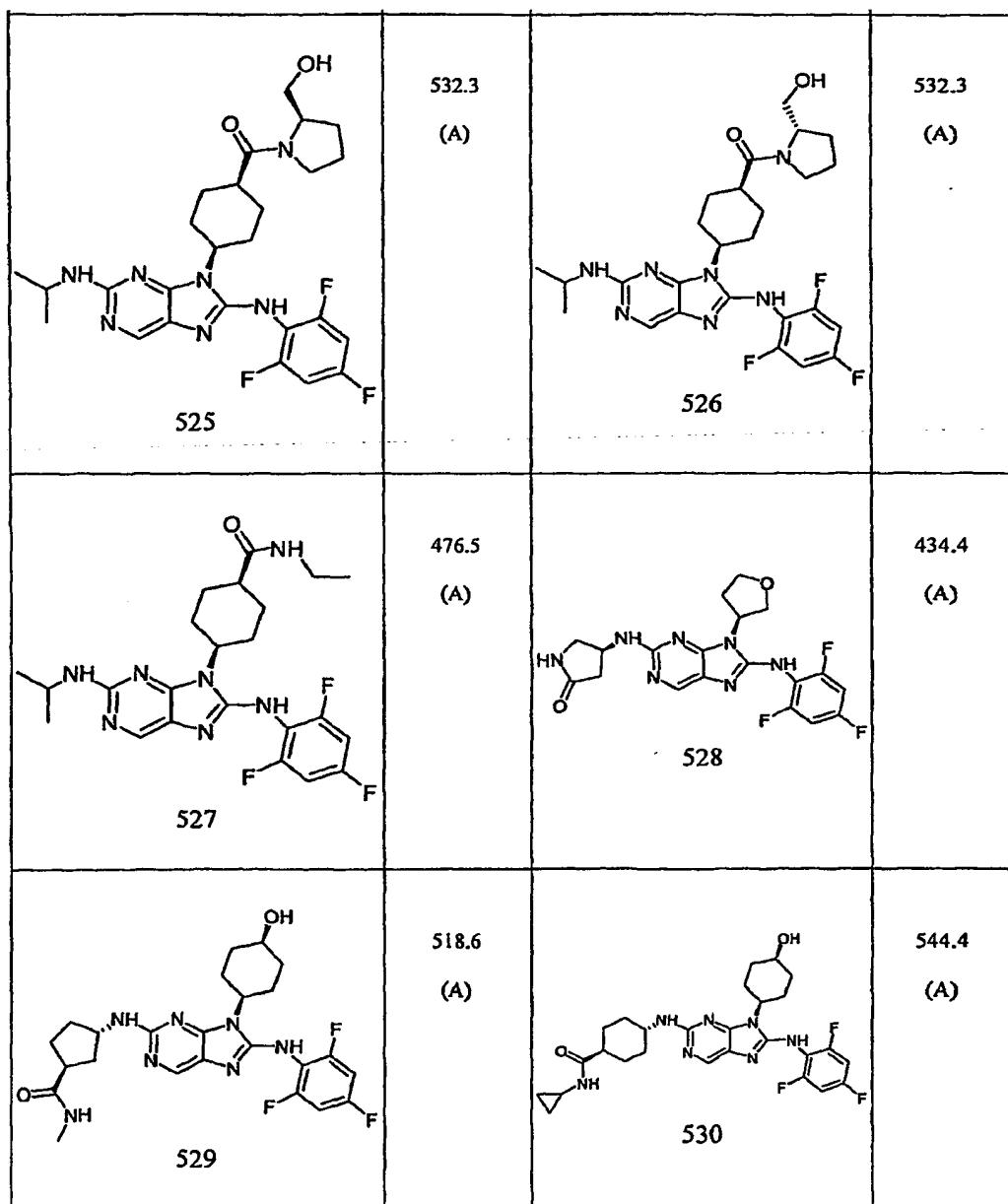
	501.5 (A)		501.4 (A)
	476.5 (A)		445.5 (A)
	463.4 (A)		445 (A)

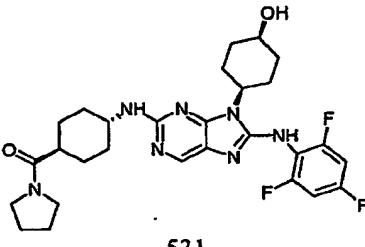
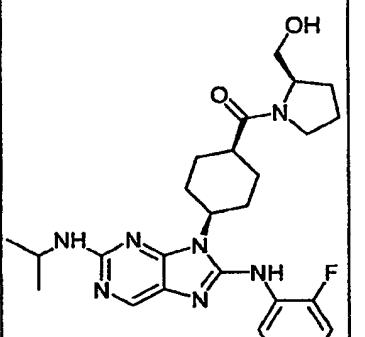
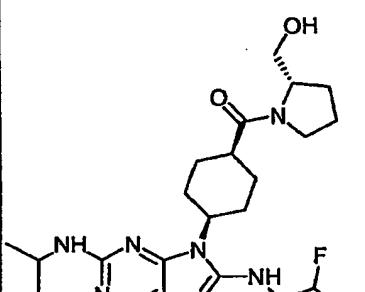
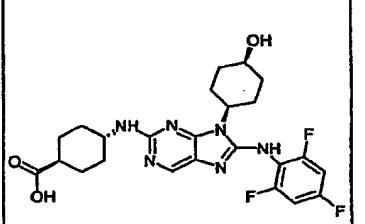
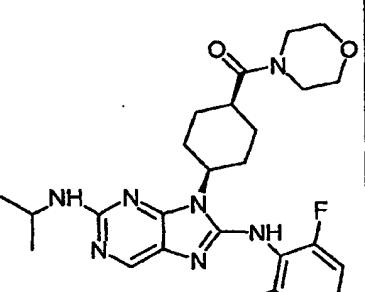
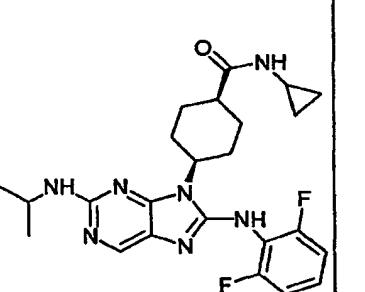










	558 (A)		514.6 (A)
	514.7 (A)		505.3 (A)
	500.5 (A)		470.6 (A)

Os compostos da Tabela 1 foram purificados por HPLC usando-se uma das condições A-F descritas acima. Os dados de espectrometria de massa (íon M+1) para cada composto são também fornecidos.

5 Os Compostos de Aminopurina expostos na Tabela 1 foram testados nos ensaios de inibidor JNK descritos aqui e foram constatados terem

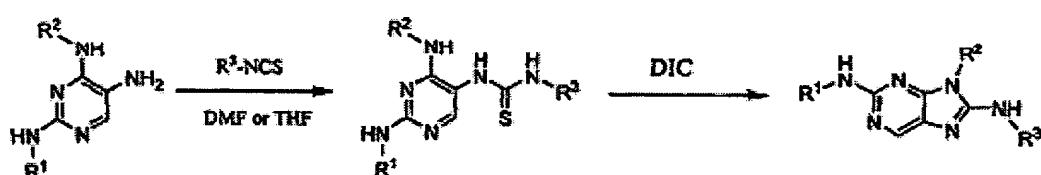
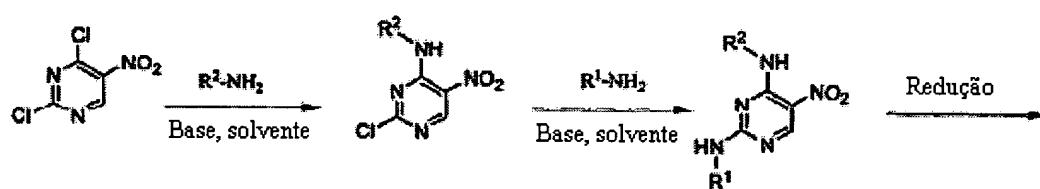
atividade como inibidores de JNK.

4,3MÉTODOS PARA PRODUZIR COMPOSTOS DE AMINOPURINA

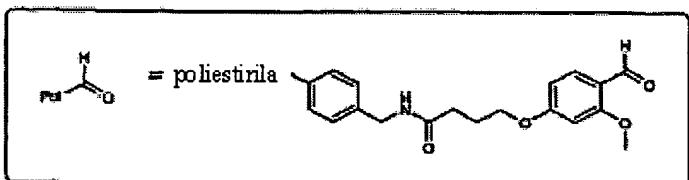
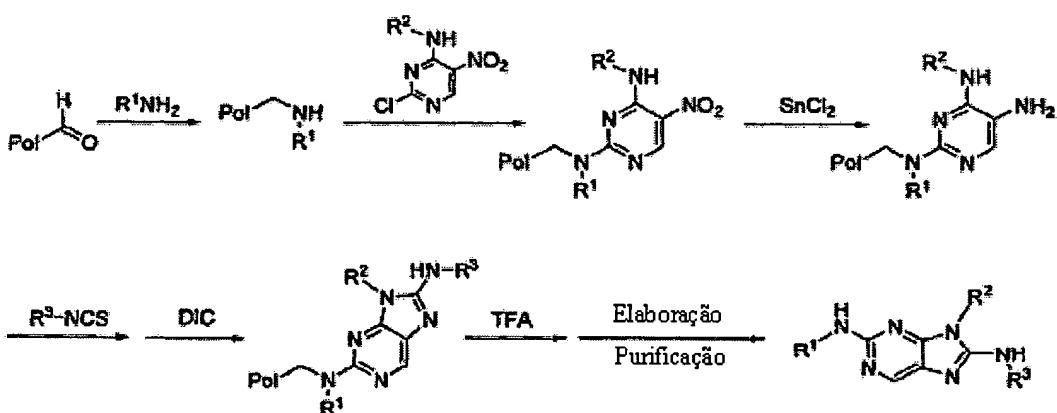
Os Compostos de Aminopurina podem ser produzidos usando-se síntese orgânica convencional. Por meio de exemplo e não limitação, um

- 5 Composto de Aminopurina pode ser preparado como resumido nos Esquemas 1 e 2 mostrados abaixo, bem como nos Exemplos 5.1 a 5.53,

Esquema 1:



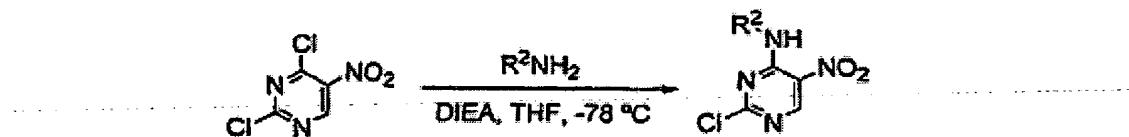
Esquema 2:



- As reações de fase sólida podem ser realizadas, por exemplo,
10 em 250 ml de frascos de polipropileno para grandes reações (> 50 ml) ou em seringas de polipropileno fritadas (< 20 ml). Todos os solventes usados para lavagens são grau HPLC, a menos que de outro modo citado. Cada ciclo de

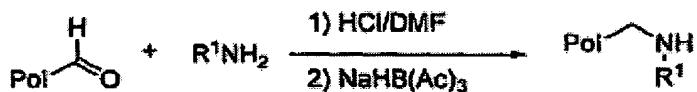
lavagem é realizado com 100 ml de solvente para grandes vasos ou 10 ml de solvente para pequenos vasos durante 3 – 5 minutos, a menos que de outro modo citado. As reações são agitadas usando-se um Lab-Line Instruments Titer Plate Shaker.

5 Síntese de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-R²-aminas



N,N-diisopropiletilamina é lentamente adicionada a uma solução de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina em THF a -78°C. A desejada amina R² é dissolvida em THF e adicionada em gotas à mistura de reação a -78°C. A reação é agitada por cerca de 1 hora a -78°C e então permitida aquecer lentamente à temperatura ambiente durante a noite. Diclorometano é adicionado e os orgânicos são lavados com água (500 ml), seguido por NaHCO₃ (aq. sat., 2 x 500 ml). Os orgânicos são secados (MgSO₄), filtrados e o solvente é removido in vacuo para fornecer a (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-R²amina bruta. Os produtos brutos são usados sem mais purificação.

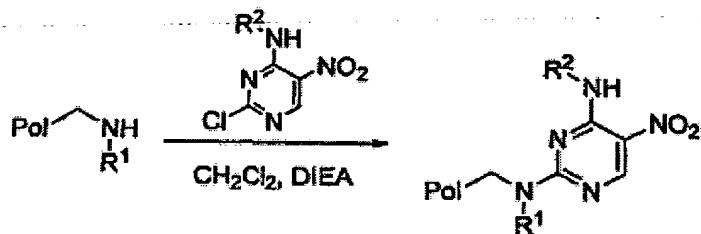
15 Aminação Redutiva com Aminas R¹



Uma solução de amina R¹ e HCl (uma solução 4M em dioxano) em 5% de AcOH/DMF é adicionada a resina AM de 4-(4-formil-3-metoxifenóxi)butirila em, por exemplo, um tubo de polipropileno de 250 ml. A suspensão de resina é agitada em um agitador por cerca de 3 h e triacetoxiboroidreto de sódio é adicionado. Em seguida à agitação por cerca de 1 h com ventilação periódica, a resina é lavada duas vezes com 5% de AcOH/DMF usando-se, por exemplo, um tubo de dispersão de gás de polipropileno sob vácuo, para aspirar o solvente. Uma segunda solução de amina R¹ é adicionada, seguido por agitação por 1 h. Triacetoxiboroidreto de sódio é adicionado e a suspensão é agitada durante a noite em temperatura

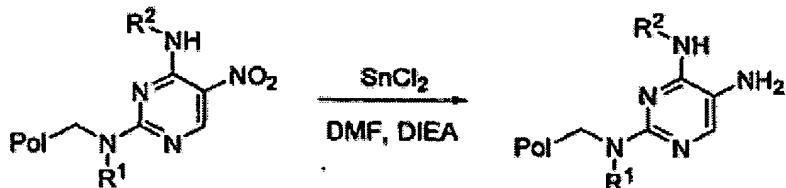
ambiente com ventilação do vaso de reação por cerca da primeira 1 h. O vaso de reação é drenado e a resina é lavada com DMF (2X), 50% MeOH/DMF (2X), DMF (3X) e CH₂Cl₂ (4X). A resina é então dividida em cinco, por exemplo, 20 ml de seringas de polipropileno fritadas usando-se uma suspensão em DMF.

N-Arilação com (2-Cloro-5-nitropirimidin-4-il)-R²amina



Uma solução de (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-R²amina bruta e N,N-diisopropiletilamina em CH₂Cl₂ é adicionada em cada seringa contendo uma diferente amina R¹ secundária ligada por resina. Após agitar a mistura durante a noite, a solução de reação é drenada e a resina é lavada com DMF (5x) e CH₂Cl₂ (7X).

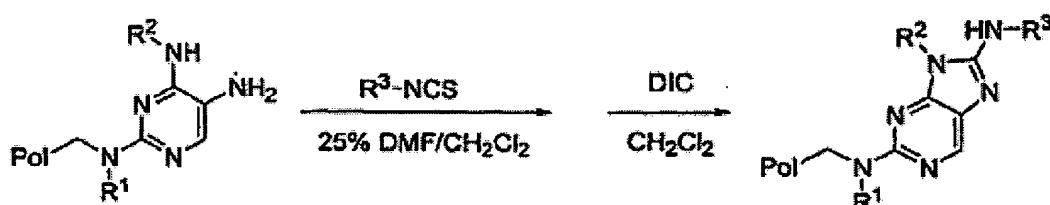
Nitro Redução



Uma solução de diidrato de SnCl₂ em DMF purgado com nitrogênio é preparada em, por exemplo, um frasco de vidro de 1 l graduado. N,N-diisopropiletilamina é adicionada, o volume é ajustado a 1 l com DMF saturado com nitrogênio e a solução é purgada por cerca de 30 min, com uma corrente suave de nitrogênio. A solução de SnCl₂ é adicionada a cada 5-nitropirimidina ligada por resina em, por exemplo, uma seringa de polipropileno fritada de 20 ml. As reações são tampadas e agitadas durante a noite. As soluções de reação são expelidas, a resina é lavada com DMF purgado com nitrogênio (3X) e solução SnCl₂ recentemente preparada é adicionada. Após agitar durante a noite, as soluções de reação são expelidas e

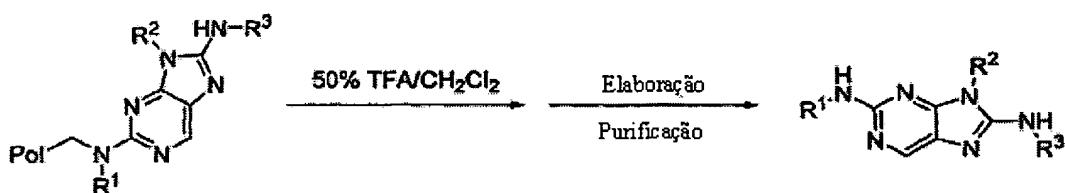
a resina é lavada com DMF purgado com nitrogênio (3X). Em seguida a um terceiro tratamento com solução de SnCl_2 durante a noite, as soluções de reação são expelidas, a resina é lavada com DMF (3x) seguido por lavagens alternantes com 50% DMF/ H_2O e DMF (3x cada). Isto é seguido por lavagem da resina com MeOH (2X), DMF (2x) e CH_2Cl_2 (7x). Cada resina é dividida em quatro, por exemplo, 20 ml de seringas de polipropileno fritadas, usando-se uma suspensão em DMF.

Formação de Aminopurina



O isocianato desejado é adicionado a uma suspensão de 10 cada 5-aminopiridina ligada por resina em DMF e CH_2Cl_2 . As seringas de polipropileno fritadas contendo a suspensão de resina são cobertas e permitidas agitar durante a noite. As soluções de reação são expelidas, seguido pela adição de uma solução de DIC em CH_2Cl_2 . As reações são permitidas agitar por cerca de 4 dias, as soluções de reação são expelidas e a 15 resina é lavada com DMF (5x) e CH_2Cl_2 (7X). As aminopurinas ligadas por resina resultantes são secadas in vacuo.

Clivagem de Resina



Uma solução de TFA/ CH_2Cl_2 de 50% v/v é adicionada às 20 aminopurinas ligadas por resina em, por exemplo, seringas de polipropileno fritadas de 20 ml. As suspensões de resina resultantes são permitidas agitar durante a noite, as soluções de reação são coletadas e secadas in vacuo. Os resíduos são divididos entre EtOAc e Na_2CO_3 AQ. SATURADO. Após mais

extração com EtOAc (2 x 4 ml) as camadas orgânicas são coletadas, passadas através de fritas de polietileno e secadas in vacuo. Os resíduos são dissolvidos em DMSO, passados através de um tampão de sílica e purificados usando-se HPLC preparativa para fornecer a desejada aminopurina.

5 Exemplos ilustrativos dos Esquemas 1 e 2 são dados nos Exemplos 5.1 a 5.14 abaixo.

..... Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos Compostos de Aminopurina podem ser formados por técnicas convencionais e conhecidas, tais como reagindo-se um Composto de Aminopurina com um ácido adequado, como descrito acima. Tais sais são tipicamente formados em altas produções em temperaturas moderadas e com freqüência são preparados simplesmente isolando-se o composto de uma lavagem ácida adequada na etapa final da síntese. O ácido formador de sal pode ser dissolvido em um apropriado solvente orgânico, ou solvente orgânico aquoso, tal como um 10 alanol, cetona ou éster. Por outro lado, seºComposto de Aminopurina for desejado na forma de base livre, ele pode ser isolado de uma etapa de lavagem final básica, de acordo com técnicas conhecidas. Por exemplo, uma técnica típica para preparar sal cloridreto é dissolver a base livre em um 15 solvente adequado e secar a solução completamente, como através de peneiras moleculares, antes de borbulhar gás cloreto de hidrogênio através delas.

4.4.MÉTODOS DE USO

Os Compostos de Aminopurina têm utilidade como farmacêuticos para curar ou evitar doença em animais ou humanos. Além disso, os Compostos de Aminopurina são ativos contra proteína cinases 25 incluindo aquelas envolvidas em câncer, doença cardiovascular, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e distúrbios metabólicos. Portanto, são providos aqui muitos usos dos Compostos de Aminopurina, incluindo o tratamento ou prevenção daquelas doenças expostas abaixo. Os métodos providos aqui compreendem a administração de uma quantidade eficaz de um

Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do mesmo.

Condições autoimunes representativas para as quais os Compostos de Aminopurina são úteis para tratamento ou evitação, incluem mas não são limitadas a artrite reumatóide, espondilite reumatóide, 5 osteoartrite, esclerose múltipla, lúpus, doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, miastenia grave, doença de Grave e diabetes (p. ex., diabetes tipo I).

Condições inflamatórias representativas para as quais os Compostos de Aminopurina são úteis para tratamento ou evitação incluem 10 mas não são limitadas a asma e rinite alérgica, bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, colite mucosa, colite ulcerativa, diabetes (p. ex., diabetes Tipo I e diabetes Tipo II) e obesidade.

Condições metabólicas representativas para as quais os 15 Compostos de Aminopurina são úteis para tratamento ou evitação incluem mas não são limitadas a obesidade e diabetes (p. ex., diabetes Tipo II).

Em uma forma de realização particular, são providos aqui métodos para o tratamento ou prevenção de resistência à insulina. Em certas formas de realização são providos métodos aqui para o tratamento ou 20 prevenção de resistência à insulina, que resulta em diabetes (p. ex., diabetes Tipo II).

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para o tratamento ou prevenção da síndrome X ou síndrome metabólica.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para 25 o tratamento ou prevenção da diabetes.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para o tratamento ou prevenção da diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, diabetes Tipo I de início lento, diabetes insípido (p. ex., diabetes insípido neurogênica, diabetes insípido nefrogênica, diabetes insípido dipsogênica, diabetes insípido

gestagênica), diabetes melito, diabetes melito gestacional, síndrome ovariana policística, diabetes de início na maturidade, diabetes juvenil, diabetes dependente da insulina, diabetes não dependente da insulina, diabetes relacionadas com a má-nutrição, diabetes tendente a cetose, pré-diabetes (p. ex., metabolismo da glicose deteriorado), diabetes relacionada com fibrose cística, hemocromatose e diabetes resistente à cetose.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para o tratamento ou prevenção de doenças e distúrbios fibróticos. Em uma forma de realização particular, são providos aqui métodos para o tratamento ou prevenção de fibrose pulmonar idiopática, mielofibrose, fibrose hepática, esteatofibrose e esteato-hepatite.

Doenças cardiovasculares representativas para as quais os Compostos de Aminopurina são úteis para tratamento ou evitação incluem mas não são limitadas a acidente vascular cerebral, infartação do miocárdio ou avaria isquêmica ao coração, pulmão, intestino, rins, fígado, pâncreas, baço ou cérebro.

