



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

(21) PI 0721124-4 A2



(22) Data de Depósito: 20/12/2007
(43) Data da Publicação: 05/03/2014
(RPI 2252)

(51) *Int.Cl.*:
C07D 487/04
C07D 473/34
C07D 471/04
A61K 31/519
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTO, USO DO MESMO, MÉTODOS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UM ESTADO OU CONDIÇÃO DE DOENÇA, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, PARA INIBIR PROTEÍNA QUINASE, PARA MODULAR UM PROCESSO CELULAR, PARA ALIVIAR OU REDUZIR A INCIDÊNCIA DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, PARA A DIAGNOSE E TRATAMENTO DE UM ESTADO OU CONDIÇÃO DE DOENÇA E PARA MODULAR PROTEÍNA QUINASE B E/OU PROTEÍNA QUINASE A, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2006 GB 0625682.0, 21/12/2006 US 60/871355, 25/10/2007 US 60/982636, 07/11/2007 US 60/986150, 07/11/2007 US 60/986150, 07/11/2007 US 60/986150, 07/11/2007 US 60/986150, 21/12/2006 GB 0625682.0, 21/12/2006 US 60/871355, 25/10/2007 US 60/982636