Doenças cardiovasculares e renais representativas para as quais uma sonda revestida ou enxerto de sonda contendo Composto de Aminopurina é útil para tratamento ou evitação incluem aterosclerose e o tratamento ou prevenção da restenose após intervenção vascular, tal como angioplastia.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para processamento melhorado de células das beta ilhotas (p. ex., humano) para transplante.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para cultivo aperfeiçoados de células das beta-ilhotas (p. ex., humano) para transplante.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para viabilidade melhorada de células das beta-ilhotas (p.ex., humano) para

transplante.

Em outra forma de realização, desde que aqui estejam métodos para sobrevivência de enxerto aperfeiçoada de células das beta-ilhotas (p. ex., humano) para transplante.

5 Em outra forma de realização, desde que aqui estejam métodos para aperfeiçoados processamento, cultivo, viabilidade e sobrevivência de enxerto de células das beta-ilhotas (p. ex., humano) para transplante.

Uma sonda ou enxerto de sonda contendo ou revestida com Composto de Aminopurina pode ainda compreender uma quantidade eficaz de outro agente ativo útil para tratar ou evitar uma doença cardiovascular ou renal, incluindo mas não limitada a um agente anticoagulante, um agente antimetabólico, um agente antiinflamatório, um agente anti-plaqueta, um agente antitrombina, um agente antimitótico, um agente citostático ou um agente antiproliferativo.

15 Os Compostos de Aminopurina são também úteis para tratar ou evitar lesão por isquemia/reperfusão em geral. Portanto, os compostos de Aminopurina são úteis para tratar ou evitar rejeição de transplante de órgão agudo ou crônico e para a preservação do tecido e órgãos.

Os Compostos de Aminopurina são também úteis para tratar ou evitar lesão por isquemia/reperfusão em geral. Por conseguinte, os Compostos de Aminopurina são úteis para tratar ou evitar rejeição de transplante de órgão aguda ou crônica e para a preservação do tecido e órgãos.

20 Cânceres representativos em que os Compostos de Aminopurina são úteis para tratar ou evitar incluem mas não são limitados a cânceres da cabeça, pescoço, olho, boca, garganta, esôfago, brônquio, laringe, faringe, tórax, pulmão, cólon, reto, estômago, próstata, bexiga urinária, útero, cerviz, mama, ovários, testículos ou outros órgãos reprodutivos, pele, tireoide, sangue, linfonodos, rins, fígado, pâncreas e cérebro ou sistema nervoso central.

Os cânceres dentro do escopo dos métodos providos aqui incluem aqueles associados com BCR-ABL e mutantes de suas isoformas, bem como cinases da família da cinase src, cinases da família da cinase Rsk, cinases da família de CDK, cinases da família da cinase MAPK e tirosina 5 cinases tais como cinases Fes, Lyn e Syk e seus mutantes ou isoformas.

Em uma forma de realização particular, são providos aqui métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio associado com a modulação, por exemplo, inibição de uma cinase, incluem mas não são limitados a tirosina-proteína cinase (SYK), tirosina-proteína 10 cinase (ZAP-70), proteína tirosina cinase 2 beta (PYK2), cinase de adesão focal 1 (FAK), cinase de linfócito B (BLK), cinase de célula hemopoietica (HCK), homólogo de oncogene relacionado com sarcoma viral Yamaguchi v-yes-1 (LYN), proteína-tirosina cinase específica de célula T (LCK), proto-oncogene tirosina-proteína cinase (YES), proto-oncogene tirosina-proteína 15 cinase (SRC), proto-oncogene tirosina-proteína cinase (FYN), proto-oncogene tirosina-proteína cinase (FGR), proto-oncogene tirosina-proteína cinase (FER), proto-oncogene tirosina-proteína cinase (FES), C-SRC cinase, proteína-tirosina cinase (CYL), tirosina proteína cinase (CSK), tirosina-proteína cinase associada com megacariócito (CTK), receptor da tirosina- 20 proteína cinase (EPH), Efrina tipo-A receptor 1, Efrina tipo-A receptor 4 (EPHA4), Efrina tipo-B receptor 3 (EPHB3), Efrina tipo-A receptor 8 (EPHA8), neurotrófico tirosina cinase receptor, tipo 1 (NTRK1), proteína-tirosina cinase (PTK2), syk-relacionada tirosina cinase (SRK), proteína 25 tirosina cinase (CTK), tiro3 proteína tirosina cinase (TIRO3), bruton agamaglobulinemia tirosina cinase (BTK), leucócito tirosina cinase (LTK), proteína-tirosina cinase (SYK), proteína-tirosina cinase (STY), tek tirosina cinase (TEK), elk-relacionada tirosina cinase (ERK), tirosina cinase com imunoglobulina e domínios de homologia de fator egf (TIE), proteína tirosina cinase (TKF), neurotrófica tirosina cinase, receptor, tipo 3 (NTRK3), protein

cinase-3 de linhagem mista (MLK3), protein cinase, ativada por mitógeno 4 (PRKM4), proteína cinase, ativada por mitógeno 1 (PRKML), proteína tirosina cinase (PTK7), proteína tirosina cinase (EEK), homólogo do minicérebro (drosofila) (MNBH), medula óssea cinase, x-ligada (BMX), similar-eph 5 tirosina cinase 1 (ETK1), macrófago estimulador do receptor 1 (MST1R), proteína associada-btk, 135 kd, proteína tirosina cinase específica de linfócito (LCK), receptor do fator de crescimento do fibroblasto-2 (FGFR2), proteína tirosina cinase-3 (TYK3), proteína tirosina cinase (TXK), tec proteína tirosina cinase (TEC), proteína tirosina cinase-2 (TYK2), ligando tirosina cinase 10 receptor relacionado-eph 1 (EPLG1), tirosina cinase célula-t (EMT), eph tirosina cinase 1 (EPHT1), tirosina cinase do receptor da zona pelúcida, 95 kd (ZRK), proteína cinase, ativada por mitógeno, cinase 1 (PRKMK1), eph tirosina cinase 3 (EPHT3), gene-6 específico de detenção do crescimento (GAS6), receptor do domínio de inserção da (KDR), axl receptor tirosina 15 cinase (AXL), receptor-1 do fator do crescimento do fibroblast (FGF1), homólogo 2 do oncogene viral da leucemia eritroblástica aviária v-erb-b2 (ERBB2), tirosina cinase-3 semelhante a barbatana (FLT3), tirosina cinase neuroepitelial (NEP), receptor tirosina cinase neurotrófico-relacionado 3 (NTRKR3), ligando 5 da tirosina cinase do receptor relacionado eph 20 (EPLG5), neurotrófico tirosina cinase, receptor, tipo 2 (NTRK2), tirosina cinase similar a receptor (RYK), tirosina cinase, específica de linfócito-b (BLK), eph tirosina cinase 2 (EPHT2), ligando 2 da tirosina cinase do receptor relacionado-eph (EPLG2), doença de armazenagem de glicogênio VIII, ligando 7 da tirosina cinase do receptor relacionado-eph (EPLG7), janus 25 cinase 1 (JAK1), tirosina cinase-1 relacionada-barbatana (FLT1), proteína cinase, dependente do campo, regulatória, tipo I, alfa (PRKAR1A), wee-1 tirosina cinase (WEE1), tirosina cinase 2 semelhante eph (ETK2), receptor tirosina cinase almíscar, receptor da insulina (INSR), janus cinase 3 (JAK3), fms-relacionada tirosina cinase-3 ligando proteína cinase c, beta 1 (PRKCBI),

tirosina cinase-tipo receptor de superfície de célula (HER3), janus cinase 2 (JAK2), cinase 1 domínio Hm (LIMK1), fosfatase de dupla especificidade 1 (DUSP1), cinase celular homopoiética (HCK), proteína de ativação da 3-monooxigenase/triptofano 5-monooxigenase, polipeptídeo eta (YWHAH),
5 proto-oncogene ret (RET), proteína de ativação da tirosina 3-monooxigenase/triptofano 5-monooxigenase, polipeptídeo zeta (YWHAZ), proteína de ativação da tirosina 3-monooxigenase/triptofano 5-monooxigenase, beta polipeptídeo (YWHAB), hepatoma transmembrana cinase (HTK), map cinase cinase 6, fosfatidilinositol 3 -cinase, catalítica, alfa
10 polipeptídeo (PIK3CA), ciclina-dependente cinase inibitor 3 (CDKN3), diacilglicerol cinase, delta, 130 kd, proteína-tirosina fosfatase, tipo não-receptor, 13 (PTPN 13), homólogo 1 do oncogene viral da leucemia de murino de abelson (ABL1), diacilglicerol cinase, alfa (DAGK1), cinase 2 de adesão focal, receptor 1 do domínio da discoidina epitelial (EDDRI), cinase
15 de linfoma anaplástico (ALK), fosfatidilinositol 3-cinase, catalítica, polipeptídeo gama (PIK3CG), subunidade reguladora da fosfatidilinositol 3-cinase, (PIK3R1), eph homologia cinase-1 (EHK1), homólogo do oncogene viral de sarcoma de felino hardy-zuckerman kit-v (KIT), receptor-3 do fator de crescimento de fibroblasto (FGFR3), vascular fator de crescimento
20 endotelial c (VEGFC), receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), oncogene (TRK), proteína-7 ligada ao receptor do fator de crescimento (GRB 7), ativador da proteína ras p21 (RAS A2), proto-oncogene met (MET), adaptador semelhante src (SLA), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR),
25 receptor do fator de crescimento dos nervos (NGFR), receptor do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR), receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRB), cinase regulada por forforilação de tirosina-(Y) de dupla especificidade 2 (DYRK2), cinase regulada por forforilação de tirosina-(Y) de dupla especificidade 3 (DYRK3),

cinase regulada por fosforilação de tirosina-(Y) de dupla especificidade 4 (DYSK4), cinase regulada por fosforilação de tirosina-(Y) de dupla especificidade IA (DYSK1A), cinase regulada por fosforilação de tirosina-(Y) de dupla especificidade IB (DYSK1B), cinase 1 semelhante a CDC (CLK1),
5 proteína tirosina cinase STY, cinase 4 semelhante a CDC (CLK4), cinase 2 semelhante a CDC (CLK2) ou cinase 3 semelhante a CDC (CLK3).

Em outra forma de realização, desde que aqui estejam métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio associado com a modulação, por exemplo inibição, das serina/treonina cinases ou moléculas
10 relacionadas, incluindo mas não limitado a cinase 7 dependente de ciclina (CDK7), rac serina/treonina proteína cinase, serina-treonina proteína cinase n (PKN), serina/treonina proteína cinase 2 (STK2), zipper proteína cinase (ZPK), proteína-tirosina cinase (STY), bruton agamaglobulinemia tirosina cinase (BTK), mkn28 cinase, proteína cinase, x-ligada (PRKX), elk-
15 relacionada tirosina cinase (ERK), protein s6 cinase ribossomal, 90 kd, polipeptídeo 3 (RPS6KA3), doença de armazenagem de glicogênio VIII, proteína cinase 1 associada com morte (DAPK1), pctaire proteína cinase 1 (PCTK1), proteína cinase, rna de duplo filamento indutível por interferon (PRKR), activina um receptor, tcinase 1 semelhante a tipo II (ACVRLK1),
20 proteína cinase, dependente de campo, catalítica, alfa (PRKACA), proteína cinase, y-ligada (PRKY), cinase 2 de receptor acoplada por proteína G (GPRK21), proteína cinase c, forma teta (PRKCQ), cinase 1 de domínio lim (LIMK1), fosfoglicerato cinase 1 (PGK1), cinase 2 de domínio lim (LIMK2), c-jun cinase, activina um receptor, cinase 2 semelhante a tipo II (ACVRLK2),
25 janus cinase 1 (JAK1), cnase motivo elkl (EMK1), cinase associada com célula de germe macho (MAK), caseína cinase 2, subunidade alfa-prime (CSNK2A2), caseína cinase 2, beta polipeptídeo (CSNK2B), caseína cinase 2, alfa 1 polipeptídeo (CSNK2A1), ret proto-oncogene (RET), progenitor hematopoiético cinase 1, cinase ubíqua de hélice-laço-hélice conservada

(CHUK), caseína cinase 1, delta (CSNK1D), caseína cinase 1, epsilon (CSNKE), homólogo 1 do oncogene viral timoma de murino v-akt (AKT1), proteína tumoral p53 (TP53), proteína fosfatase 1, subunidade 2 reguladora (inibidora) (PPP1R2), oncogene pim-1 (PIM1), receptor do fator beta do crescimento transformante, tipo II (TGFBR2), receptor beta do fator de crescimento transformante, tipo I (TGFBR1), homólogo b1 do oncogene viral de sarcoma de murino v-raf (BRAF), receptor morfogenético ósseo tipo II (BMPR2), homólogo 1 de oncogene viral de sarcoma de murino v-raf 3611 (ARAF1), homólogo de oncogene viral de sarcoma de murino v-raf 3611 2 (ARAF2), proteína cinase C (PKC), homólogo de oncogene viral de sarcoma de felino v-kit hardy-zuckerman 4 (KIT) ou receptor c-KIT (KITR).

Em outra forma de realização, desde que aqui estejam métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio associado com a modulação, por exemplo inibição, de uma MAP cinase, incluindo mas não limitado a proteína cinase 3 ativada por mitógeno (MAPK3), p44erkl, p44mapk, proteína cinase 3 ativada por mitógeno (MAP cinase 3; p44), ERK1, PRKM3, P44ERK1, P44MAPK, proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK1), proteína cinase 1 ativada por mitógeno (MEK1), MAP2K1 proteína tirosina cinase ERK2, proteína cinase 2 ativada por mitógeno, cinase 2 regulada por sinal extracelular, protein tirosina cinase ERK2, proteína cinase 2 ativada por mitógeno, cinase 2 regulada por sinal extracelular, ERK, P38, P40, p41, ERK2, ERT1, MAPK2, PRKML5 PRKM2, P42MAPK, p41mapk, proteína cinase 7 ativada por mitógeno (MAPK7), BMK1 cinase, cinase 5 regulada por sinal extracelular, BMK1, ERK4, ERK5, PRKM7, nemo-similar cinase (NLK), igualmente ortólogo de cinase semelhante a nemo, proteína cinase 8 ativada por mitógeno (MAPK8), proteína cinase JNK1, proteína cinase JNK1 beta, JNK1 alfa proteína cinase, c-Jun N-terminal cinase 1, proteína cinase ativada por estresse JNK1, JNK, JNK1, PRKM8, SAPK1, JNK1 A2, JNK21B1/2, proteína cinase 10 ativada por mitógeno (MAPK10), c-Jun

cinase 3, JNK3 alfa proteína cinase, c-Jun N-terminal cinase 3, proteína cinase JNK3 ativada por estresse, proteína cinase beta ativada por estresse, proteína cinase 9 (MAPK9) ativada por mitógeno, MAP cinase 9, c-Jun cinase 2, c-Jun N-terminal cinase 2, proteína cinase ativada por estresse 5 JNK2, JNK2, JNK2A, JNK2B, PRKM9, JNK-55, JNK2BETA, p54aSAPK, JNK2ALFA, proteína cinase 14 ativada por mitógeno (MAPK 14), p38 MAP cinase, MAP cinase Mxi2, Csaids proteína de ligação Csaids, proteína 2 de interação-MAX, proteína cinase 2A ativada por estresse, proteína cinase ativada por mitógeno p38, proteína de ligação de medicamento 10 antiinflamatória supressiva da citocina, RK, p38, EXIP, Mxi2, CSBPI , CSBP2, CSPBI, PRKM14, PRKM15, SAPK2A, p38ALFA, proteína cinase 11 (MAPK1 1) ativada por mitógeno, proteína cinase-2 ativada por estresse, proteína cinase-2b ativada por estresse, proteína cinase p38-2 ativada por mitógeno, proteína cinase p38beta ativada por mitógeno, P38B, SAPK2, p38- 15 2, PRKMI 1, SAPK2B, p38Beta, P38BETA2, proteína cinase 13 (MAPK1 3) ativada por mitógeno, proteína cinase 4 ativada por estresse, proteína cinase p38 delta ativada por mitógeno, SAPK4, PRKMI 3, p38delta, proteína cinase 12 (MAPK12) ativada por mitógeno, p38gama, proteína cinase 3 ativada por estresse, proteína cinase 3 ativada por mitógeno, ERK3, ERK6, SAPK3, 20 PRKM 12, SAPK-3, P38GAMA, proteína cinase 6 (MAPK6) ativada por mitógeno, MAP cinase isoforma p97, proteína cinase ativada por mitógeno 5, proteína cinase ativada por mitógeno 6, cinase 3 regulada por sinal extracelular, cinase regulada por sinal extracelular, p97, ERK3, PRKM6, p97MAPK, proteína cinase 4 (MAPK4) ativada por mitógeno, Erk3- 25 relacionada proteína cinase, proteína cinase (MAP cinase 4; p63) ativada por mitógeno 4, PRKM4, p63MAPK, cinase 8 ERK3-RELACIONADA ou Regulada por sinal extracelular(ERK7).

Mais particularmente, cânceres e distúrbios relacionados, que podem ser tratados ou evitados por métodos e composições providas aqui

incluem mas não são limitados aos seguintes: leucemias tais como mas não limitadas a leucemia aguda, leucemia linfótica aguda, leucemias mielocíticas agudas, tais como mielobástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia leucemias e síndrome mielodisplásica (ou um seu sintoma, tal como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia, ou pancitopenia), anemia refratária (RA), RA com sideroblastos em anel (RARS), RA com blastos em excesso (RAEB), RAEB em transformação (RAEB-T), preleucemia e leucemia mielomonocítica crônica (CMML), leucemias crônicas, tais como mas não limitado a, leucemia mielocítica (granulocítica) crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de célula pilosa; policitemia vera; linfomas tais como mas não limitados a doença de Hodgkin, doença não de Hodgkin; mielomas múltiplos, tais como mas não limitado a mieloma múltiplo latente, mieloma não-secretório, mieloma osteosclerótico, leucemia de célula plasmática, plasmacitoma solitário e plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenstrom; gamopatia monoclonal de significância indeterminada; gamopatia monoclonal benigna; doença de cadeia pesada; sarcomas de osso e tecido cognitivo, tais como mas não limitado a sarcoma ósseo, osteossarcoma, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de célula gigante maligna, fibrossarcoma do osso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tecido mole, angiossarcoma (hemangiossarcoma), fibrossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, cânceres metastáticos, neurilemoma, rhabdomiossarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrais, tais como mas não limitados a glioma, astrocitoma, glioma de tronco cerebral, ependimoma, oligodendrogioma, tumor não-glial, neurinoma acústico, craniofringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primário; câncer de mama, incluindo mas não limitado a adenocarcinoma, carcinoma lobular (célula pequena), carcinoma intraductal, câncer de mama medular, câncer de mama mucinoso, câncer de mama tubular, câncer de mama papilar, cânceres

primários, doença de Paget e câncer de mama inflamatório; câncer adrenal tal como mas não limitado a feocromocitom e carcinoma adrenocortical; câncer da tireoide, tal como mas não limitado a câncer da tireoide papilar ou folicular, câncer da tireoide medular e câncer da tireoide anaplástico; câncer pancreático
5 tal como mas não limitado a insulinoma, gastrinoma, glicagonoma, vipoma, tumor de secreção da somatostatina e tumor carcinóide ou das células das ilhotas; cânceres pituitários tais como porém limitado a doença de Cushing, tumor de secreção da prolactina, acromegalia e diabetes insípido. cânceres do olho tais como mas não limitado a melanoma ocular, tal como melanoma da
10 íris, melanoma coroidal e melanoma de corpo ciliar e retinoblastoma; cânceres vaginais tais como carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma e melanoma; câncer vulvar tal como carcinoma da célula escamosa, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de célula basal, sarcoma e doença de Paget; cânceres cervicais tais como mas não limitados a carcinoma de célula escamosa e adenocarcinoma; cânceres uterinos, tais como mas não limitados a
15 carcinoma endometrial e sarcoma uterino; cânceres ovarianos, tais como mas não limitado a carcinoma epitelial ovariano, tumor limítrofe, tumor de célula germinativa e tumor estromal; cânceres esofágicos, tais como mas não limitados a câncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cílico adenóide,
20 carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso e carcinoma de célula em grão de aveia (célula pequena); cânceres do estômago, tais como mas não limitado a adenocarcinoma, esponjoso (polipóide), ulcerante, espalhamento superficial, espalhamento difuso, linfoma maligno, lipossarcoma,
25 fibrossarcoma e carcinossarcoma; cânceres de cólon; cânceres retais; cânceres do fígado, tais como mas não limitados a carcinoma e hepatoblastoma hepatocelular, cânceres de vesícula biliar tais como adenocarcinoma; colangiocarcinomas tais como mas não limitado a papilar, nodular e difuso; cânceres do pulmão tais como câncer de pulmão de célula pequena,

carcinoma de célula escamosa (carcinoma epidermóide), adenocarcinoma, carcinoma de célula grande e câncer de pulmão de célula pequena; cânceres testiculares tais como mas não limitados a tumor germinal, seminoma, anaplástico, clássico (típico), espermatocítico, não-seminoma, carcinoma embrional, carcinoma teratoma, cloriocarbinoma (tumor de saco vitelino), cânceres de próstata tais como mas não limitado a adenocarcinoma, leiomiossarcoma e rhabdomiossarcoma; cânceres penais; cânceres orais tais como mas não limitado a carcinoma de célula escamosa; cânceres basais; cânceres de glândula salivar tais como mas não limitado a adenocarcinoma, 10 carcinoma mucoepidermóide e carcinoma adenoidcístico; cânceres da faringe tais como mas não limitado a câncer de célula escamosa e verrugosos; cânceres de pele tais como mas não limitado a carcinoma de célula basal, carcinoma e melanoma de célula escamosa, melanoma de espalhamento superficial, melanoma nodular, lelanoama maligno de lentigo, melanoma 15 lentiginoso acral; cânceres dos rins tais como mas não limitado a câncer de célula renal, adenocarcinoma, hipernefroma, fibrossarcoma, câncer de célula transicional (pelvis renal e/ou uterina); tumor de Wilm; cânceres de bexiga tais como mas não limitados a carcinoma de célula transitória, câncer de célula escamosa, adenocarcinoma, carcinossarcoma. Além disso, os cânceres 20 incluem mixossarcoma, sarcoma osteogênico, endoteliossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma brocogênico, carcinoma da glândula sudorípore, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma papilar e adenocarcinomas papilares (para uma recapitulação de tais distúrbios, Vide 25 Fishman et al., 1985, Medicine, 2o. Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia e Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, e Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

Por conseguinte, os métodos e composições providos aqui são

também úteis no tratamento ou prevenção de uma variedade de cânceres ou outras doenças proliferativas anormais, incluindo os (mas não limitado aos) seguintes: carcinoma, incluindo aquele da bexiga, mama, cólon, rins, fígado, pulmão, ovário, pâncreas, estômago, cerviz, tireoide e pele; incluindo 5 carcinoma de célula escamosa; tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula-B, linfoma de célula-T, linfoma de Berketts; tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielogenosas agudas e crônicas e leucemia proliocítica; tumores de origem 10 mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e rhabdomioscarcoma; outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma e glioma; tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astricotoma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, glioma e schwannomas; tumores sólidos e sanguíneos; tumores de origem mesenquimal, incluindo 15 fibrosafcoma, rhabdomioscarama e osteossarcoma; e outros tumores, incluindo melanoma, xenoderma pigmentosa, ceratoactantoma, seminoma, câncer folicular da tireoide e teratocarcinoma. É também contemplado que os cânceres causados por aberrações de apoptose também sejam tratados pelos métodos e composições descritas aqui. Tais cânceres podem incluir mas não limitados a 20 linfomas foliculares, carcinomas com mutações p53, tumores dependentes de hormônio da mama, próstata e ovários e lesões pré-cancerosas tais como polipose adenomatosa familiar e síndromes mielodisplásicas. Em formas de realização específicas, mudanças malignas ou disporliferativas (tais como metaplasias e displasias) ou distúrbios hiperproliferativos são tratados ou 25 evitados no vário, bexiga, mama, cólon, pulmão, pele, pâncreas ou útero. Em outras formas de realização específicas, o sarcoma, melanoma ou leucemia é tratado ou evitado.

Em outra forma de realização, os métodos e composições aqui providos são também utilizáveis para administração a pacientes em

necessidade de um transplante da medula óssea, para tratar uma doença maligna (p. ex., pacientes sofrendo de leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, leucemia linfocítica crônica, síndrome mielodisplástica (“preleucemia”), síndrome da monosomia 7, 5 linfoma não-Hodgkin, neuroblastoma, tumores do cérebro, mieloma múltipla, tumores de célula germinativa testicular, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer ovariano, melanoma, glioma, sarcoma ou outros tumores; aqueles em necessidade de um transplante de medula óssea para tratar doença não-maligna (p. ex., pacientes sofrendo de distúrbios hematológicos, 10 imunodeficiências congênitas, mucopolissacarídeos, lipidoses, osteoporose, histiocitose de célula de Langerhan, síndrome de Lesch-Nyhan ou doenças de armazenagem de glicogênio), aqueles sofrendo quimioterapia ou terapia de radiação, aqueles preparando-se para sofrer quimioterapia ou terapia de radiação e aqueles que têm sofreram anteriormente quimioterapia ou terapia 15 de radiação.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para o tratamento de distúrbios mieloproliferativos ou síndromes mielodisplásicas, compreendendo administrar a um paciente em necessidade uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina ou uma sua composição. Em certas 20 formas de realização, o distúrbio mieloproliferativo é policitemia rubra vera; trobocitemia primária; leucemia mielógena crônica; leucemia granulocítica aguda ou crônica; leucemia mielomonocítica aguda ou crônica; mielofibroeritroleucemia; ou metaplasia mielóide agnogênica.

Em outra forma de realização, são providos aqui métodos para 25 o tratamento de câncer ou tumores resistentes a outros inibidores da cinase, tais como tratamento com mesilato de imatinib (STI-571 ou GleevecTM), compreendendo administrar a um paciente em necessidade uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina ou uma sua composição. Em uma forma de realização particular, são providos aqui métodos para o tratamento

de leucemias, incluem mas não são limitado a tumor estromal gastrintestinal (GIST), leucemia linfocítica aguda ou leucemia mielocítica crônica resistente a tratamento com mesilato de imatinib (STI-571 ou GleevecTM), compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma 5 quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina ou uma sua composição.

Em uma forma de realização, são providos aqui métodos para tratar ou evitar uma doença ou distúrbio tratável ou evitável por modulação de um trajeto de cinase, em uma forma de realização, o trajeto JNK, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um Composto de 10 Aminopurina a um paciente em necessidade do tratamento ou prevenção. Doenças particulares que são tratáveis ou evitáveis por modulação, por exemplo, inibição, um trajeto de cinase, em uma forma de realização, o trajeto JNK, incluem mas não são limitados a artrite reumatóide; espondilite reumatóide; osteoartrite; gota; asma, bronquite; rinite alérgica; doença 15 pulmonar obstrutiva crônica; fibrose cística; doença inflamatória do intestino; síndrome do intestino irritável; colite mucosa; colite ulcerativa; doença de Crohn; doença de Huntington; gastrite; esofagite; hepatite; panceratite; nefrite; esclerose múltipla; lúpus eritematoso; diabetes tipo II; obesidade; aterosclerose; restenose em seguida a angioplastia; hipertrófia ventricular 20 esquerda; infartação miocárdica; acidente vascular cerebral; amílias isquêmicas do coração, pulmão, intestino, rins, fígado, pâncreas, baço e cérebro; rejeição de transplante de órgão aguda ou crônica; preservação do órgão para transplante; insuficiência orgânica ou perda de membro (p. ex., incluindo mas não limitado àquela resultante de lesão por isquemia- 25 reperfusão, trauma, lesão corporal volumosa, acidente de carro, lesão de esmagamento ou insuficiência de transplante); doença de enxerto versus hospedeiro; choque por endotoxina; insuficiência orgânica múltipla; psoríase; queimadura por exposição a fogo, produtos químicos ou radiação; eczema; dermatite; enxerto de pele; isquemia, condições isquêmicas associadas com

cirurgia ou lesão traumática (p. ex., acidente de veículo, ferimento por disparo de arma de fogo ou esmagamento de membro); epilepsia; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; resposta imunológica a infecção bacteriana ou viral; caquexia; doenças angiogênicas e proliferativas; tumor sólido; e 5 cânceres de uma variedade de tecidos tais como cólon, reto, próstata, fígado, pulmão, brônquios, pâncreas, cérebro, cabeça, pescoço, estômago, pele, rins, cerviz, sangue, laringe, esófago, boca, faringe, bexiga urinária, ovário ou útero.

4,5 COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Os Compostos de Aminopurina podem ser administrados a um paciente oral ou parenteralmente na forma convencional de preparações, tais como cápsulas, microcápsulas, tabletas, grânulos, pó, trociscos, pílulas, supositórios, injeções, suspensões e xaropes. Formulações adequadas podem ser preparadas por métodos comumente empregados usando-se aditivos orgânicos ou inorgânicos convencionais, tais como um excipiente (p. ex., sacarose, amido, manitol, sorbitol, lactose, glicose, celulose, talco, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio), um aglutinante (p. ex., celulose, metilcelulose, hidroximetilcelulose, polipropilpiroldona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietileno gicol, sacarose ou amido), um desintegrador (p. ex., amido, carboximetilcelulose, hidroxipropilamido, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio ou citrato de cálcio), um lubrificante (p. ex., estearato de magnésio, ácido silícico anidro leve, talco ou lauril sulfato de sódio), um agente aromatizante (p. ex., ácido cítrico, mentol, glicina ou pó de laranja), um preservativo (p.ex., benzoato de sódio, bissulfito de sódio, metilparabeno ou propilparabeno), um estabilizante (p. ex., ácido cítrico, citrato de sódio ou ácido acético), um agente de suspensão (p. ex., metilcelulose, polivinil pirrolidona ou estearato de alumínio), um agente dispersante (p. ex., hidroxipropilmetylcelulose), um diluente (p. ex., água) e cera de base (p. ex., manteiga de cacau, petrolato

branco ou polietileno glicol). A quantidade eficaz dos Compostos de Aminopurina na composição farmacêutica pode ser em um nível que exerce o efeito desejado; por exemplo, cerca de 0,005 mg/kg do peso corporal do paciente a cerca de 10 mg/kg do peso corporal do paciente em dosagem 5 unitária para administração tanto oral como parenteral.

A dose de um Composto de Aminopurina a ser administrado a um paciente é um tanto largamente variável e pode ser sujeita ao julgamento de um praticante de cuidados da saúde. Em geral, os Compostos de Aminopurina podem ser administrados uma a quatro vezes por dia em uma 10 dose de cerca de 0,005 mg/kg do peso corporal do paciente a cerca de 10 mg/kg do peso corporal do paciente em um paciente, porém a dosagem acima pode ser apropriadamente variada, dependendo da idade, peso corporal e condição médica do paciente e do tipo de administração. Em uma forma de realização, a dose é de cerca de 0,01 mg/kg do peso corporal do paciente a 15 cerca de 5 mg/kg do peso corporal do paciente, cerca de 0,05 mg/kg do peso corporal do paciente a cerca de 1 mg/kg do peso corporal do paciente, a cerca de 0,1 mg/kg de peso corporal do paciente, a cerca de 0,75 mg/kg do peso corporal do paciente ou cerca de 0,25 mg/kg do peso corporal do paciente a cerca de 0,5 mg/kg do peso corporal do paciente. Em uma forma de realização, uma dose é dada por dia. Em qualquer dado caso, a quantidade do 20 Composto de Aminopurina administrada dependerá de tais fatores como a solubilidade do composto ativo, a formulação usada na via de administração.

Em outra forma de realização, desde que aqui estejam métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio compreendendo a 25 administração de cerca de 0,375 mg/dia a cerca de 750 mg/dia, cerca de 0,75 mg/dia a cerca de 375 mg/dia, cerca de 3,75 mg/dia a cerca de 75 mg/dia, cerca de 7.5 mg/dia a cerca de 55 mg/dia ou cerca de 18 mg/dia a cerca de 37 mg/dia de um Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do mesmo.

Em outra forma de realização, desde que aqui estejam métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio compreendendo a administração de cerca de 1 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia, cerca de 10 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia, cerca de 100 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia,
5 cerca de 400 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia, cerca de 600 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia, cerca de 400 mg/dia a cerca de 800 mg/dia ou cerca de 600 mg/dia a cerca de 800 mg/dia de um Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do mesmo. Em uma forma de realização particular, os métodos aqui descritos compreendem a administração de 400 mg/dia, 600
10 mg/dia ou 800 mg/dia de um Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do mesmo.

Em outra forma de realização, desde que aqui estejam formulações de dosagem unitária que compreendam entre cerca de 1 mg e 200 mg, cerca de 35 mg e cerca de 1400 mg, cerca de 125 mg e cerca de 1000 mg,
15 cerca de 250 mg e cerca de 1000 mg, ou cerca de 500 mg e cerca de 1000 mg de um Composto de Aminopurina.

Em uma forma de realização particular, desde que aqui estejam formulações de dosagem unitária compreendendo cerca de 100 mg ou 400 mg de um Composto de Aminopurina.

20 Em outra forma de realização, desde que aqui estejam formulações de dosagem unitária que compreendam 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg ou 1400 mg de um Composto de Aminopurina.

25 Um Composto de Aminopurina pode ser administrado uma vez, duas vezes, três, quatro ou mais vezes diariamente. Em uma forma de realização particular, doses of 600 mg ou menos são administradas como uma dose uma vez diariamente e doses de mais do que 600 mg são administradas duas vezes diariamente em uma quantidade igual a metade da dose diária

total.

Um Composto de Aminopurina pode ser administrado oralmente por razões de conveniência. Em uma forma de realização, quando administrado oralmente, um Composto de Aminopurina é administrado com 5 uma refeição e água. Em outra forma de realização, o Composto de Aminopurina é disperso em água ou suco (p. ex., suco de maçã ou de laranja) e administrado oralmente como uma suspensão.

O Composto de Aminopurina pode também ser administrado intradermicamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, 10 percutaneamente, intravenosamente, subcutaneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebralmente, intravaginalmente, transdermalmente, retalmente, mucosamente, por inalação, ou topicalmente 15 aos ouvidos, nariz, olhos ou pele. O modo de administração é deixada para discrição do médico atendente de assistência médica, e pode depender em parte do local da condição médica.

Em uma forma de realização, desde que aqui estejam cápsulas contendo um Composto de Aminopurina sem um portador, excipiente ou veículo adicional.

Em outra forma de realização, desde que aqui estejam composições compreendendo uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina e um portador ou veículo farmaceuticamente aceitável, em que um portador ou veículo farmaceuticamente aceitável pode compreender um seu excipiente, diluente ou mistura. Em uma forma de realização, a composição é um composição farmacêutica.

As composições podem ser na forma de tabletes, tabletes mastigáveis, cápsulas, soluções, soluções parenterais, trociscos, supositórios e suspensões e similares. As composições podem ser formuladas para conter uma dose diária, ou uma fração conveniente de uma dose diária, em uma unidade de dosagem, que pode ser um tablete ou cápsula ou volume

conveniente de um líquido. Em uma forma de realização, as soluções são preparadas de sais solúveis em água, tais como o sal cloridreto. Em geral, todas as composições são preparadas de acordo com métodos conhecidos em química farmacêutica. As cápsulas podem ser preparadas misturando-se um

5 Composto de Aminopurina com um portador ou diluente adequado e carregando-se a quantidade apropriada da mistura em cápsulas. Os veículos e diluentes usuais incluem mas não são limitados a substâncias em pó inertes, tais como amido de muitas diferentes espécies, celulose em pó, especialmente celulose cristalina e microcristalina, açúcares tais como frutose, manitol e

10 sacarose, farinhas de grãos e pós comestíveis similares.

Os tabletes podem ser preparados por compressão direta, por granulação úmida ou por granulação seca. Suas formulações usualmente incorporam diluentes, aglutinantes, lubrificantes e desintegrantes, bem como o composto. Diluentes típicos incluem, por exemplo, vários tipos de amido, lactose, manitol, caulin, fosfato ou sulfato de cálcio, sais inorgânicos tais como cloreto de sódio e açúcar em pó. Os derivativos de celulose em pó são também úteis. Aglutinantes de tableté típicos são substâncias tais como amido, gelatina e açúcares, tais como lactose, frutose, glicose e similares. Gomas naturais e sintéticas são também convenientes, incluindo acácia,

15 alginatos, metilcelulose, polivinilpirrolidona e similares. Polietileno glicol, etilcelulose e ceras podem também servir como aglutinantes.

Um lubrificante poderia ser necessário em uma formulação de tableté para evitar que o tableté e punções grudassem na matriz. O lubrificante pode ser escolhido dentre tais sólidos escorregadios como tal, estearato de magnésio e cálcio, ácido esteárico e óleos vegetais hidrogenados. Os desintegrantes de tableté são substâncias que dilatam quando umedecidas para romper completamente o tableté e liberar o composto. Eles incluem amidos, argilas, celuloses, alginas e gomas. Mais particularmente, amidos de milho e batata, metilcelulose, ágar, bentonita, celulose de madeira, esponja natural em

pó, resinas de troca de cátion, ácido algínico, goma guar, polpa cítrica e carboximetilcelulose, por exemplo, podem ser usados bem como lauril sulfato de sódio. Os tabletes pode ser revestidos com açúcar e um aromatizante e selante ou com agentes de proteção de formação de película, para modificar 5 as propriedades de dissolução do tablete. As composições podem também ser formuladas como tabletes mascáveis, por exemplo, utilizando-se substâncias tais como manitol na formulação.

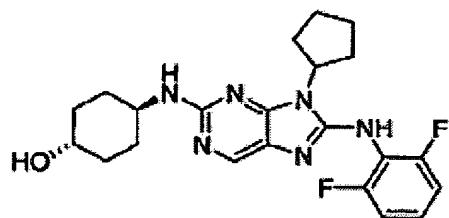
Quando for desejado administrar um Composto de Aminopurina como um supositório, bases típicas podem ser usadas. Manteiga 10 de cacau é uma base supositória tradicional, que pode ser modificada por adição de ceras, para elevar seu ponto de fusão ligeiramente. As bases supositórias miscíveis em água, compreendendo, particularmente, polietileno glicóis de vários pesos moleculares, estão em largo uso.

O efeito do Composto de Aminopurina pode ser retardado ou 15 prolongado por formulação apropriada. Por exemplo, uma pelota lentamente solúvel do Composto de Aminopurina pode ser preparada e incorporada em um tablete ou cápsula ou como um dispositivo implantável de liberação lenta. A técnica também inclui produzir as pelotas de diversas diferentes taxas de dissolução e encher as cápsulas com uma mistura das pelotas. Os tabletes ou 20 cápsulas podem ser revestidos com uma película que resista à dissolução por um período de tempo previsível. Mesmo as preparações parenterais podem ser produzidas de longa ação, dissolvendo-se ou suspendendo-seºComposto de Aminopurina em veículos oleosos ou emulsificados, que permitam que se disperse lentamente no soro.

25 5.EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos são apresentados por meio de ilustração e não limitação.

Exemplo 5.1 Síntese de 4-(8-[2,6-Difluorofenil]amino]-9-ciclopentilpurin-2-il}amino) trans-cicloexan-1-ol



1, (2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)ciclopentilamina

2,4-Dicloro-5-nitropirimidina (10,31 mmol, 2 g) e ciclopentilamina (10,31 mmol, 1,02 ml) foram dissolvidos em THF(60 ml) e esfriados a -78°C. N,N-diisopropiletilamina (10,31 mmol, 1,8 ml) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada a -78 °C for cerca de 45 minutos. O banho de esfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 16 horas. Após remoção do solvente, o resíduo foi redissolvido em EtOAc e lavado com água e salmoura. A fase orgânica foi secada através de MgSO₄ e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado usando-se cromatografia de coluna (SiO₂, 9:1 n-hexanos/acetato de etila) para fornecer o produto desejado (2,11 g, 84% produção). ES-MS: 242 (M+1). Quando o sal cloridreto de uma amina é usado em lugar da ciclopentilamina descrita acima, 2 a 3 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina e diclorometano são usados como solvente.

15 2, 4-[{[4-(Ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-2-il]amino}trans-cicloexan-1-ol

(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)ciclopentilamina (6.18 mmol, 1,5 g.) e trans-4-aminocicloexan-1-ol (7.42 mmol, 854 mg ml) foram misturados em DMF (18 ml) e N,N-diisopropiletilamina (7,42 mmol, 1,29 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado usando-se cromatografia de coluna (SiO₂, 1:1 n-hexanos/acetato de etila ---> 7:3 n-hexanos/acetato de etila —> acetato de etila) para fornecer o produto desejado (1,75 g, 88% produção). ES-MS: 322 (M+1). Quando o sal cloridreto de uma amina é usado em lugar do trans-4-aminocicloexan-1-ol descrito acima, 2 a 3 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina ou bicarbonato de sódio e tetraidrofurano ou acetonitrila são usados como solvente.

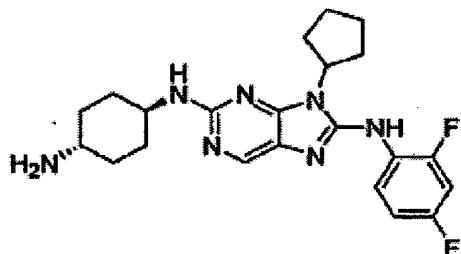
3, 4-[5-Amino-4-(ciclopentilamino)pirimidin-2-il]amino}trans-cicloexan-1-ol

4-[4-(Ciclopentilamino)-5-nitropirimidin-2-il]amino}trans-cicloexan-1-ol (2,18 mmol, 700 mg) foi dissolvido em 20 ml EtOH e hidrogenado durante a noite a 1 bar com Pd/C (10%) cini catalisador. O catalisador foi filtrado e o solvente evaporado para fornecer o produto desejado (635 mg, 100% produção) que foi levado para a próxima etapa sem mais purificação. ES-MS: 292 (M+I). Esta redução pode ser também realizada usando-se o seguinte procedimento: Na₂S₂O₄ (140,0 mmol, 14 eq.) é dissolvido em 150 ml de água e 75 ml dioxano e 7,5 ml de solução de NH₄OH solução são adicionados. O correspondente composto nitro (10,0 mmol, 1 eq.) é adicionado e a mistura de reação é agitada por 12 a 72 horas. Dioxano é evaporado e o produto é extraído utilizando-se EtOAc ou salmoura/THF. A fase orgânica é secada através de MgSO₄ e evaporada para fornecer o produto desejado.

4, 4-({8-[2,6-Difluorofenil]amino}-9-ciclopentilpurin-2-il}amino)trans-cicloexan-1-ol

4-[5-Amino-4-(ciclopentilamino)pirimidin-2-il]amino}trans-cicloexan-1-ol(1,13 mmol, 330 mg) foi dissolvido em DMF (8,5 ml) e 2,6-difluorofenil-isotiocianato (1,13 mmol, 0,146 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 90 minutos. Etanol (2,5 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por cerca de mais 30 minutos. N,N-Diisopropilcarbodiimida (3,40 mmol, 0,532 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado usando-se cromatografia de coluna (SiO₂, 1:1 n-hexanos/acetato de etila --> acetato de etila — > 1% metanol/acetato de etila) para fornecer o produto desejado (222,5 mg, 46% produção). ES-MS: 429 (M+I). Tetraidrofurano pode também ser usado como solvente nesta etapa.

Exemplo 5.2 Síntese de trans-(4-Aminocicloexil) {8-[2,4-difluorofenil]amino]-9-ciclopentilpurin-2-il}amina



1. trans-(4-Aminocicloexil) {8-[2,4-difluorofenil]amino]-9-ciclopentilpurin-2-il} amina

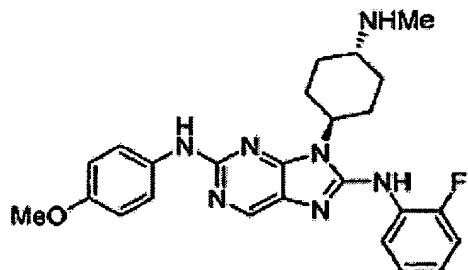
5 N-[4-(8-[2,4-difluorophenyl]amino)-9-cyclopentylpurin-2-il]trans-cyclohexyl(tert-butyl)carboxamide (0,71 mmol, 375 mg) foi dissolvido em etanol (6 ml) e esfriado a 0°C. Acetil cloreto (3 ml) foi adicionado em gotas e a reação foi permitida alcançar a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O precipitado foi filtrado, lavado com etil éter e secado sob elevado vácuo para produzir 372 mg (98% produção) como um sal tricloridreto. ES-MS: 428 (M+).

10

15 Alternativamente, N-[4-(8-[2,4-difluorophenyl]amino)-9-cyclopentylpurin-2-il] trans-cyclohexyl(tert-butyl)carboxamide pode ser dissolvida em 9 ml de cloreto de metíleno seguido pela adição de 2,25 ml de TFA. A mistura de reação é agitada por cerca de 2 horas. O solvente é removido in vacuo, o resíduo é redissolvido em cloreto de metíleno e neutralizado com hidróxido de amônio. A solução é então lavada com uma solução saturada de carbonato de sódio. A camada orgânica é separada e a camada aquosa é ainda extraída com cloreto de metíleno. As camadas orgânicas combinadas são secadas através de sulfato de sódio, filtrada e o solvente removido in vacuo para produzir a amina.

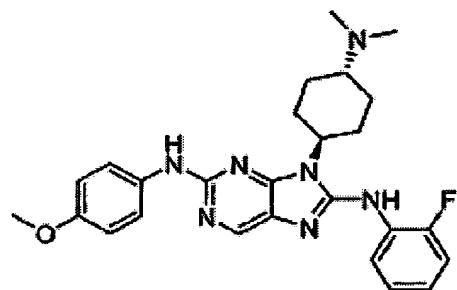
20

Exemplo 5.3 Síntese de 8-(2-Fluorofenilamino)-2-(4-methoxifenilamino)-9-(trans-4-(methylamino)cyclohexyl)-9H-purina



Amina Boc-protégida (481 mg, 0,88 mmol) foi dissolvida em THF (6 ml) e hidreto de lítio alumínio (1,0 M solução em THF; 2,64 ml, 2,64 mmol) adicionado. A mistura de reação foi aquecida a cerca de 65°C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada a 0°C e extinta em gotas com água 5 até não mais desprendimento de hidrogênio ser observado. O precipitado foi filtrado e lavado extensamente com acetato de etila. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado usando-se HPLC semi-preparativa (20% acetonitrila/água (0,1% TFA) → 80% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 30 min) para produzir 191 mg de produto.

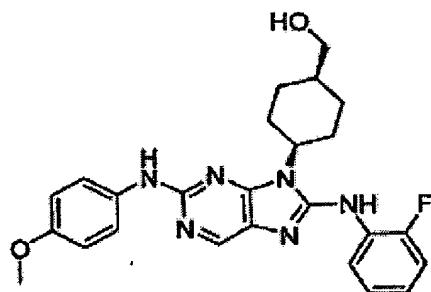
10 Exemplo 5.4 Síntese de 9-(trans-4-(Dimetilamino)cicloexil)-8-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxifenil)-9H-purina



Amina (200 mg, 0,359 mmol) foi dissolvida em uma mistura 1 : 1 THF/cloreto de metileno (4 ml) e a solução de formaldeído (37% em água, 53 µL, 0,718 mmol) em THF (1 ml) foi adicionada em gotas, seguido por 15 triacetoxiboroidreto de sódio (761 mg, 3,59 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em DMSO/metanol (mistura de 1:1) e purificado por HPLC semipreparativa (20→70% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 30 min). Frações contendo o produto foram extinta com

hidróxido de amônio. Após repousar durante a noite, um precipitado formou-se e foi filtrado e secado sob elevado vácuo, para produzir 108 mg do composto de dimetilamina (63% produção).

Exemplo 5.5 Síntese de (4-{8-[(2-Fluorofenil)amino]-2-[{(4-metoxifenil)amino]purin-9-il}trans-cicloexil)metan-1-ol

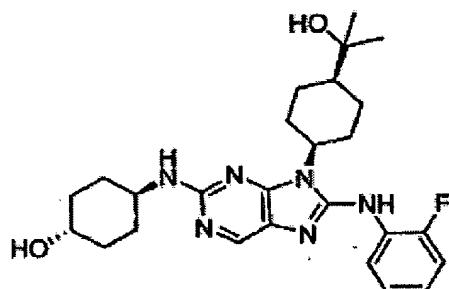


Etil 4-{8-[(2-fluorofenil)amino]-2-[{(4-metoxifenil)amino]purin-9-il}-trans-cicloexanocarboxilato (0,28 g, 0,55 mmol) foi dissolvido em 9 ml of THF e esfriado a 0°C (sob atmosfera de nitrogênio). 1,38 ml de 1,0M LiAlH₄ em THF foram adicionados em gotas.

10 The solução tornou-se um laranja escuro quando LiAlH₄ foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por cerca de 5 h e extinta pela adição de 40 ml of água. A reação foi extraída três vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram combinados e secados com sulfato de magnésio, filtrados e o solvente foi removido in vacuo. A mistura de reação bruta foi então purificada usando-

15 se HPLC preparativa de fase reversa (20-80% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 30 min) para obter-se 0,126 g do produto desejado (50% produção) após neutralização do sal TFA. ES-MS: 463 (M+I).

Exemplo 5.6 Síntese de trans-4-{8-[(2-Fluorofenil)amino]-9-[cis-4-(1-hidróxi-isopropil)cicloexilpurin-2-il}amino)cicloexan-1-ol



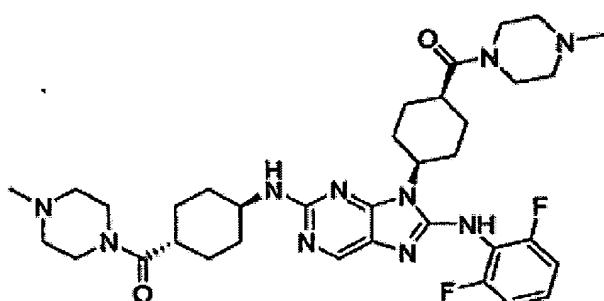
Etil

cis-4-{8-[*(2*-fluorofenil)amino]-2-[*trans*-(4-

hidroxicicloexil)amino]purin-9-il}cicloexano carboxilato (0,200g, 0,4 mmol) foi dissolvido em 4 ml de THF seco. Brometo de metil magnésio (0,6 ml, solução 3,0M em dietil éter, 4,0 equivalentes) foi adicionado em gotas em temperatura ambiente. A mistura de reação tornou-se amarelo brilhante e foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 1 hora. O término da reação foi monitorado por LC-MS. Mais 4 equivalentes adicionais de solução de grignard de metil magnésio foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida durante a noite a cerca de 30°C.

A mistura de reação foi então esfriada à temperatura ambiente e foi lentamente extinta com solução de cloreto de amônio aquosa saturada. O produto bruto foi extraído em acetato de etila e os extratos foram secados através de Na_2SO_4 . O produto foi purificado usando-se cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se 1-4% (etanol/hidróxido de amônio: 8:1) em diclorometano. O composto foi isolado como um sólido rosa claro (57 mg, 29% produção).

Exemplo 5.7 Síntese de N-(4-metilpiperazinil)amida do ácido cis-4-[8-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-trans-({4-[4-metilpiperazinil]carbonil)cicloexil]amino}purin-9-ilcicloexanocarboxílico

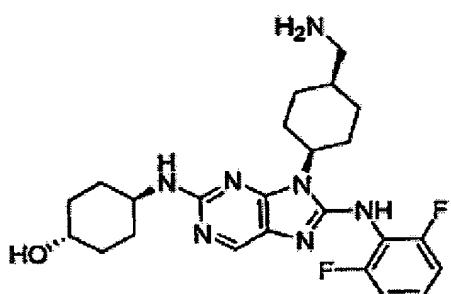


20 Diéster (10,0 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em 100 ml THF e LiOH (200,0 mmol, 20 eq.) (como uma solução aquosa 1M) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a cerca de 60°C durante a noite. Após esfriar à temperatura ambiente, o pH foi ajustado a 4 pela adição de HCl 6N. Salmoura foi adicionada e As fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com

THF e as fases orgânicas combinadas foram secadas através de MgSO₄. O solvente foi evaporado para fornecer o produto desejado.

Diácido (10,0 mmol, 1 eq.), HOBT (20,0 mmol, 2 eq.) e EDCI (24,0 mmol, 2,4 eq.) foram misturados em 100 ml DMF e agitados por 15 minutos. Amina (24,0 mmol, 2,4 eq.) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado usando-se HPLC.

Exemplo 5.8 Síntese de 4-(*{*cis-4-(aminometil)cicloexil*}*)-8-*{*(2,6-difluorofenil)amino*}*purin-2-il*{*trans-amino*}*cicloexan-1 -ol



10 1. Ácido cis-4-[(terc-Butóxi)carbonilamino]cicloexano carboxílico

Ácido cis-4-Aminocicloexila carboxílico (2,0g, 13,96 mmol) foi dissolvido em 40 ml of 1,4-dioxano. Dois equivalentes de di-terc-butil-dicarbonato (6,094g, 27,92 mmol) foram adicionados seguido por 3 equivalentes de bicarbonato de sódio (4,06g, 41,88 mmol) dissolvido em 40 ml of água. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 12 horas. O término da reação foi monitorado por LC-MS. KHSO₄ aquoso saturado foi adicionado em gotas, até o desprendimento de gás parar. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi extraído em acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com KHSO₄ saturado aquoso e secados através de Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida, produzindo 2,6 g de produto. Com base em ¹H NMR, o produto era puro e foi usado nas subsequentes etapas sem mais purificação. ES-MS (m/z) 244.

2.cis-(terc-butóxi)-N-[4-(hidroximetil)cicloexil] carboxamida

Ácido cis-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]cicloexano carboxílico (2,6g, 10,68 mmol) foi dissolvido em THF (20 ml) e esfriado a -10°C (MeOH-gelo). N-Metil morfolina foi adicionada seguido por isobutil cloroformiato (1,175ml, 10,68 mmol). Após 10 min, NaBE₄ foi adicionado como um sólido em uma porção (1,213 g, 32,06 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 0°C e metanol foi adicionado em gotas (13,35 ml). Após 30 min, a reação foi extinta com KHSO₄ 5% aquoso. A reação foi monitorada por LC-MS até completa. O produto bruto foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados foram secados através de Na₂SO₄. Um óleo incolor foi obtido e solidificou-se lentamente em temperatura ambiente. O produto e pureza foram avaliados por LC-MS e ¹H NMR. Não foi necessária mais purificação, (produção quantitativa) ES-MS (m/z) 230.

3. cis-(terc-Butóxi)-N-{4-[(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)metil]cicloexil} carboxamida

cis-(terc-Butóxi)-N-[hidroximetil]cicloexil]carboxamida (0,5g, 2,18 mmol) e trifenil fosfina ligado por resina (1,453g, 4,36 mmol, 3 mmol/g resina) foram suspensos em 15 ml de THF seco. Ftalimida foi adicionada em 5 ml of THF seguido por diisopropil azodicarboxilato (DIAD) (0,858 ml, 4,36 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente e monitorada por LC-MS. Após agitação durante a noite em temperatura ambiente, a resina foi removida por filtração e lavada múltiplas vezes com porções de 5 ml de THF. O filtrado combinado com lavagens foi concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado usando-se cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se 10% acetato de etila em hexanos como eluente. O produto foi isolado como um sólido branco (0,486g, 1,35 mmol, 62% produção) ES-MS (m/z) 359.

4. cis-2-[(4-Aminocicloexil)metil]benzo[c]azolidino-1,3-diona

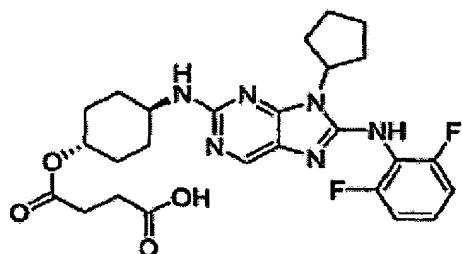
cis-(terc-Butóxi)-N-{4-[(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)metil]cicloexila} carboxamida (0,486g, 1,35 mmol) foi suspensa em etanol (5

ml) e reagida com cloreto de acetila (1 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 4 horas. O término da desproteção foi monitorado por LC-MS. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi isolado como seu sal HCl como um sólido branco e usado sem mais purificação na subsequente adição em 2,4-dicloro-5-nitropirimidina: ES-MS (m/z) 259.

5. 4-(*{9-[cis-4-(Aminometil)cicloexil]-8-[(2,6-difluorofenil)amino]purin-2-ila}*)trans-amino)cicloexan-1-ol

2-[(4-{8-[(2,6-difluorofenil)amino]-2-[trans-(4-hidroxicicloexil)-amino]purin-9-yl}cicloexilmetyl]benzo[c]azolidino-1,3-diona (0,318 g, 0,52 mmol) foi dissolvido em etanol (4,5 ml) e reagido com hidrazina (42 μ L, 2,4 eq) em temperatura de refluxo por cerca de 5 horas. Um precipitado branco formou-se, que foi removido por filtração. O filtrado combinado com lavagens do precipitado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado usando-se cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se 5-10% (etanol/NH₄OH: 8/1) em diclorometano como o eluente. O produto foi isolado como um sólido branco (198 mg, 80% produção).

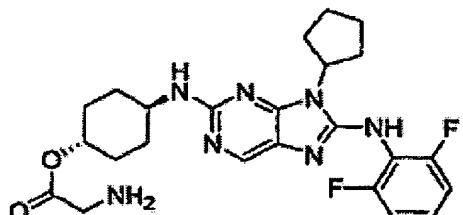
Exemplo 5.9 Síntese de ácido 3-((trans-4-(8-(2,6-difluorofenilamino)-9-ciclopentil-9H-purin-2-ilamino)cicloexilóxi)carbonil)propanóico



trans-4-(8-(2,6-Difluorofenilamino)-9-ciclopentil-9H-purin-2-ilamino)cicloexanol (1 mmol, 1 eq.) e anidrido succínico (10 mmol, 10 eq.) foram misturados em 25 ml piridina e agitados em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi aquecida a 50°C por cerca de 10 horas e o solvente foi subsequentemente evaporado. O resíduo foi recristalizado por acetona/MeOH

para fornecer o produto desejado.

Exemplo 5.10 Síntese de trans-4-(8-(2,6-Difluorofenilamino)-9-ciclopentil-9H-purin-2-ilamino)cicloexil 2-aminoacetato

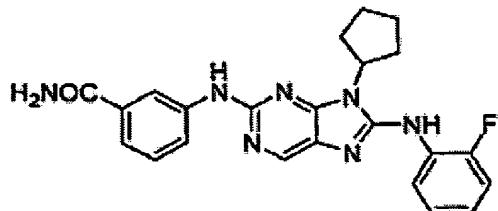


trans-4-(8-(2,6-Difluorofenilamino)-9-ciclopentil-9H-purin-2-

5 ilamino)cicloexanol (1 mmol, 1 eq.) DCC (2 mmol, 2 eq.), BOC-glicina (1,12 mmol, 1,12 eq.) e DMAP (1,12 mmol, 1,12 eq.) foram misturados em 20 ml DCM e agitados em temperatura ambiente por 2 dias. Água e EtOAc foram adicionados, as fases foram separadas e a fase orgânica foi secada através de MgSO₄. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado usando-se 10 cromatografia de coluna para fornecer o desejado produto protegido Boc.

O produto protegido Boc (1 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em 15 ml DCM e 4 ml TFA foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por cerca de uma hora e o solvente foi evaporado. EtOAc e solução NaHCO₃ sat. foram adicionados e as fases separadas. A fase orgânica foi secada através de 15 MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado usando-se cromatografia de coluna/HPLC para fornecer o produto desejado.

Exemplo 5.11 Síntese de 3-(8-(2-Fluorofenilamino)-9-ciclopentil-9H-purin-2-ilamino)bezamida

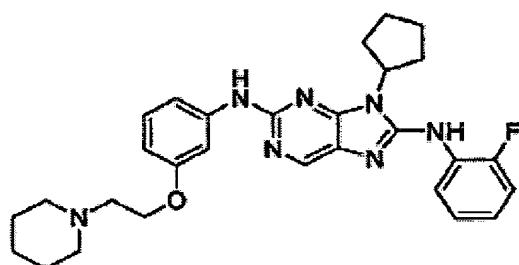


Em uma solução esfriada (0°C) do composto ciano (100 mg,

20 0,24 mmol) em etanol (1 ml), hidróxido de sódio (18 mg, 0,46 mmol) e peróxido de hidrogênio (30%, 53 µL, 0,48 mmol) foram adicionados. A

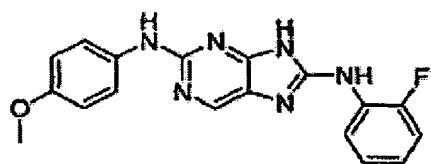
mistura de reação foi agitada por cerca de 4 h em temperatura ambiente. Somente material de partida foi observado por LCMS. Outros 18 mg of hidróxido de sódio e 53 μ L of peróxido de hidrogênio foram adicionados e a mistura de reação foi agitada por cerca de outras 8 h. Apenas somente 5 material de partida foi observado. A reação foi aquecida a 60°C por cerca de 4 h. Formação do produto foi observada junto com traços de ácido carboxílico. A reação A reação foi extinta a pH=7 com 6N HCl. A mistura de reação bruta foi purificada usando-se HPLC de fase inversa semi-preparativa (15% acetonitrila/água (0,1% TFA) —> 80% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 10 30 min) para produzir 35 mg de amida como um sólido após neutralização do sal TFA. LRMS (ES) m/e 432 [MH]⁺.

Exemplo 5.12 Síntese de 2-((3-(2-(Piperidin-1-il)etóxi)fenil) amino)-9-ciclopentil-8-[(2-fluorofenil)amino]-9H-purina

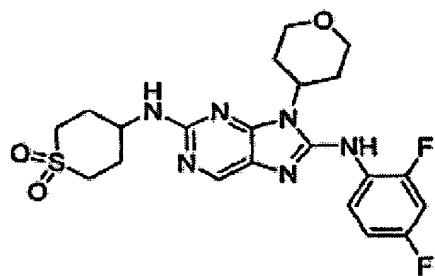


Em um frasco de fundo redondo, hidróxido de sódio (0,585g, 15 14,6 mmol) foi dissolvido em 10 ml de água. THF (20 ml), 3-{[4-(ciclopentilamino)-5-nitropirimin-2-il]amino}fenol (1,15g, 3,66 mmol), e cloridreto de piperidil etil cloreto (0,81g, 4,39 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a cerca de 55°C durante a noite. A reação foi monitorada por LC-MS. A mistura de reação foi vertida em solução de bicarbonato de sódio aquosa e o produto bruto foi extraído em acetato de etila. 20 Os orgânicos combinados foram secados através de sulfato de sódio e evaporados à secura. O produto desejado foi isolado como um sólido (1,538g, 98% produção) ES-MS (m/z) 427,3.

Exemplo 5.13 Síntese de 8-((2-Fluorofenil)amino)-2-((4-metoxifenil)amino)-

9H-purina

O composto substituído de cianoetila (0,17 mmol) foi dissolvido em uma mistura de THF:H₂O (8:2, 10 ml) e hidróxido de lítio (1,05 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a cerca de 50°C 5 por cerca de 72 h. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado usando-se cromatografia de coluna (SiO₂) ou HPLC de fase inversa.

Exemplo 5.14 Síntese de 4-(9-2H-3,4,5,6-tetraidropirano-4-il)-8-[(2,4-difluorofenil)amino]purin-2-il}amino)tiano-1,1-diona2H-3,4,5,6-Tetraidropirano-4-il[5-nitro-2-(tian-4-ilamino)pirimidin-4-

10 il]amina

2H-3,4,5,6-Tetraidropirano-4-il(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amina (3,14 mmol, 810,6 mg, obtida de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina e 4-aminotetraidropirano em seguida ao método descrito no Exemplo 5.1) e 4-aminotetraidropirano (3,77 mmol) 441 mg, obtidos seguindo-se o procedimento descrito em PCT Int. Appl. WO 2002083642) foram dissolvidos em DMF (20 ml). N,N-Diisopropiletilamina (3,77 mmol, 0,67 ml) foi adicionada e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. DMF foi removido in vacuo e o produto bruto foi sonicado com acetato de etila. O precipitado foi filtrado para produzir o composto do título (992 mg, 20 93% produção). ES-MS: 340 (M+1).

2H-3,4,5,6-tetraidropirano-4-il[5-amino-2-[tian-4-ilamino)pirimidin-4-

il]amina

O composto do título (760 mg, 93% produção) foi obtido de 2H-3,4,5,6-tetraidropirano-4-il[5-nitro-2-(tian-4-ilamino)pirimidin-4-il]amina (2,63 mmol, 892 mg) por hidrogenação catalítica seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 5.1, etapa 3. ES-MS: 310 (M+1).

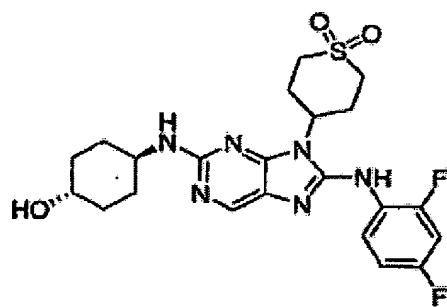
[9-(2H-3,4,5,6-Tetraidropirano-4-il)-2-(tian-4-ilamino)purin-8-il](2,4-difluorofenil)amina

O composto do título (577,1 mg, 71 % produção) foi obtido de 2H-3,4,5,6-tetraidropirano-4-il[5-amino-2-(tian-4-ilamino)pirimidin-4-il]amina (1,81 mmol, 560 mg) e 2,4-difluorofenilisotiocianato seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 5.1 etapa 4. ES-MS: 447 (M+1).

4-({9-(2H-3,4,5,6-tetraidropirano-4-il)-8-[(2,4-difluorofenil) amino]purin-2-il}amino)tiano-1,1-diona

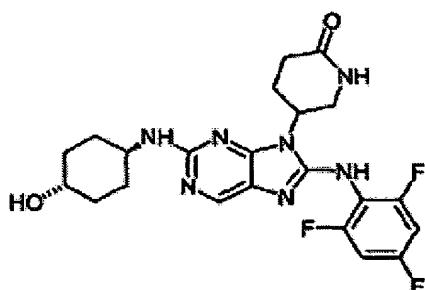
[9-(2H-3,4,5,6-tetraidropirano-4-il)-2-(tian-4-ilamino) purin-8-il](2,4-difluorofenil)amina (1,2 mmol, 537 mg) foi dissolvida em cloreto de metíleno (15 ml) e ácido 3-cloroperoxibenzóico (2,64 mmol, 591 mg) foram adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e extraída com clorofórmio (3 x 15 ml). A camada orgânica foi secada através de sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , 10% Metanol/acetato de etila) e HPLC de fase inversa (20% acetonitrila/água (0,1% TFA) em 100% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 30 min) para produzir o composto do título (146 mg, 25% produção). ES-MS: 479 (M+1).

Exemplo 5.15 Síntese de 4-{8-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-[(4-trans-hidroxicicloexil)amino]purin-9-il}tiano-1,1-diona

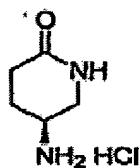


4-({8-[{2,4-Difluorofenil}amino]-9-tian-4-ilpurin-2-il} amino)-trans-cicloexan-1-ol (0,49 mmol, 225 mg), obtida de 4-aminotetraidrotiopirano (PCT Int. Appl. WO 2002083642), trans-4-aminocicloexanol e 2,4-difluorofenil isotiocianato, seguindo-se o procedimento geral descrito no Exemplo 5.1, foram dissolvidos em cloreto de metileno (5 ml) e ácido 3-cloroperroxibenzóico (1,08 mmol, 241mg) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e extraída com clorofórmio (3 x 10 ml). A camada orgânica foi secada através de sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , acetato de etila a 2% metanol/acetato de etila) e HPLC de fase inversa (20% acetonitrila/água (0,1% TFA) a 100% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 30 min) para produzir o composto do título (88,4 mg, 36% produção). ES-MS: 493 ($M+1$).

Exemplo 5.16 Bloco de construção envolvido na síntese de:



Cloridreto de (5S)-5-aminopiperidin-2-oná



Ácido (2S)-2-[(terc-butóxi)carbonilamino]-4-(metoxicarbonil)butanóico

5 5-metil éster do ácido L-glutâmico (91,3 mmol, 14,7 g) foi adicionado a uma solução de trietilamina (274 mmol, 38 ml) em DMF (350 ml). Di-t-butil dicarbonato (183 mmol, 40 g) foi adicionado e a reação foi agitada a 50°C por 1 hora e em seguida em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , 1:1 n-hexanos/acetato de etila a acetato de etila) para produzir o composto do título (20,36 g, 85% produção). ES-MS: 262 ($M+1$).

10 Metil (4S)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]-5-hidroxipentanoato

15 Em um frasco de fundo redondo, ácido (2S)-2-[(terc-butóxi)carbonilamino]-4-(metoxicarbonil)butanóico (78 mmol, 20,36 g) foi dissolvido em THF (300 ml). A solução foi esfriada a -10°C e N-metilmorfolina (78 mmol, 8,58 ml) e cloroformiato de etila (78 mmol, 7,48 ml) foram adicionados, seguido por boroidreto de sódio (234 mmol, 8,85 g). A reação foi agitada por 30 min nesta temperatura e em seguida extinta por lenta adição de solução saturada de cloreto de amônio até não mais desprendimento de hidrogênio ser observado. A mistura de reação foi em seguida extraída com acetato de etila e secada através de sulfato de magnésio.

20 Após filtração, solvente foi evaporado e o material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , 1:1 n-hexanos/acetato de etila) para produzir o composto do título (11,68g) 61% produção). ES-MS: 248 ($M+1$).

Metil (4S)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]-5-[(4-metilfenil)sulfonilóxi]pentanoato

25 Metil (4S)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]-5-hidroxipentanoato (9,11 mmol, 2,25 g) foi dissolvido em 30 ml de cloreto de metíleno. Cloreto

de p-Toluenossulfonila (9,1 mmol, 1,7 g) e trietilamina (27,33 mmol, 3,8 ml) foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , 4:1 n-hexanos/acetato de etila a 7:3 n-hexanos/acetato de etila) para produzir o composto do título (1,98 g, 54% produção). ES-MS: 402 (M+1).

Metil (4S)-5-azido-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]pentanoato

Metil (4S)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]-5-[(4-metilfenil)sulfonilóxi] pentanoato (4,93 mmol, 1,98 g) foi dissolvido em DMF (15 ml) e azida sódica (14,8 mmol, 0,961 g) foram adicionada. A reação foi aquecida a 50°C por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada e o solvente foi removido in vacuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO_2 , acetato de etila) para produzir o composto do título (1,07 g, 80% produção). ES-MS: 273 (M+1).

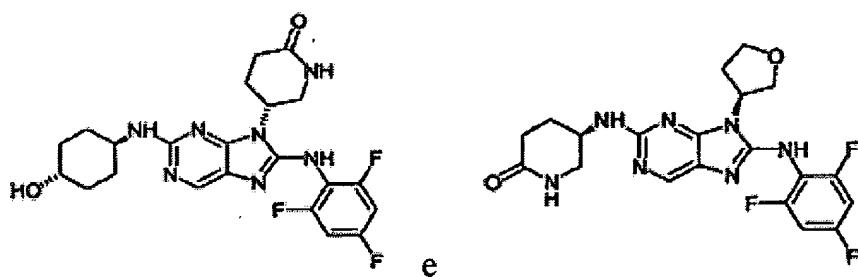
15 N-((3S)-6-oxo(3-piperidil))(terc-butóxi)carboxamida

Metil (4S)-5-azido-4-[(terc-butóxi)carbonilamino] pentanoato (3,9 mmol, 1,07 g) foi dissolvido em metanol (10 ml), e 10% paládio sobre carbono (0,1 g) foi adicionada. A reação foi agitada durante a noite sob 1 atm de hidrogênio. A reação foi filtrada e o solvente foi removido in vacuo para produzir o composto do título (0,83 g, 99% produção). ES-MS: 215 (M+1).

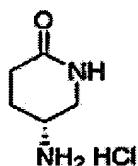
Cloridreto de (5S)-5-aminopiperidin-2-ona

N-((3S)-6-Oxo(3-piperidil))(terc-butóxi)carboxamida (3,9 mmol, 0,83 g) foi dissolvida em etanol (10 ml) e esfriada a 0°C. Acetil cloreto (2 ml) foi adicionado e a reação foi permitida alcançar a temperatura ambiente. A reação foi agitada por 1 hora após o que o solvente foi removido in vacuo para produzir o composto do título (725 mg, 99% produção) como o sal cloridreto. ES-MS: 115 (M+1).

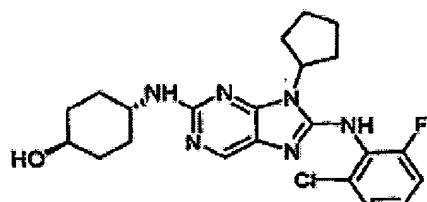
Exemplo 5.17 Bloco de construção usado para a síntese de:



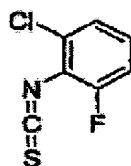
Cloridreto de (SR)-5-aminopiperidin-2-ona



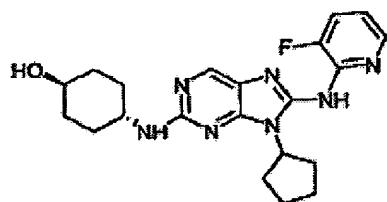
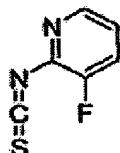
O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 5.15, partindo-se de 5-metil éster do ácido D-glutâmico. Exemplo 5.18 Bloco de construção usado para a síntese de:



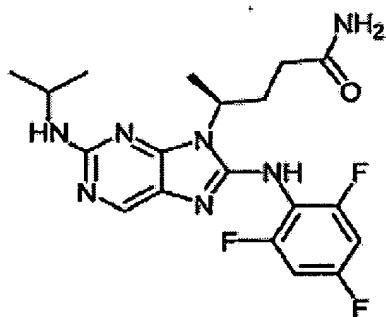
5 Síntese de 6-cloro-6-fluorobenzenoisotiocianato



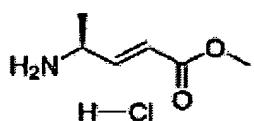
A solução de 2-cloro-6-fluoroanilina (767 mg, 5,29 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada em gotas com agitação a uma solução de di-2-piridil tionocarbonato (2,46 g, 10,58 mmol) em tetraidrofurano (7 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 60 horas em temperatura ambiente e em seguida o solvente foi evaporado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em uma coluna de gel de sílica de fase normal com pentano. Frações contendo o produto limpo foram combinadas e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (167 mg, 17%): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,23 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H) 7,04-7,10 (m, 1H).

Exemplo 5.19 Bloco de construção usado para a síntese de:Síntese de 3-fluoropiridin-2-isotiocianato

A solução de 3-fluoro-piridin-2-ilamina (928 mg, 8,28 mmol) em diclorometano (3 ml) foi adicionada em gotas com agitação a uma solução de tiofosgênio (1,9 ml, 24,83 mmol) em diclorometano (6 ml) a 0°C. A mistura de reação foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A reação 5 foi diluída com diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada e a solução aquosa extraída 3 vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas e o solvente evaporado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em uma 10 coluna de gel de sílica de fase normal com 10% de acetato de etila em hexanos. As frações contendo o produto limpo foram combinadas e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (479 mg, 37%): 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22-8,23 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H).

Exemplo 5.20 Bloco de construção usado para a síntese de:

15 Síntese de cloridreto de metil (2E)(4S)-4-aminopent-2-enoato



(2-S)-2-[(terc-Butóxi)carbonilamino)-N-metóxi-N-metilpropanamida

Em uma solução de Boc-alanina (20 gramas, 105,7 mmol) em diclorometano (170 ml) foi adicionado HOBT (14,28 g, 105,7 mmol) e cloridreto de N, O-dimetilhidroxilamina (10,31 g, 105,7 mmol). A mistura foi esfriada com um banho de água gelada em seguida trietilamina (30 ml, 211,4 mmol) e 1,3-dicicloexilcarbodiimida (21,81g, 105,7 mmol) foram adicionadas. A reação foi agitada no banho de água gelada por 1 hora e em seguida permitida aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A reação do produto bruto foi em seguida esfriada em um banho de água gelada e o precipitado filtrado. A solução orgânica resultante foi em seguida lavada duas vezes com hidróxido de sódio aquoso 1N (50 ml), duas vezes com 10 % ácido cítrico aquoso (50 ml), e uma vez com salmoura. A solução foi em seguida secada através de sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em uma coluna de gel de sílica de fase normal com 30-100% acetato de etila em hexanos. As frações contendo o produto limpo foram combinadas e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (20 g, 81%): ES-MS (m/z) 233,2 [M+1]+.

Metil (2E)(4S)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]pent-2-enoato

A solução de (2S)-2-[(terc-butóxi)carbonilamino]-N-metóxi-N-metilpropanamida (13,05 g, 56,18 mmol) em etil éter (560 ml) foi esfriada com um banho de água gelada e em seguida 95 % hidreto de lítio alumínio (2,80 g, 70,23 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos e em seguida a solução de sulfato hidrogenado de potássio aquoso (300 ml, 0,33 M) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída três vezes com etil éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas três vezes com 1N cloreto de hidrogênio, três vezes com carbonato de hidrogênio sódico aquoso saturado e uma vez com salmoura. A solução foi

em seguida secada através de sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O sólido resultante foi dissolvido em tetraidrofuranano anidro (430 ml) em seguida adicionado to uma solução fria de trimetil fosfonoacetato (27,3 ml, 168,5 mmol) e hidreto de sódio (112 mmol) em tetraidrofuranano anidro (130 ml) que tinha sido anteriormente agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi agitada por 5 minutos em um banho de água gelada, em temperatura ambiente por 20 minutos, e em seguida água (500 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi diluída com salmoura e acetato de etila, agitada e as camadas separadas. A camada orgânica foi secada através de sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em uma coluna de gel de sílica de fase normal com 0-30 % acetato de etila em hexanos. As frações contendo o produto limpo foram combinadas e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (8,85 g, 69%): ES-MS (m/z) 230,4 [M+1].

15 Cloridreto de metil (2E)(4S)-4-aminopent-2-enoato

Uma solução de metil (2E)-(4S)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]pent-2-enoato (3,083 g, 13,45 mmol) em 4N cloreto de hidrogênio em dioxano foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Os voláteis foram evaporados para fornecer o composto do título (2,2 g, 98 %):
ES-MS (m/z) 130,3 [M+1]⁺.

Metil (4S)-4-(5-amino-2-[(metiletil)amino]pirimidin-4-il}amino) pentanoato

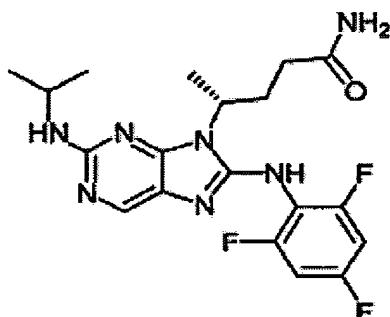
Uma solução de cloridreto de metil (2E)(4S)-4-aminopent-2-enoato (1,7 g, 10,31 mmol) em tetraidrofuranano (7 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (2,0 g, 10,31 mmol) e diisopropiletilamina (3,6 ml, 20,6 mmol) em tetraidrofuranano (17 ml) esfriada at -78°C. A reação foi agitada at -78°C por 1 hora e em seguida em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em uma coluna de gel de sílica de fase normal com 0-20 % acetato de etila em hexanos. As frações contendo o

produto limpo foram combinadas e o solvente evaporado para fornecer 2,35 g de sólido branco. A sólido foram adicionados N,N-dimetilformamida anidra (40 ml), diisopropiletilamina (1,44 ml, 8,25 mmol), e isopropilamina (0,70 ml, 8,25 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 70 horas, diluída com água, e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas através de sulfato de sódio anidro, filtradas, e o solvente evaporado. A óleo resultante foi adicionado etanol anidro (50 ml) e 10 % paládio sobre carbono (200 mg). A solução foi tratada com gás hidrogênio de um balão e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (2,24 g, 77 %): ES-MS (m/z) 282 [M+1]+.

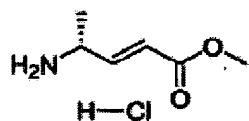
(4S)-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)aminopurin-9-il]pentanamida}

Uma solução de metil (4S)-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-il}pentanoato (500 mg, 1,15 mmol) em metanol anidro (25 ml) a -78°C foi saturada com gás amônia. A solução foi selada em um tubo de reação e permitida aquecer à temperatura ambiente seguido por aquecimento a 40°C por 2 dias. O solvente foi evaporado e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em uma coluna de gel de sílica de fase normal com 70-100 % acetato de etila em hexanos. As frações contendo o produto limpo foram combinadas e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (223 mg, 46 %): ES-MS (m/z) 422,3 [M+1]+.

Exemplo 5.21 Bloco de construção usado para a síntese de:



Síntese de cloridreto de metil (2E)(4R)-4-aminopent-2-enoato



(2R)-2-[(terc-butóxi)carbonilamino]-N-metóxi-N-metilpropanamida

O composto do título foi preparado como (2S)-2-[(terc-butóxi)carbonilamino]-N-metóxi-N-metilpropanamida com boc-D-alanina (20 gramas, 105,7 mmol) para fornecer o composto do título (21,7 g, 88%): ES-MS (m/z) 233,2 [M+H]⁺.

Metil (2E)(4R)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]pent-2-enoato

O composto do título foi preparado como Metil (2E)(4S)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]pent-2-enoato com (2R)-2-[(terc-butóxi)carbonilamino]-N-metóxi-N-metilpropanamida (13,05 gramas, 56,18 mmol) para fornecer o composto do título (10,2 g, 79 %): ES-MS (m/z) 230 [M+H]⁺.

Cloridreto de metil (2E)(4i)4-aminopent-2-enoato

Uma solução de metil (2E)(4R)-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]pent-2-enoato (3,61 g, 15,75 mmol) em 4N cloreto de hidrogênio em dioxano foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Os voláteis foram evaporados para fornecer o composto do título (2,6 g, 98 %): ES-MS (m/z) 130,3 [M+1]⁺.

Metil (4R)-4-({5-amino-2-[(metiletil)amino]pirimidin-4-il} amino) pentanoato

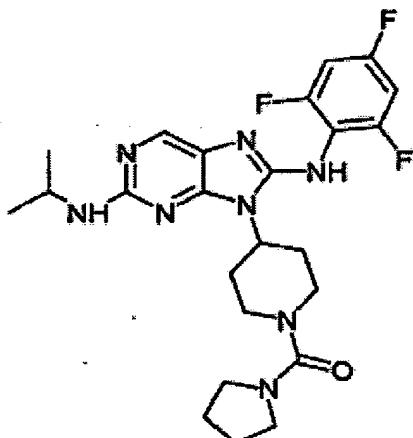
O composto do título foi preparado como metil (4S)-4-({5-amino-2-[(metiletil)amino]pirimidin-4-il}amino)pentanoato com metil cloridreto de (2E)(4R)-4-aminopent-2-enoato hidrochloride (1,7 g, 10,31 mmol) para fornecer o composto do título (2,17 g, 75 %): ES-MS (m/z) 282 [M+1]⁺.

(4R)-4-(2-[(Metiletilamino]-8-[(2,4,6-trifluorofenilamino]purin-9-il} pentanamida

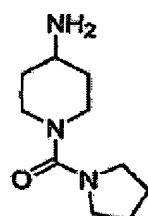
O composto do título foi preparado como (4S)-4-{2-

[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-il}pentanamida com metil (4R)-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-il}pentanoato (500 mg, 1,15 mmol) para fornecer o composto do título (273 mg, 57%): ES-MS (m/z) 422,3 [M+1]+.

5 Exemplo 5.22 Bloco de construção usado para a síntese de:



Síntese de 4-Aminopiperidil pirrolidinil cetona



(terc-Butóxi)-N-[1-(pirrolidinilcarbonil)(4-piperidil)]carboxamida

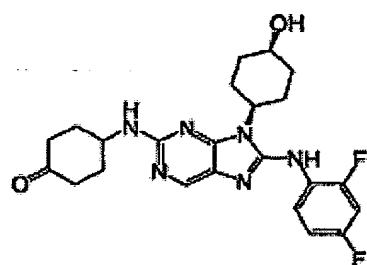
1-Pirrolidina carbonilcloreto (1,10 g, 9,99 mmol) foi dissolvida em 400 ml de diclorometano sob N₂. (Terc-butóxi)-N-(4-piperidil)carboxamida (2,0 g, 9,99 mmol) e trietil amina (1,40 ml, 9,99 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada por três dias. A reação foi extinta com solução de NaHCO₃ sat. e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas através de MgSO₄ e o solvente evaporado para fornecer o produto como um sólido branco. (2,63 g, 8,84 mmol, 89 %).

4-Aminopiperidil pirrolidinila cetona

(terc-Butóxi)-N-[1-(pirrolidinilcarbonil)(4-piperidil)]carboxamida (2,0 g, 6,73 mmol) foi dissolvida em 40 ml de diclorometano e

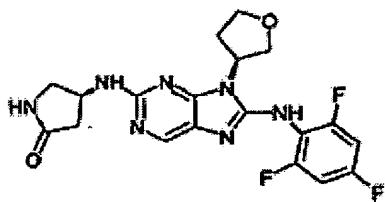
ácido trifluoroacético (15 ml, 201,94 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 4 horas. O solvente foi evaporado para fornecer o produto como um semi-sólido marrom claro, que foi usado diretamente para a etapa seguinte. (2,09 g, 6,73 mmol, 100 %).

5 Exemplo 5.23 Síntese de 4-[(R)-8-(2,4-difluoro-fenilamino)-9-(4-hidróxi-cicloexil)-7H-purin-2-ilamino]-cicloexanona

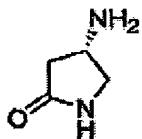


4-[(R)-8-(2,4-Difluoro-fenilamino)-2-(1,4-dioxa-espiro [4,5] dec-8-ilamino)-7H-purin-9-il]-cicloexanol (0,62 g, 1,7 mmol) foi dissolvido em 25 ml de cloreto de metileno sob uma atmosfera de N₂. Ácido trifluoroacético (5 ml) foi em seguida adicionado em gotas via funil de adição. Após agitar por 24 h a mistura de reação resultante foi concentrada sob pressão reduzida. Bicarbonato de sódio saturado foi adicionada ao resíduo resultante até pH 12. A camada aquosa básica foi em seguida extraída usando-se clorofórmio (2 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄. O produto bruto foi em seguida purificado em HPLC preparatória usando-se 5 -70% de CH₃CN/H₂O durante método de 39 minutos. As frações maiores do que 98% de pureza via HPLC analítica foram combinadas e concentradas. Ácido trifluoroacético em excesso foi removido por lavagem do produto com 1,75 M carbonato de potássio (3 x 100 ml). As camadas orgânicas foram em seguida concentradas à secura sob vácuo para fornecer a cetona (0,015g 0,033 mmol, 12 %) como um pó branco fino: LC-MS (m/z) 457,1 [M+1]⁺.

Exemplo 5.24 Bloco de construção usado para a síntese de:



Síntese de (S)-(-)-4-amino-2-pirrolidinona



(S)-(-)-4-azido-2-pirrolidinona

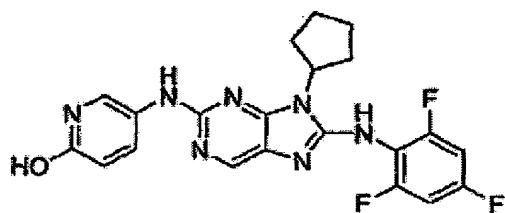
Em uma solução gelada de (R)-(+)4-hidróxi-2-pirrolidinona (25,0 g., 247 mmol) em diclorometano (300 ml) foi adicionada trietilamina (17,0 g, 168,7 mmol) e metano sulfônico cloreto (21 ml, 272 mmol) em gotas. A solução foi agitada em temperatura ambiente por uma hora. A reação foi monitorada via TLC (100% acetato de etila usando-se tingimento de permanganato). A solução foi em seguida condensada sob pressão reduzida para fornecer um sólido. O sólido foi diluído com DMF (300 ml) seguido pela adição de azida sódica (48,24 g., 742 mmol). A solução foi aquecida a 60°C por 3 horas. A reação foi monitorada via TLC (100% acetato de etila usando-se tingimento de permanganato). A solução foi em seguida condensada sob pressão reduzida e o óleo resultante purificado via cromatografia de gel de sílica (50-80% acetato/hexanos seguido por 12% metanol/diclorometano) para propiciar o composto do título (10,2 g., 32%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4,43 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,29 (dd, 1H).

(S)-(-)-4-amino-2-pirrolidinona:

Em uma solução de (S)-(-)-4-azido-2-pirrolidinona (10,2 g., 80,8 mmol) em THF (450 ml) foi adicionada resina de trifenilfosfina ligada (40,5 g., 3mmol comp/1,0 g resin). A solução foi aquecida a 60°C por duas horas. O desprendimento de gás nitrogênio da solução é um indicador do prosseguimento da reação. A reação é monitorada via TLC e tingimento de permanganato para conclusão. A solução foi filtrada através de uma frita de

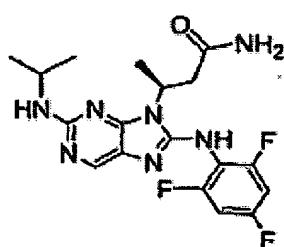
vidro e o produto ligado à resina é em seguida adicionado a outro vaso de reação e diluído com água (500 ml). A solução foi aquecida a 500°C por dezesseis horas. A solução filtrada através de uma frita de vidro e o filtrado aquoso foi condensado sob pressão reduzida e entalhado com tolueno (3X) para propiciar o composto do título em vácuo (5.62 g., 62%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Exemplo 5.25 Síntese de 5-[9-Ciclopentil-8-(2,4,6-trifluorofenilamino)-9H-purin-2-ilamino]piridino-2-ol



9-Ciclopentil-N2-(6-metoxipiridin-3-il)-N8-(2,4,6-trifluorofenil)-9H-purino-2,8-diamina (0,350 g., 0,769 mmol) foi dissolvida em 30% HBr/ácido acético em um tubo selado e aquecida a 80°C por 16 horas. Produto confirmado por LC-MS. A solução foi dividida entre 1,75 M carbonato de potássio e acetato de etila (3X). Os orgânicos foram combinadas, secados através de sulfato de magnésio, filtrados e o solvente removido sob pressão reduzida. O sólido resultante foi purificado via HPLC preparativa (5-55% acetonitrila/água, 20ml/min.) para propiciar o composto do título (0,212 g, 34%). ES-MS (m/z) 442 [M+ 1]⁺. Ponto de fusão 257-260°C.

Exemplo 5.26 Bloco de construção usado para a síntese de (S)-3-[8-(2,4-trifluoro-fenilamino)-2-isopropilamino-purin-9-il]-butiramida



Cloridreto de (S)-(-)-3-Aminobutiramida

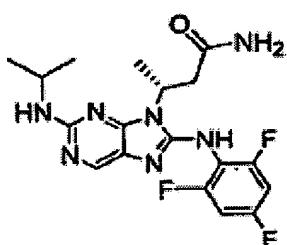
Em uma solução de ácido (3S)-3-[terc-butoxicarbonil]amino]butanóico (2 g, 9,8 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado HBTU (4,8 g, 12,7 mmol), cloreto de amônio (2,6 g, 49 mmol) em 5 temperatura ambiente. A mistura de reação foi esfriada a 0°C e diisopropiletil amina (10,0 g, 78 mmol). O banho de água gelada foi removido e a mistura marrom foi agitada sob nitrogênio por 12 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 ml). A fase orgânica 10 foi lavada com solução aquosa de carbonato de sódio (saturada). A fase orgânica foi secada com salmoura seguido por sulfato de sódio, que foi subsequentemente filtrada. A fase orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia de fase normal de gel de sílica (50% acetato de etila/hexano seguido por 10 % metanol/diclorometano) para propiciar frações parcialmente purificadas, que foram combinadas e usadas na reação seguinte. A amida 15 bruta foi dissolvida em 10 ml dioxano seco e esfriada a 0°C em um banho de gelo/água. 4N HCl em solução de dioxano (12,2 ml, Aldrich) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido in-vacuo para propiciar sólido oleoso, que não foi mais purificado porém foi suspenso em THF (5 ml). Diisopropiletil amina (2,53 g, 20 19,6 mmol) foi adicionada criar uma lama.

(S)-3-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-butiramida

2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,9 g, 9,8 mmol) foi adicionada em um frasco de fundo redondo de 100 ml secado em forno e THF (27 ml) foi adicionado para propiciar uma solução. A mistura foi esfriada a -78°C sob atmosfera de nitrogênio e a lama (Etapa A) foi adicionada em gotas. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 30 minutos e em seguida aquecida à temperatura ambiente durante 3 h. Água (10 ml) foi adicionada à mistura e solvente orgânico foi removido in vacuo. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml) e a fase orgânica resultante foi secada com

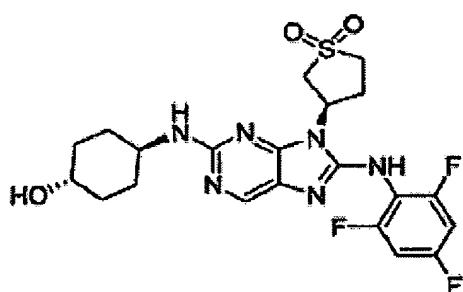
salmoura. A fase orgânica foi concentrada a um resíduo. Cromatografia de fase normal de gel de sílica (5-50% acetato de etila/hexano) do resíduo propiciou o composto do título (761 mg, 30% total): ES-MS (m/z) 260,0 [M+1]⁺. O intermediário foi empregado de acordo com o procedimento padrão para fornecer (S)-3-[8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-2-isopropilamino-purin-9-il]-butiramida.

Exemplo 5.27 Bloco de construção usado para a síntese de (R)-3-[8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-2-isopropilamino-purin-9-il]-butiramida



(R)-3-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-butiramida foi similarmente preparada (586 mg, 23% produção total): ES-MS (m/z) 260,0 [M+H]⁺. The intermediato foi empregado de acordo com o procedimento padrão para fornecer (R)-3-[8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-2-isopropilamino-purin-9-il]-butiramida.

Exemplo 5.28 Bloco de construção usado para a síntese de 4-[9-(R)-1,1-dioxo-tetraidro-1 λ ⁶-tiofen-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-cicloexanol



Preparação de cloridreto de (R)-tetraídro-3-tiofenoamina

Síntese do composto do título foi realizada de acordo com Dehmlow, E. V et al.. Synthesis 1992, 10, 947-9. Cloridreto de amina foi empregado da maneira usual para propiciar 4-[(R)-9-tetraidro-tiofen-3-y1-8-

(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino] cicloexanol .

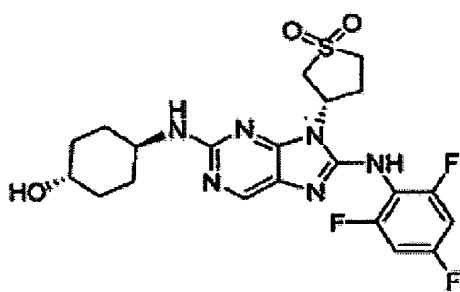
Síntese de 4-[9-(R)-1,1-dioxo-tetraídro-1 λ^6 -tiofen-3-il]-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-cicloexanol

4-[(R)-9-Tetraídro-tiofen-3-il-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-

5 9H-purin-2-ilamino]cicloexanol (100 mg, 0,21 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C com banho de gelo/água. Oxônio (338 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em água (1 ml) e a solução foi adicionada em gotas à primeira mistura a 0°C com vigorosa agitação. O banho foi em seguida removido e a mistura turva foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura foi adicionada a diclorometano (100 ml) e a fase orgânica foi lavada com carbonato de sódio (aquoso), salmoura e secada através de sulfato de sódio. Após filtração, o solvente foi removido e o resíduo foi submetido a cromatografia de gel de sílica (5-10% cloreto de metíleno/metanol) para propiciar sulfona (59 mg, 57%): ES-MS (m/z) 497,0

15 [M+1]+.

Exemplo 5.29 Bloco de construção usado para a síntese de 4-[9-(S)-1, 1-dioxo-tetraídro-1 λ^6 -tiofen-3-il]-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-cicloexanol



Preparação de cloridreto de (S)-tetraídro-3-tiofenamina

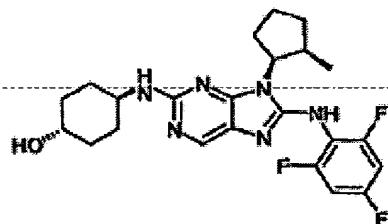
20 A síntese do composto do título foi realizada de acordo com Dehmlow, E. V.; Westerheide, R.; Synthesis 1992, 10, 947-9. Cloridreto de amina foi empregado da maneira usual para propiciar 4-[(S)-9-Tetraídro-tiofen-3-il-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino] cicloexanol.

Síntese de 4-[9-(S)-1,1-dioxo-tetraídro-1 λ^6 -tiofen-3-il]-8-(2,4,6-trifluoro-

fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-cicloexanol

Síntese de sulfona foi similarmente realizada para propiciar 4-[9-(S)-1,1-dioxo-tetraidro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-8-(2,4,6-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-cicloexanol (51 mg. 49%): ES-MS (m/z) 497,0 [M+1]⁺.

- 5 Exemplo 5.30 Bloco de construção usado para a síntese de:

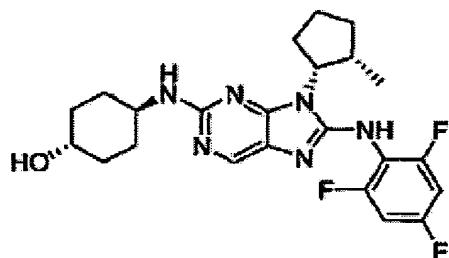


Síntese de 4-[9-((1S,2R)-2-metil-ciclopentil)-8-(2,4,6,-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-cicloexanol

Preparação de ciclopentanamina, 2-metil-, cloridreto, (1S,2R)-(9CI)

- 10 Síntese do composto do título foi realizada de acordo com Wiehl, W.; Frahm, A. W.; Chemische Berichte 1986 119(8), 2668-77. Cloridreto de amina foi empregado da maneira usual.

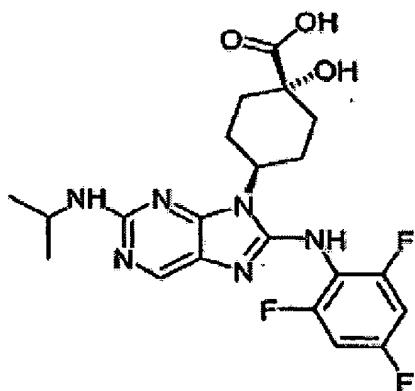
Exemplo 5.31 Bloco de construção usado para a síntese de 4-[9-(1 R,2S)-2-Metil-ciclopentil)-8-(2,4,6,-trifluoro-fenilamino)-9H-purin-2-ilamino]-cicloexanol



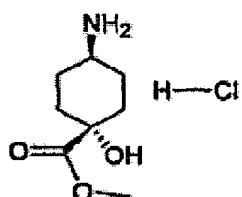
- 15 Preparação de ciclopentanamina, 2-metil-, cloridreto, (1R,2S)-(9CI)

Síntese do composto do título foi realizada de acordo com Wiehl, W.; Frahm, A. W.; Chemische Berichte 1986 119(8), 2668-77. Cloridreto de amina foi empregado da maneira usual.

Exemplo 5.32 Bloco de construção usado para a síntese de:



Síntese de cloridreto de metil 4-amino-1-hidroxicicloexanocarboxilato



((1S)-1-Feniletil)(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina

1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (10 g, 64,03 mmol) foi dissolvido em dicloroetano seco (300 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio.

5 (1S)-1-feniletilamina (8,96 ml, 70,43 mmol) foi adicionada pura em temperatura ambiente seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (20,36 g, 96,04 mmol) puro em pequenas porções. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de água destilada (200 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas através de sulfato de sódio. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Um óleo amarelo foi obtido de pureza satisfatória, b baseado em (11,2g, 67% produção). M+1: 262.

N-((1S)-1-feniletil)-N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

15 ((1S)-1-feniletil)(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina (11,2g, 42,85 mmol) foi dissolvida em diclorometano (135 ml) em temperatura ambiente. A solução foi tratada com piridina (3,81 ml, 47,14 mmol) e anidrido trifluoroacético (7,15 ml, 51,42 mmol). A reação foi agitada durante o fim de semana em temperatura ambiente. O término da reação foi verificado

por LC-MS. A reação foi lavada com saturada cloreto de amônio. Após secar através de sulfato de sódio, os extratos orgânicos foram concentradas em um óleo amarelo. O produto bruto foi usado sem mais purificação.

N-((1S)1-feniletil)-2,2,2-trifluoro-N-(4-oxocicloexil)acetamida

5 N-((1S)-1-Feniletil)-N-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (15,31 g, 42,84 mmol) foi dissolvida em tetraidrofurano (30 ml). A solução foi tratada com 30 ml de HCl aquoso 3,0 N. A reação foi aquecida a 50-60°C durante 48h. A reação foi esfriada à temperatura ambiente. THF foi removido sob pressão reduzida. O O produto bruto foi extraído com diclorometano e foi purificado por coluna de gel de sílica (eluente 15-20% acetato de etila em hexanos). O produto foi isolado como um óleo amarelo (5.49 g, 41% produção) M+1: 314.

N-[(1S)-1-Feniletil)-N-[4-(1,1-dimetil-1-silaetóxi)-4-cianocicloexil]-2,2,2-trifluoroacetamida

15 N-((1S)-1-Feniletil)-2,2,2-trifluoro-N-(4-oxocicloexil)acetamida (3,8g, 12,13 mmol) foi dissolvido em 30 ml de diclorometano. ZnI₂ (0,774g, 2,42 mmol) foi adicionado à solução como um sólido em temperatura ambiente seguido por cloreto de trimetilsilila (3,25 ml, 24,25 mmol). A mistura de reação foi aquecida à temperatura de refluxo. A conversão foi monitorada por LC-MS. Após 4h, o aquecimento foi parado e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 50 ml de dietil éter seco foram adicionados. A suspensão turva resultante foi evaporada à secura. O óleo laranja resultante foi ressuspenso em 100 ml de dietil éter. Uma pequena quantidade do sólido branco foi removida por filtração e foi lavada com um pequeno volume de dietil éter. Os filtrados combinados foram evaporados à secura e o resíduo foi mantido sob elevado vácuo durante a noite. O produto foi usado sem mais purificação (5,64g). M+1: 413.

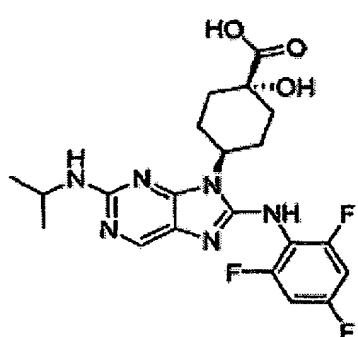
4-[N-((1S)-1-feniletil)-2,2,2-trifluoroacetilamino]-1-hidroxicicloexano carboxamida

N-((1S)-1-Feniletil)-N-[4-(1,1-dimetil-siletóxi)-4-cianocicloexil]-2,2,2-trifluoroacetamida (5,64 g, 13,67 mmol) foi suspensa em 15 ml de ácido clorídrico concentrado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 dias, resultando na formação de uma suspensão laranja escuro. O sólido foi coletado por filtração, dissolvido em 10 ml de metanol sob temperatura suave e lentamente precipitado com água. (sólido levemente colorido separando-se da solução laranja). O licor-mãe foi coletado, concentrado e as condições de precipitação foram reproduzidas. Esta etapa de isolamento produziu 2,6 g de sólido amarelo claro (53 %) limpo por ^1H e ^{19}F NMR. M+1 : 359.

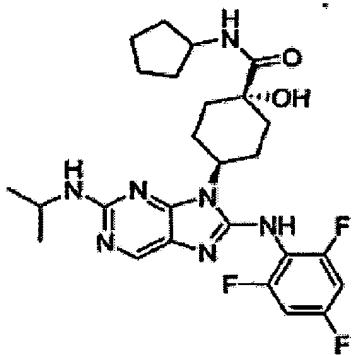
Cloridreto de Metil-cis-4-amino-1-hidroxicicloexanocarboxilato

4-[N-((1S)-1-Feniletil)-2,2,2-trifluoroacetilamino]-1-hidroxicicloexanocarboxamida (2,6 g, 7,25 mmol) foi suspensa em 30 ml de ácido clorídrico concentrado e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 6h (solução amarelo claro). O término da reação foi avaliado por LC-MS. A mistura de reação foi esfriada à temperatura ambiente e 40 ml de metanol foram adicionados. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 36 h. Metanol foi removido sob pressão reduzida. Produtos secundários orgânicos foram removidos por extração em dietil éter. A solução aquosa foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi secado durante a noite. Cloridreto de Metil-cis-4-amino-1-hidroxicicloexanocarboxilato foi isolado como um sólido e foi usado sem mais purificação, (produção quantitativa).

Exemplo 5.33 Síntese de ácido 1-hidróxi-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-il} cicloexanocarboxílico



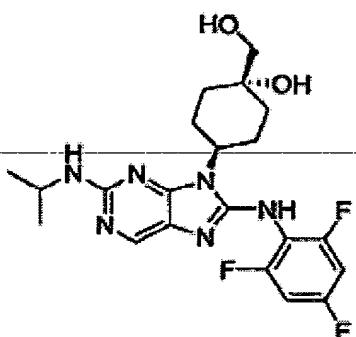
- Metil 1-hidróxi-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-il}cicloexanocarboxilato (1,858 g, 3,858 mmol) foi dissolvido em 27 ml de 4,0 N solução de ácido clorídrico aquosa. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 24 h. A mistura foi em seguida concentrada sob pressão reduzida a um óleo e purificada por HPLC preparativa (20-80 % acetonitrila-água, 0,1 % TFA). O produto foi isolado como um sólido branco por filtração após evaporar acetonitrila das frações combinadas e neutralizar com hidróxido de amônio concentrado. (1,325 g, 73 % produção).
- 10 Exemplo 5.34 Bloco de construção usado para a síntese de N-ciclopentil(1-hidróxi-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-il}cicloexil)carboxamida



- Ácido 1-Hidróxi-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-il}cicloexancarboxílico (0,200 g, 0,4 mmol) foi dissolvido em 4 ml de THF seco. Ciclopentil amina (0,079 ml, 0,8 mmol) foi adicionada pura seguido por di-isopropil amina (0,105 ml, 0,6 mmol). Benzotriazol-1-iloxytris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP) foi adicionado por último, como um sólido em uma porção em temperatura ambiente (0,177 g, 0,4 mmol). A reação estava completa dentro de 10 min, como confirmado por LC-MS. DMF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado em bicarbonato de sódio aquoso saturado. O sólido bege resultante foi coletado por filtração e lavado com água. O produto bruto foi recristalizado de metanol-água quente. Os cristais foram secados em forno de

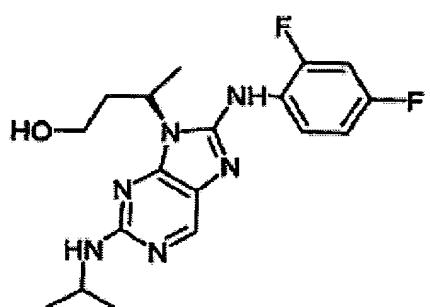
vácuo. (141 mg, 66 % produção) M+1: 532.

Exemplo 5.35 Bloco de construção usado para a síntese de 1-(hidroximetil)-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]purin-9-ila}cicloexan-1-ol

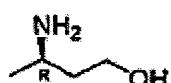


5 Metil 1-hidróxi-4-{2-[(metiletil)amino]-8-[(2,4,6-
trifluorofenil)amino]purin-9-il}cicloexanocarboxilato (0,300 g, 0,6 mmol) foi
dissolvido em 3 ml de metanol seco. A solução foi esfriada a 0°C antes da
adição do boroidreto de sódio sólido (0,300 g, 7,92 mmol). Após 1 h em
temperatura ambiente, a reação foi aquecida à rt e agitada durante a noite. A
10 reação foi extinta com 5 ml de uma solução saturada de cloreto de amônio. O
produto bruto foi extraído com diclorometano (quatro vezes). O produto foi
purificado por cromatografia de coluna (75 % acetato de etila em hexanos)
seguido por HPLC semi-preparativa. As fracções foram neutralizadas usando-
se uma coluna de troca de resina. (0,101 g, 37 % produção). M+1: 451.

15 Exemplo 5.36 Bloco de construção usado para a síntese de:



Síntese de (3R)-3-aminobutanol



terc-butil(3R)-3-{benzil[(1R)-1-feniletil]amino}butanoato

n-BuLi (29,5 ml, 47,3 mmol) foi adicionado via cânula a uma solução de (R)-(N-benzil)[N-(1-fenil)etil]amina (10,0 g, 47,3 mmol) em THF (75 ml) a 0°C sob N₂. A reação foi agitada por 20 minutos, e 5 subsequentemente esfriada a -78°C. terc-Butil crotonato (3,5 g, 24,6 mmol) dissolvido em THF (30 ml) foi adicionado à mistura de reação esfriada durante 20 minutos. Após 75 minutos, a reação foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado e salmoura foi em seguida adicionada. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi ainda extraída com Et₂O. Os orgânicos foram combinados, secados com MgSO₄, filtrados e concentrados a um óleo bruto amarelo. O produto bruto foi dissolvido em hexanos (100 ml) e lavado com solução aquosa de 10 % de ácido cítrico (3 x 25 ml). Os orgânicos foram reunidos, secados com MgSO₄, filtrados e condensados para produzir 6,2 g (17,55 mmol, 37 %) do composto do título.

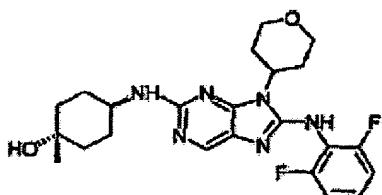
15 (3R)-3-{benzil[(1R)-1-feniletil]amino}butanol

terc-Butil (3R)-3-{[benzil[(1R)-1-feniletil]amino} butanoato (6,2 g, 17,6 mmol) foi dissolvido em THF (100 ml). O frasco de 1 l foi purgado com N₂ e esfriado a 0°C. Hidreto de lítio alumínio (2,7 g, 69,8 mmol) foi lentamente adicionado durante 5 minutos. A reação foi permitida agitar a 20 0°C por 1 hora, e em seguida aquecida a 60°C por 1 hora. A reação foi esfriada à temperatura ambiente e diluída com Et₂O (500 ml). Esta solução foi extinta com uma mistura de celite:Na₂SO₄ 10 H₂O (1:1) adicionada durante 15 minutos. A solução foi em seguida filtrada e o licor mãe condensado para produzir 3,9g (13,8 mmol, 78 %) do composto do título.

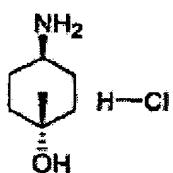
25 (3R)-3-Aminobutanol

(3R)-3-{benzil[(1R)-1-feniletil]amino}butanol (3,9 g, 13,8 mmol), foi dissolvido em metanol (60 ml). Catalisador de Pearlman foi adicionado à reação e subsequentemente pressurizado a 2,11 kg/cm² com H₂ em um agitador Parr. Após 24 horas, a reação foi filtrada através de celite e

lavada adicionalmente com metanol (150 ml). Esta mistura foi condensada para produzir 1,2 g (13,4 mmol) do produto do título. Exemplo 5.37 Bloco de construção usado para a síntese de:



Síntese de trans-4-amino-1-metilcicloexanol



5 trans-4-Dibenzilaminocicloexanol

Em uma solução de trans-4-aminocicloexanol (7,90 g., 68,5 mmol) em acetonitrila (150 ml) foi adicionado carbonato de césio (51,4 g., 157,5 mmol) e brometo de benzila (18,2 g., 143,8 mmol). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A solução estava completa por

10 LC-MS e a mistura filtrada através de uma frita, lavada com acetonitrila adicional, e condensada sob pressão reduzida. O sólido foi dividido entre água e diclorometano (500 ml) e secado através de sulfato de sódio, filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida para propiciar o composto do título (17,14 g, 85 %). ES-MS (m/z) 296,5 [M+1]⁺.

15 trans-4-dibenzilaminocicloexanona

Cloreto de oxalila (12,89 g, 101,1 mmol) em diclorometano (200 ml) foi esfriado a -78°C. DMSO (14,5ml) em diclorometano (25 ml) foi adicionado por funil de adição lentamente durante 10 minutos até parar o borbulhamento. trans-4-Dibenzilaminocicloexanol (17,14 g, 58,10 mmol) em 20 diclorometano (150 ml) foi então gotejado lentamente. Após 30 minutos, trietilamina (56 ml) foi em seguida adicionada em gotas e em seguida a solução agitada a temperatura ambiente. A reação foi monitorada via TLC

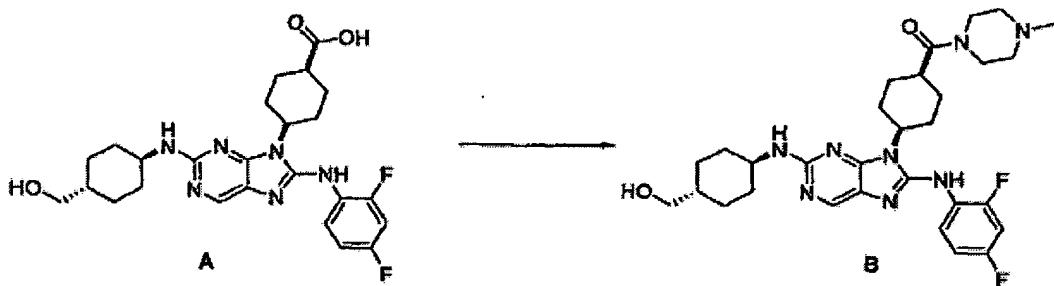
para assegurar consumo do material de partida. A solução foi em seguida condensada sob pressão reduzida e dividida entre água e acetato de etila. Os orgânicos foram secados através de sulfato de magnésio, filtrados e o solvente removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado via cromatografia de gel de sílica (30 % acetato de etila/hexanos) para propiciar o composto do título (13,71 g, 81 %). ES-MS (m/z) 294 [M+1]+.

trans-4-Dibenzilamino-1-metilcicloexanol:

Em uma solução de trans-4-dibenzilaminociclexanona (1,40 g, 4,77 mmol) em THF at 0°C (40 ml) foi adicionada uma solução de 3,0 M brometo de metilmagnésio em THF (6,36 ml, 19,1 mmol) em gotas. A solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente e permitida agitar por 16 horas. A solução foi extinta com solução de cloreto de amônio saturada e dividida entre água e acetato de etila (três vezes). Os orgânicos foram combinados, secados através de sulfato de magnésio, filtrados e solvente removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado via cromatografia de gel de sílica (15 % de acetato de etila/hexanos) para propiciar o composto do título (2,21 g, 17 %). ES-MS (m/z) 310,6 [M+ 1]+.

trans-4-Amino-1-metilcicloexanol:

Em uma solução de trans-4-dibenzilamino-1-metilcicloexanol (2,21 g, 7,15 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado hidróxido de paládio (0,663 g, 30 % em peso). A solução foi inundada com gás hidrogênio fresco e permitida agitar em temperatura ambiente por 16 horas. O consumo do material de partida foi confirmado via LC-MS. A solução foi filtrada através de celite e lavada com acetato de etila adicional. O filtrado foi condensado sob pressão reduzida para propiciar o composto do título (quantitativo). ES-MS (m/z) 130,4 [M+1]+.

Exemplo 5.38 Acoplamento de Amida

As reações de acoplamento como expostas acima podem ser realizadas pelos Métodos A-C descritos abaixo.

Método A: HATU

5 0,164 g (0,30 mmol) de A foram dissolvidos em 5 ml de DMF e 0,140 g (1,2 eq.) de HATU foram adicionados em um lote. A reação foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 0,5 h sob atmosfera de nitrogênio, 0,040 g (1,2 eq.) de N-metilpiperazina foram adicionados e a agitação continuou durante a noite. A mistura de reação foi purificada usando-se cromatografia preparativa empregando-se um gradiente de 15 – 40% de acetonitrila/água (0,1% TFA). Após analisar as frações por HPLC, as frações puras foram combinadas e concentradas no sal TFA. TFA foi trocado usando-se 1N HCl e o TFA foi extraído (10 x 10 ml) usando-se éter. Na neutralização da camada aquosa, a base livre quebrou-se e foi coletada e secada para fornecer 0,020 g de B em 10% de produção.

10 15

Método B: HATU/HBTU

A solução de A (1 mmol) em 10 ml DMF (0,1 M) foi tratada com 1,2 eq. de HATU ou HBTU (1,2 mmol) e agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente por cerca de 0,5 h e 1,2 eq de N-metilpiperazina (1,2 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após concentrar a mistura de reação, ela foi purificada usando-se cromatografia preparativa. As frações limpas foram combinadas e concentradas no sal TFA. TFA foi trocado usando-se 1N HCl e o TFA foi extraído com éter. Finalmente, o sal HCl foi

20

obtido em uma concentração da camada aquosa.

Método C: HOBT/EDCI

A solução de A (1 mmol) em 10 ml DMF (0,1 M) foi tratada com 2,0 eq. de HOBT (2,0 mmol), 2,4 eq de EDCI (2,4 mmol), 2,4 eq de N-metilpiperezina (2,4 mmol) e agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante a noite. Após concentrar a mistura de reação, ela foi purificada usando-se cromatografia preparativa. As frações limpas foram combinadas e concentradas no sal TFA. TFA foi trocado usando-se 1N HCl e o TFA foi extraído com éter. Finalmente, o sal HCl foi obtido na concentração da camada aquosa.

Certos intermediários e reagentes úteis na preparação dos compostos de aminopurina podem ser preparados como descrito no Exemplos 5.15 a 5.29, abaixo.

Exemplo 5.39 Alininas pobres em Elétrons

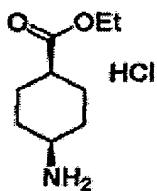


O composto de cloropirimidina é dissolvido em ácido acético e a correspondente anilina é adicionada. A reação é agitada durante a noite em temperatura ambiente. Água é adicionada a uma mistura de reação até um precipitado formar-se. O precipitado é filtrado e secado sob elevado vácuo.

Exemplo 5.40 Acilação/Mesilação/Cloroformilação de Aminas

Uma amina é suspensa em cloreto de metíleno e trietilamina é adicionada. A mistura é agitada em temperatura ambiente até uma solução transparente ser obtida. Os correspondentes cloreto de acila, cloreto de metanossulfonila ou cloroformiato de etila são adicionados e a mistura de reação é agitada por cerca de 2 h. Tipicamente, compostos mono e diacilados são obtidos. O desejado produto monoacilado é obtido em uma forma pura após purificação, usando-se HPLC semi-preparativa.

Exemplo 5.41 Cloridreto de cis-etil-4-aminocicloexanocarboxilato



19,3 ml de ácido clorídrico concentrado (2,8 eq) foram adicionados a uma solução de ácido cis-4-aminocicloexano carboxílico (10 g, 69,83 mmol) em etil álcool anidro (250 ml). A mistura foi agitada durante a noite a cerca de 60°C e em seguida esfriada à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado in vacuo. Material bruto foi em seguida redissolvido em acetonitrila, sonicado e concentrado em um sólido in vacuo. Esta lavagem de acetonitrila foi repetida três vezes para obterem-se 11,5 g de sólido branco (produção 96%). Cloridreto de trans-etil 4-aminocicloexanocarboxilato pode ser preparado em seguida ao mesmo procedimento usando-se ácido trans-4-aminocicloexano carboxílico.

Exemplo 5.42 Hidrólise de Éster (condições básicas)

O apropriado éster é adicionado a uma solução de 10 equivalentes de LiOH em 1 : 1 THF/H₂O. Gradualmente, a mistura de reação é aquecida a cerca de 60°C e agitada durante a noite. Após cerca de 12 h, a presença do composto desejado é verificada via LC/MS. A mistura de reação é concentrada e 1N HCl é adicionado em gotas. As camadas aquosas são extraídas com 2-butanona (3 x 100 ml) e secadas com MgSO₄. Após filtragem do MgSO₄, o composto é concentrado sob pressão reduzida e purificado empregando-se cromatografia de coluna ou HPLC de fase inversa.

Exemplo 5.43 Hidrólise de Éster (condições ácidas)

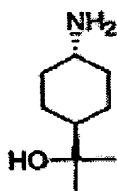
Etil éster do ácido carboxílico é dissolvido em ácido clorídrico 2N. A solução resultante é aquecida a 75°C e agitada por cerca de três horas. Após esfriar à temperatura ambiente, hidróxido de amônio aquoso em excesso é adicionado e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. Trituração do resíduo com etanol, seguido por filtragem, fornece o correspondente ácido carboxílico.

Exemplo 5.44 Formação de Carboxamida

Cloreto de oxalila é adicionado, sob uma atmosfera de N₂ (g), em gotas a uma solução de ácido carboxílico apropriado em DCM. DMF é em seguida adicionado à solução borbulhamento é observado. Após cerca de 6h, 5 a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e DCM e NH₄OH (conc) são adicionados. A mistura de reação é agitada por cerca de mais 4 h antes de ser concentrada e purificada via HPLC preparativo de fase inversa (20-80% acetonitrila/água (0,1% TFA)).

Exemplo 5.45 Trans-(4-=aminocicloexil)metan-1-ol

10 Cloridreto de ácido trans-4-aminocicloexano carboxílico (2,00 g, 14,3 mmol) foi adicionado em pequenas porções a uma solução agitada, quente (70 – 85°C) de Red-A1 (27,0 g) por 2 h (um semi-sólido formou-se) e o aquecimento foi continuado durante a noite. Após 24 h, a mistura de reação foi esfriada à temperatura ambiente e tratada com uma solução de NaOH (3,8 15 g) em H₂O (34 ml). Em seguida à adição, a reação foi gradualmente aquecida a 80°C e esfriada. A camada de tolueno foi separada e a camada aquosa foi extraída com CHCl₃ (3 x 100 ml). As camadas orgânicas foram secadas com MgSO₄ e então concentradas sob pressão reduzida para fornecer o desejado 20 composto (1,81 g, 14,0 mmol) como um sólido branco puro em 50% de produção. ES-MS: 130 (M+1).

Exemplo 5.46 trans-2-(4-aminocicloexil)propan-2-oltrans-fenilmetil 4-[N,N-dibenzilamino] cicloexanocarboxilato

Em uma mistura aquecida a 80°C de ácido trans-4-

aminocicloexanocarboxílico (8 g, 55,97 mmol) e K₂CO₃ (23,4 G) em 112 ml de CH₃CN foi adicionada em gotas uma solução de BnBr (23,3 ml, 195,5 mmol) em 70 ml de CH₃CN por funil de adição. A reação agitou-se durante a noite a 80°C. A reação foi esfriada à temperatura ambiente e filtrada. O precipitado não se formou em filtrado como aconteceu com o cis-isômero, de modo que o filtrado foi concentrado em um óleo e levado para a próxima etapa (23,01 g, produção 99%).

trans-2-{4-[N,N-dibenzilamino]cicloexil}propan-2-ol

4-[bisbenzilamino]cicloexanocarboxilato de fenilmetila (6 g, 14,50 mmol) foi combinado com 460 ml de THF, inundado com N₂ e esfriado a 0°C. Brometo de metilmagnésio (48 ml, 145,08 mmol) foi adicionado à reação e deixado agitar durante a noite. A reação foi extinta com 600 ml de NH₄Cl saturado. As camadas foram separadas e os orgânicos foram lavados com NaHCO₃ saturado e salmoura (100 ml). Os orgânicos foram secados com Na₂SO₄ e concentrados in vacuo. A mistura foi secada durante a noite em elevado vácuo para propiciar 3,89 g de produto sólido (produção 80%).

trans-2-(4-aminocicloexil)propan-2-ol

3,85 g de trans-2-{4-[N,N-dibenzilamino]cicloexil} propan-2-ol (11,40 mmol) foram combinados com 3,3 g de 20 % em peso de hidróxido de paládio e dissolvidos com 100 ml de etil álcool anidro. A mistura foi inundada com H₂ (4X) antes de um balão de H₂ ter sido inserido dentro da reação e permitida agitar durante a noite. N₂ foi borbulhado através por cerca de 209 minutos e o catalisador foi filtrado. A reação foi lavada com metanol. O filtrado foi concentrado in vacuo e redissolvido em acetonitrila e sonicado, que produziu um sólido branco. A mistura foi filtrada e 0,67 g de produto branco foram obtidos (produção 37%).

Exemplo 5.47 trans-4-(N,N-dibenzilamino)cicloexanol

Em um frasco de fundo redondo de 1 l, equipado com agitação magnética, entrada de nitrogênio e funil de gotejamento foi carregado

cloridreto de trans-4-aminocicloexanol (50,0 g, 0,33 mol), carbonto de sódio (139,9 g, 1,32 mol) e DMF anidro (400 ml). A agitação foi iniciada e brometo de benzila (82,3 ml, 0,69 mol) foi adicionado via funil de gotejamento durante um período de cerca de 15 minutos. Uma ligeira exoterma foi observada em 5 seguida à adição de brometo de benzila. A reação foi permitida agitar em temperatura ambiente por cerca de 18 h, em seguida uma amostra foi retirada para análise LCMS. LCMS indicou conversão completa do material de partida nesta ocasião.

A mistura de reação foi filtrada através de uma frita média sob 10 vácuo para remover sais e o filtrado foi diluído com água (400 ml) e MTBE (400 ml). A mistura foi agitada em um funil separatório, em seguida a camada aquosa inferior foi retirada por drenagem. A camada orgânica foi decantada, em seguida a camada aquosa foi extraída com MTBE (200 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e extraídas duas vezes com água (300 ml), em 15 seguida extraídas com salmoura saturada (100 ml). A camada orgânica foi secada (sulfato de sódio), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir um sólido branco. O sólido foi ainda secado a 50°C sob vácuo. Ao sólido seco foi adicionado cicloexano (400 ml) e a mistura foi agitada em um banho de água a 80°C até a maior parte dos sólidos estivessem em solução. A 20 solução foi rapidamente filtrada usando-se celite e um funil fritado sob vácuo. A lama resultante foi aquecida à ebulação para redissolver sólidos e agitada enquanto esfriando lentamente. Os finos cristais brancos foram filtrados em uma frita, em seguida lavados com duas porções de cicloexano (50 ml). Os cristais foram então secados por cerca de 18 h a 60°C sob vácuo para produzir 25 58,4 g (60 %) de material puro. LRMS (ES) m/e 296,2 [MH]⁺; HPLC (5→70% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 20 minutos) RT = 9,55 min.

Exemplo 5.48 trans-N,N-dibenzil-4-(2-(piperidin-1-il)etóxi) cicloexanamina

Em um frasco de fundo redondo de 250 ml inundado com nitrogênio foram carregados 35% de suspensão de hidreto de potássio em óleo

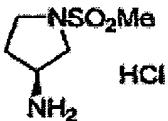
(16,27 g, 142 mmol) e hexanos (60 ml). A mistura foi agitada brevemente, em seguida permitida assentar-se. O sobrenadante foi retirado via seringa, em seguida trans-4-(dibenzilamino)cicloexanol (10,0 g, 33,9 mmol), cloridreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (18,72 g, 101, 7 mmol) e dioxana (120 ml) foram adicionados e a mistura agitada em temperatura ambiente. A mistura de reação tende a espessar. Uma vez o desprendimento de hidrogênio tinhia cessado, a mistura foi trazida para 90–100°C por cerca de 2 h, em seguida esfriada à temperatura ambiente. Metanol (20 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada até o desprendimento de hidrogênio cessasse. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre 5% de solução de carbonato de sódio (100 ml) e diclorometano (200 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com diclorometano (100 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e secados (sulfato de sódio), filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (gel de sílica, 330 g, usando-se um gradiente de solução de amônia conc. clorofórmio-etanol de (98:2:0) a (92:8:2)) para fornecer 4,7 g de um óleo (61%). LRMS (ES) m/e 407,3 [MH]⁺; HPLC (5→70% acetonitrila/água (0,1% TFA) durante 20 minutos) RT = 9,23 min.

Exemplo 5.49 trans-4-(2-(Piperidin-1-il)etóxi)cicloexanamina

Trans-N,N-dibenzil-4-(2-(piperidin-1-il)etóxi) cicloexanamina (4,7 g, 11,6 mmol), 20% Pd(OH)₂/C (0,94 g) e metanol (40 ml) foram carregados dentro de um frasco selado-septo. A mistura de reação foi colocada sob pressão de balão de hidrogênio por 18 h em temperatura ambiente, em cujo tempo (LCMS indicou completa desbenzilação para formar a amina livre. O catalisador foi filtrado e o filtrado evaporado sob pressão reduzida para fornecer 2,42 g de um material cristalino (93%). Em alguns casos, uma parte adicional de catalisador (ca. de 50% da carga inicial) foi necessária a fim de obter-se reação completa. LRMS (ES) m/e 227,2 [MH]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3,51 (t, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42

(t, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,33 (m, 2H), 1,12 (m, 4H).

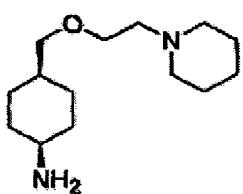
Exemplo 5.50 Cloridreto de 1-metilsulfonilpirrolidin-3S-amina



(3S)-3-(tert-Butylcarbonilamino)pirrolidina (10,0 mmol, 1 eq.)

5 e N,N-diisopropiletilamina (25,0 mmol, 2,5 eq.) foram dissolvidos em 20 ml DCM. Metanosulfonilchloreto (10,0 mmol, 1 eq.) foram adicionados em gotas e a mistura de reação foi agitada durante a noite em rt. Após adicionar água as fases foram separadas e a fase orgânica foi secada através de MgSO₄ e evaporada para fornecer o produto desejado. Este composto foi dissolvido em 10 12 ml dioxano e 23 ml 4N HCl em dioxano foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante a noite. Evaporação do solvente e coevaporação adicional com tolueno forneceram o produto desejado. Esta reação pode também ser realizada com o enantiômero-R.

Exemplo 5.51 cis-4-[(2-piperidiletóxi)metil]cicloexilamina



15 Benzil cis-4-[N,N-dibenzilamino]cicloexano carboxilato

Ácido cis-4-aminocicloexanocarboxílico (10,0 g, 67,48 mmol) foi dissolvido em 140 ml de acetonitrila seca. Carbonato de potássio sólido (28,0 g, 202,6 mmol) foi adicionado. A suspensão foi aquecida a cerca de 80°C. A esta solução foram adicionados brometo de benzila (28,09 ml, 236,2 mmol) em 70 ml de acetonitrila, em gotas via funil de adição. A mistura de reação foi agitada a cerca de 80°C sob nitrogênio por cerca de 2 horas em seguida cerca de 40°C durante a noite. A reação foi esfriada à temperatura ambiente e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão

reduzida. O composto foi purificado usando-se cromatografia de coluna sobre gel de sílica (100% hexanos para remover brometo de benzila em excesso, em seguida 10% acetato de etila em hexanos). O produto foi isolado como um sólido branco (14,35 g, 51% produção): ES-MS (m/z) 414.

5 cis{4-[N,N-Dibenzilamino]cicloexil}metan-1-ol

A solução de benzil cis-4-[N,N-dibenzilamino]cicloexano carboxilato (14,35 g, 34,70 mmol) em THF seco (180 ml) foi preparada e em seguida esfriada até -78°C. A solução de hidreto de lítio alumínio (104,0 ml, 1,0 M solução em dietil éter) foi adicionada em gotas. No final da adição, a temperatura de reação foi elevada a cerca de -50°C (acetonitrila/gelo seco) e a temperatura foi mantida por cera de 3 h. O término da reação foi monitorado por LC-MS. A reação foi extinta por adição em gotas de sulfato de sódio aquoso saturado. Bicarbonato de sódio aquoso saturado (10 ml) e dietil éter (50 ml) foram em seguida adicionados. Um branco sólido formou-se e foi removido por filtragem e lavado com THF. A fase orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por lenta precipitação. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de éter dietílico e a solução foi revestida com 50 ml de hexanos. Foram obtidos grandes cristais transparente após difusão durante a noite (7,279 g, produção 67%) ES-MS (m/z) 310.

20 cis-N,N-Dibenzy1-N-{4-[(2-piperidiletóxi) metilicicloexil] amina

cis-{4-[N,N-Dibenzilamino]cicloexila}metan-1-ol (2,851g, 9,21 mmol) e cloridreto de (2-cloroetil)piperidina foram suspensos em 50 ml de dioxano. Hidreto de potássio (3,16g, 35 % em peso em óleo mineral) foi adicionado em gotas em suspensão em 20 ml de dioxano. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 1 hora. A mistura de reação foi em seguida aquecida a cerca de 70°C e um equivalente de hidreto de potássio (1,05 g, 35 % em peso em óleo mineral) foi adicionado em gotas. A temperatura foi mantida por cerca de 2 horas, após o que a conversão foi completada. A reação foi esfriada à temperatura ambiente e extinta com

metanol. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Acetonitrila foi adicionada (200 ml) e o sólido marrom cinza foi removido por filtração. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se 3% (etanol/hidróxido de amônio = 8:1) em diclorometano. O 5 produto foi isolado como um óleo laranja, que se solidificou sob vácuo. (2,84g, 72% produção) : ES-MS (m/z) 421;

cis-4-[(2-Piperidiletóxi)metil]cicloexilamina

cis-N,N-dibenzil-N-{4-[(2-piperidiletóxi)metil]cicloexi}

amina (2,84g, 6,65 mmol) foi dissolvido em 20 ml de etanol. Hidróxido de paládio (20% em peso) foi adicionado (50 mg) e a reação foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtração e lavado com pequenas porções de etanol. O filtrado foi concentrado e usado sem mais purificação (produção quantitativa) : ES-MS (m/z) 241.

Exemplo 5.52 cis-4-(metoximetil)cicloexil amina



15 Ácido cis-4-[(terc-butóxi)carbonilamino]cicloexano carboxílico

Ácido cis-4-aminocicloexil carboxílico (2,0 g, 13,96 mmol) foi dissolvido em 40 ml de 1,4-dioxano. Dois equivalentes de di-terc-butil-dicarbonato (6,094 g, 27,92 mmol) foram adicionados, seguidos por 3 equivalentes de bicarbonato de sódio (4,06 g, 41,88 mmol) dissolvidos em 40 ml de água. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 12 horas. O término da reação foi monitorado por LC-MS. KHSO₄ aquoso saturado foi adicionado em gotas, até que o desprendimento de gás cessasse. O solvente foi em seguida removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi extraído em acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com KHSO₄ saturado aquoso e secados através de

Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida, produzindo 2,6 g de produto. Com base em ^1H NMR, o produto era puro e usado nas etapas subsequentes sem mais purificação ES-MS (m/z) 244.

cis-(terc-butóxi)-N-[4-hidroximetil)cicloexil]carboxamida

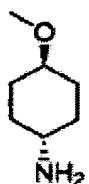
5 Ácido cis-4-[(terc-Butóxi)carbonilamino]cicloexano carboxílico (2,6 g, 10,68 mmol) foi dissolvido em THF (20 ml) e esfriado a –10°C (MeOH-gelo). N-Metil morfolina foi adicionada seguido por isobutil cloroformiato (1,175 ml, 10,68 mmol). Após 10 min, NaBEU foi adicionado como um sólido em uma porção (1,213 g, 32,06 mmol). A mistura de reação 10 foi aquecida to 0°C e metanol foi adicionado em gotas (13,35 ml). Após cerca de 30 min, a reação foi extinta com 5% KHSO_4 aquoso. A reação monitorada por LC-MS estava completa. O produto bruto foi extraído com acetato de etila e os extratos combinados secados através de Na_2SO_4 . Um óleo incolor foi obtido e solidificou-se lentamente em temperatura ambiente. O produto e 15 pureza foram avaliados pro LC-MS e ^1H NMR. Não foi necessária mais purificação. (produção quantitativa) ES-MS (m/z) 230.

cis-4-(metoximetil)cicloexil amina

Hidreto de sódio (72 mg, 1,78 mmol, 60 % em peso suspensos em óleo mineral) foi lavado três vezes com porções de 10 ml de hexanos, e 20 suspenso em THF seco (12 ml). A suspensão foi esfriada a 0°C. A esta suspensão, cis-(terc-butóxi)-N-[4-(hidroximetil) cicloexil]carboxamida (0,273 g, 1,20 mmol) e 15-coroa-5 (0,250 ml, 1,25 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi em seguida agitada a 0°C por cerca de 30 min. Iodeto de metila foi em seguida adicionado em gotas (75 μL , 1,20 mmol). Uma vez que 25 a reação não estava completa após agitar durante a noite em temperatura ambiente, ela foi esfriada a 0°C e reagida com 100 mg de hidreto de sódio e 0,250 ml de 15-coroa-5. Após cerca de 2 horas em temperatura ambiente, a reação estava completa. A reação foi extinta pela lenta adição de água e o produto bruto foi extraído com acetato de etila. A purificação foi realizada por

cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se 20% de acetato de etila em hexanos como o eluente. ES-MS (m/z) 244. cis-(Terc-butóxi)-N-[4-(metoximetil) cicloexil]carboxamida foi dissolvida em etanol (5 ml) e a solução foi tratada com 1 ml de cloreto de acetila em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante foi usado sem mais purificação. (79% produção) ES-MS (m/z) 144.

Exemplo 5.53 trans-4-metoxicicloexilamina



trans-(terc-butóxi)-N-(4-metoxicicloexil)carboxamida

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 278 mg, 6,96 mmol) foi suspenso em THF (5 ml) e esfriado a 0°C. trans-terc-Butóxi-N-(4-hidroxicicloexil) carboxamida (1 g, 4,64 mmol) e 15-coroa-5 (0,965 ml, 4,88 mmol) foram adicionadas e a mistura de reação foi agitada a 0°C por cerca de 30 minutos. Iodometano (0,289 ml, 4,64 mmol) foi adicionado e a reação agitada a 0°C por cerca de 1 hora após o que LCMS mostrou que ela estava completa. A reação foi extinta com metanol, os solventes removidos in vacuo e o produto bruto purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, 8:2 n-hexanos/acetato de etila) para propiciar 642 mg do metil éter. ES-MS: 230 (M+1).

trans-4-Metoxicicloexilamina

trans-(terc-butóxi)-N-(4-metoxicicloexil)carboxamida (642 mg, 2,80 mmol) foi dissolvida em etanol (5 ml) e esfriada a 0°C. Acetil cloreto (1,5 ml) foi adicionado e a reação foi permitida alcançar a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente foi removido in vacuo para fornecer o produto desejado (458 mg, produção quantitativa) como um sal

cloridreto. ES-MS : 130 (M+ 1).

Os compostos de aminopurina podem ser ensaiados quanto a sua atividade de acordo com os procedimentos a seguir.

Ensaio JNK1

Em 10 µl de um Composto de aminopurina em 20% DMSO/80% tampão de diluição consistindo de 20 mM HEPES (pH 7,6), 0,1 mM EDTA, 2,5 mM cloreto de magnésio, 0,004% Triton x100, 2 µg/ml de leupeptina, 20 mM β-glicerolfosfato, 0,1 mM vanadato de sódio e 2 mM DTT em água são adicionados 30 µL de 50 ng His6-JNK1 no mesmo tampão de diluição. A mistura é preincubada por 30 minutos em temperatura ambiente. Sessenta microlitros de 10 µg GST-c-Jun(1-79) em tampão de ensaio consistindo de 20 mM HEPES (pH 7,6), 50 mM de cloreto de sódio, 0,1 mM EDTA, 24 mM cloreto de magnésio, 1 mM DTT, 25 mM PNPP, 0,05% Triton x100, 11 µM ATP e 0,5 µCi γ-³²P ATP em água são adicionados e a reação permitida prosseguir por 1 hora em temperatura ambiente. A fosforilação c-Jun é terminada pela adição de 150 µl de 12,5% de ácido tricloroacético. Após 30 minutos, o precipitado é colhido sobre uma placa de filtro, diluído com 50 µl do fluido de cintilação e quantificado por um contador. Os valores IC₅₀ são calculados como a concentração do Composto de Aminopurina em que a fosforilação c-Jun é reduzida a 50% do valor de controle. Certos compostos têm um valor IC₅₀ variando de 0,01 – 10 µm neste ensaio.

Ensaio JNK2

Em 10 µl de um Composto de Aminopurina em 20% de DMSO/80% tampão de diluição consistindo de 20 mM HEPES (pH 7,6), 0,1 mM EDTA, 2,5 mM cloreto de magnésio, 0,004% de Triton x 100, 2 mg/ml de leupeptina, 20 mM B-glicerolfosfato, 0,1 mM de vanadato de sódio e 2 mM DTT em água são adicionados 30 µl de 50 ng His6-JNK2 no mesmo tampão de diluição. A mistura é preincubada por 30 minutos em temperatura

ambiente. Sessenta microlitros de 10 µg GST-c-Jun(1-79) em tampão de ensaio consistindo de 20 mM HEPES (pH 7,6), 50 mM cloreto de sódio, 0,1 mM EDTA, 24 mM cloreto de magnésio, 1 mM DTT, 25 mM PNPP, 0,05% Triton x100, 11 µM ATP e 0,5 µCi γ -³²P ATP em água são adicionados e a reação é permitida prosseguir por 1 hora em temperatura ambiente. A fosforilação c-Jun é terminada pela adição de 150 µl de 12,5% de ácido tricloroacético. Após 30 minutos, o precipitado é colhido sobre uma placa de filtro, diluído com 50 µl do fluido de cintilação e quantificado por um contador. Os valores IC₅₀ são calculados como a concentração do Composto de Aminopurina em que a fosforilação c-Jun é reduzida a 50% do valor de controle. Certos compostos têm um valor IC₅₀ variando de 0,01 – 10 µM neste ensaio.

Ensaio JNK3

Em 10 µl de um Composto de aminopurina em 20% DMSO/80% tampão de diluição consistindo de 20 mM HEPES (pH 7,6), 0,1 mM EDTA, 2,5 mM magnesium chloride, 0,004% Triton x100, 2 µ g/ml leupeptina, 20 mM β -glicerolfosfato, 0,1 mM vanadado de sódio e 2 mM DTT em água são adicionados 30 µL de 200 ng His6-JNK3 no mesmo tampão de diluição. A mistura é preincubada por 30 minutos em temperatura ambiente. Sessenta microlitros de 10 µg GST-c-Jun (1-79) em tampão de ensaio consistindo de 20 mM HEPES (pH 7,6), 50 mM cloreto de sódio, 0,1 mM EDTA, 24 mM cloreto de magnésio, 1 mM DTT, 25 mM PNPP, 0,05% Triton x100, 11 µM ATP, e 0,5 µCi γ -³²P ATP em água são adicionados e a reação é permitida prosseguir por 1 hora em temperatura ambiente. A fosforilação c-Jun é terminada pela adição de 150 µl de 12,5% de ácido tricloroacético. Após 30 minutos, o precipitado é colhido sobre uma placa de filtro, diluído com 50 µl do fluido de cintilação e quantificado por um contador. Os valores IC₅₀ são calculados como a concentração do Composto de Aminopurina em que a fosforilação c-Jun é reduzida a 50% do valor de

controle. Certos compostos têm um valor IC₅₀ variando de 0,001 a 10 µm neste ensaio.

Ensaio p38α

O ensaio de p38α cinase é realizado em formato de placa de 96-poços em um volume final de 100 µl. ATP é usada em uma concentração final de 340 µm, três vezes a K_m aparente. A cinase é diluída em Tampão de Diluição (20 mM HEPES pH 7,6, 0,1 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂, 0,004% (p/v) Triton X100, 2 µg/ml de Leupeptina, 20 mM de fosfato de B-glicerol, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM ditiotreitol) e pré-misturada com MBP diluído em Tampão de Solução de Substrato (20 mM HEPES pH 7,6, 50 mM NaCl, 0,1 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂, 0,05% (p/v) Triton X100) para fornecer concentrações de ensaio final de 50 ng/poço (7,8 nM) para p38α e 30 µg/poço (16 µM, 2X K_m) para MBP. A mistura p38α/MBP (85 µl) é adicionada a um Composto de Aminopurina (5 µl) diluído em 100% DMSO para fornecer uma concentração de ensaio de DMSO final de 5% (v/v). Enzima, substrato e Composto de Aminopurina são permitidos equilibrarem-se à temperatura ambiente por cerca de 15 minutos. A reação é iniciada pela adição de 10 µl de 10X ATP em tampão de cinase (130 mM MgCl₂, 6 mM de ditiotreitol, 10 mM para-nitrofenil fosfato, 100 µCi/ml γ-[³³P]-ATP). As reações são permitidas prosseguir por 60 minutos antes da precipitação da proteína via ácido tricloroacético (7,2% TCA final). Após uma incubação de 30 minutos com TCA, os produtos de reação são coletados sobre placas de 96-poços de microfiltro de vidro (Millipore MAHF CIH60), usando-se um Packard Filtermate. O precipitado é lavado com Solução Salina Tamponada com Fosfato e a quantidade de fosfato incorporada dentro de MBP é quantificada por contagem por cintilação, usando-se um Packard Topcount-NXT.

Ensaio de Produção Jukart T-cell IL-2

Células T Jukart (clone E6-1) são compradas da American Tissue Culture Collection e mantidas em meio de crescimento consistindo de

meio RPMI 1640 contendo 2 mM de L-glutamina (Mediatech), com 10% de soro de bovino fetal (Hyclone) e penicilina/estreptomicina. Todas as células são cultivadas a 37°C em 9% de ar e 5% de CO₂. As células são revestidas em placa em uma densidade de 0,2 x 10⁶ células por poço em 200 µl de meio.

- 5 Estoque de Composto de Aminopurina (20 mM) é diluído em meio de crescimento e adicionado a cada poço como uma solução 10x concentrada em um volume de 25 µl, misturado e permitido pré-incubar com células por 30 minutos. O veículo do composto (dimetilsulfóxido) é mantido em uma concentração final de 0,5% em todas as amostras. Após 30 minutos, as células 10 são ativadas com pHA (acetato de miristato de forbol; concentração final de 50 µg/ml) e PHA (fotoemaglutinina; concentração final de 2 µg/ml). PMA e PHA são adicionadas como uma solução 10x concentrada, preparada em meio de crescimento e adicionada em um volume de 25 µl por poço. As placas de célula são cultivadas por 10 horas. As células são pelotizadas por 15 centrifugação e o meio removido e armazenado a -20°C. Aliquotas de meio são analisadas por ELISA sanduíche quanto a presença de IL-2 conforme instruções dos fabricantes (Endogen). Os valores IC₅₀ são calculados como a concentração do Composto de Aminopurina em que a produção de IL-2 foi reduzida a 50% do valor de controle. Certos compostos têm um valor IC₅₀ 20 variando de 0,01 – 10 µm neste ensaio.

Ensaio de Produção de TNF-α induzido por LPS in vivo em Rato

Ratos CD machos obtidos de Charles River Laboratories com 7 semanas de idade foram permitidos aclimatarem-se por uma semana antes do uso. Uma veia lateral da cauda é canulada percutaneamente com um cateter sobre-a-agulha calibre 22 sob breve anestesia de isoflurano. Os ratos 25 são administrados com um Composto de Aminopurina por injeção intravenosa via o cateter de veia de cauda ou gavagem oral 15 a 180 min antes da injeção de 0,05 mg/kg LPS (E. Coli 055:BS). Os cateteres são inundados com 2,5 ml/kg de solução salina injetável normal. Sangue é coletado via

perfuração cardíaca 90 minutos após provação com LPS. O plasma é preparado utilizando-se tubos de separação de lítio heparina e congelado a -80°C até analisado. Os níveis de TNF- α são determinado sutilizando-se um kit ELISA TNF α específico de rato (Biosource). Os valores ED₅₀ são calculados como a dose do Composto de Aminopurina em que a produção de TNF- α é reduzida a 50% do valor de controle. Certos compostos têm um valor ED₅₀ variando de 1 – 30 mg/kg neste ensaio.

Ensaio de Ab1 LANCE HTRF Tirosina Cinase

No dia antes da realização do ensaio o seguinte foi preparado:

10 (1) 2 mg/ml BSA/0,4% Triton X100/50 mM HEPES pH 7,6 (mantidos a 4°C);

— (2) Estreptavidina-APC (PerkinElmer Life Sciences CR130-100) diluída em nH₂O de acordo com instruções (mantida a 4°C, até 2 semanas no máximo);

15 (3) Substrato de Peptídeo Biotinilado de Tirosina Cinase 2 (Pierce 29914) diluído em nH₂O (mantido a 4°);

(4) Diluições de Composto de aminopurina em DMSO.

As seguintes misturas são preparadas no dia em que o ensaio é realizado:

20 (5) 2 mM DTT/50 mM HEPES pH 7,6;

(6) 2 mM Estauroesporina para Controle de Fundo e diluições seriais 1:3 para Controle de Referência em DMSO;

25 (7) Mistura LANCE em 2 mg/ml BSA/0,2% Triton X100/50 mM HEPES pH 7,6 preparada como segue: 250 nM Estreptavidina-APC (PerkinElmer Life Sciences CR130-100), 250 nM Substrato de Peptídeo Biotinilado de Tirosina Cinase 2 (Pierce 29914), e 250 ng/ml Eu-anti-fosfoTirosina (PerkinElmer Life Sciences AD0066);

(8) Mistura Cinase/detecção preparado como segue: 18,7 ng/ml Ab1 (Calbiochem 102555), 5,9 mM MgCl₂, e 58,8% Mistura LANCE

Mixture de (7), trazidos para volume final com 2 mM DTT/50 mM HEPES pH 7,6;

(9) 240 µM ATP em 2 mM DTT/25 mM HEPES pH 7,4.

Em uma placa preta de microtítulo de 384 poços (Corning 5 3710) são adicionados 2,5 µl/poço de diluições do composto/DMSO e 42,5 µl/poço mistura cinase/detecção. A placa é incubada por 5 minutos no agitador seguido por 10 minutos de incubação estática em temperatura ambiente.

5 µl/poço ATP são adicionados à placa e a placa é incubada 10 por 5 minutos no agitador, seguido por 55 minutos de incubação estática em temperatura ambiente.

30 µl/poço 16,7 mM EDTA são adicionados à placa e a placa é incubada por pelo menos 2 minutos em um agitador, seguido por 30 minutos de incubação estática em temperatura ambiente. A placa é então lida (TR-15 FRET) em Packard Fusion instrument.

Certos compostos têm um valor IC₅₀ variando de 0,01 – 10 µM neste ensaio.

Ensaio Azul Alamar para Células K562

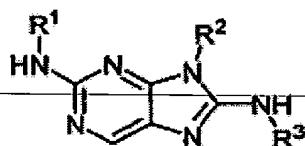
Leucemia mielógena crônica K562 é rotineiramente mantida 20 em RPMI 1640 com 10% de FBS inativado por calor e 1% de Penicilina-Estreptomicina. Para ensaio de proliferação celular, células K562 são revestidas em placa em placas de fundo redondo de 96-poços. As células são tratadas com um Composto de Aminopurina no mesmo dia do revestimento 25 em placa. Para experimentos de dose resposta, uma solução 30 µM de um Composto de Aminopurina é diluída para fornecer as concentrações finais de 30 µM, 3 µM, 0,03 µM e 0,03 µM. A concentração final de DMSO é 0,2% em cada poço. Azul de Alamar é usado para quantificar o número de células após uma incubação de 72 horas com um Composto de Aminopurina. Certos compostos têm um valor IC₅₀ variando de 0,1 – 10 µM neste ensaio.

As formas de realização aqui descritas não são para ser limitadas em escopo pelas formas de realização específicas descritas nos exemplos, que são dados como ilustrações de alguns aspectos das formas de realização descritas e quaisquer formas de realização que sejam 5 funcionalmente equivalentes são englobadas pela presente descrição. De fato, várias modificações das formas de realização descritas aqui são em adição àquelas mostradas e descritas aqui e tornar-se-á evidente para aqueles hábeis na técnica e são destinadas a situarem-se dentro do escopo das reivindicações anexas.

10 Numerosas referências foram citadas, cuja descrição é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar uma doença ou condição sendo resistência à insulina, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em necessidade dela uma quantidade eficaz de uma composição
5 tendo a fórmula (I):



(I)

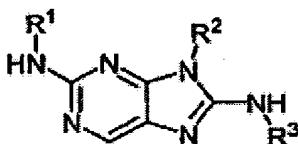
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

10 R^1 é C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C_{3-10} cicloalquila, substituída ou não substituída, C_{3-10} heterocíclo ou substituída ou não substituída C_{3-10} heteroarila;

15 R^2 é H, C_{1-6} alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C_{3-10} cicloalquila substituída ou não substituída, C_{3-10} heterocíclo substituída ou não substituída ou C_{3-10} heteroarila substituída ou não substituída; e

20 R^3 é arila substituída com um ou mais halogênios ou C_{3-10} heteroarila substituída com um ou mais halogênios, em que a arila ou grupo C_{3-10} heteroarila é opcionalmente ainda substituído com um ou mais grupos C_{1-6} alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

25 2. Método para tratar uma doença ou condição sendo diabetes, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto tendo a fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

R¹ é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila substituída ou não substituída, 5 C₃₋₁₀ heterociclo substituído ou não substituído ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída;

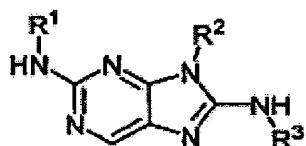
R² é H, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ heterociclo substituído ou não substituído ou 10 C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída; e

R³ é arila substituída por um ou mais halogênios ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída por um ou mais halogênios, em que o grupo arila ou C₃₋₁₀ heteroarila é opcionalmente ainda substituído com um ou mais grupos C₁₋₆ alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, 15 amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o diabetes ser diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, diabetes Tipo I de início tardio, diabetes insípido, diabetes melito, diabetes melito gestacional, 20 diabetes de início na maturidade, diabetes juvenil, diabetes dependente da insulina, diabetes não dependente da insulina, diabetes relacionado dom a má-nutrição, diabetes com tendência a cetose, prediabetes, diabetes relacionada com a fibrose cística ou diabetes resistente à cetose.

4. Método para tratar uma doença ou condição sendo fibrose pulmonar idiopática, mielofibrose, fibrose hepática, esteatofibrose ou 25

esteatoepatite, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto tendo a fórmula (I):



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

5 em que:

R¹ é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ heterociclo substituído ou não substituído ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída;

10 R² é H, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ heterociclo substituído ou não substituído ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída; e

15 R³ é arila substituída por um ou mais halogênios ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída por um ou mais halogênios, em que o grupo arila ou C₃₋₁₀ heteroarila é opcionalmente ainda substituído com um ou mais grupos C₁₋₆ alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

20 5. Método de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de R¹ ser C₃₋₁₀ cicloalquila substituída ou não substituída.

25 6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de R¹ ser C₃₋₁₀ cicloalquila substituída por um ou mais grupos C₁₋₆ alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino,

carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino, alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

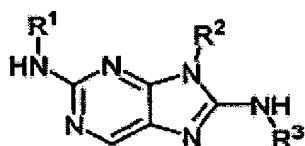
7. Método de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de R² ser C₃₋₁₀ heterociclo substituído ou não substituído.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de R² ser substituída ou não substituída 3-oxetanila, 3-tetraidrofuranila, 4-tetraidropiranila, 4-piperidinila, 4-(1-acil)-piperidinila, 4-(1-
10 alcanossulfonila)piperidinila, 3-pirrolidinila, 3-(1-acila)pirrolidinila e 3-(1-
10 alcanossulfonil)pirrolidinila.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 4, caracterizado pelo fato de R³ ser arila substituída por halogênio.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de R³ ser arila substituída por fluoro.

11. Método para evitar resistência a insulina, diabetes, fibrose pulmonar idiopática, mielofibrose, fibrose hepática, esteatofibrose ou esteatoepatite, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente em necessidade uma quantidade eficaz de um composto tendo a fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

R¹ é C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ heterociclo substituído ou não substituído ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída;

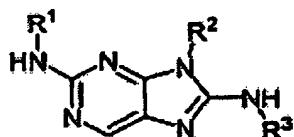
R^2 é H, C₁₋₆ alquila substituída ou não substituída, arila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila substituída ou não substituída, C₃₋₁₀ heterociclo substituído ou não substituído ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída; e

5 R^3 é arila substituída por um ou mais halogênios ou C₃₋₁₀ heteroarila substituída ou não substituída por um ou mais halogênios, em que o grupo arila ou C₃₋₁₀ heteroarila é opcionalmente ainda substituído com um ou mais grupos C₁₋₆ alquila, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, amino, alquilamino, carbóxi, aminocarbonila, ciano, acilamino,
10 alcanossulfonilamino, tetrazolila, triazolila ou imidazolila.

RESUMO

“MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, E PARA EVITAR RESISTÊNCIA A INSULINA, DIABETES, FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA, MIELOFIBROSE, FIBROSE HEPÁTICA,
 5 ESTEATOFIBROSE OU ESTEATOEPATITE”

São providos aqui compostos de aminopurina, tendo a seguinte estrutura (I),



(I)

em que R¹, R² e R³ são como definidos aqui, e composições compreendendo uma quantidade eficaz de uma Aminopurina. Os compostos e métodos para tratar ou evitar câncer, uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma condição autoimune, uma condição inflamatória, degeneração macular, lesão de isquemia-reperfusão, dor e síndromes relacionadas, emaciamento relacionado com doença, uma condição relacionada com asbestos, hipertensão pulmonar ou uma condição tratável ou evitável pela inibição do trajeto JNK,
 10 compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um Composto de Aminopurina a um paciente em necessidade do mesmo.
 15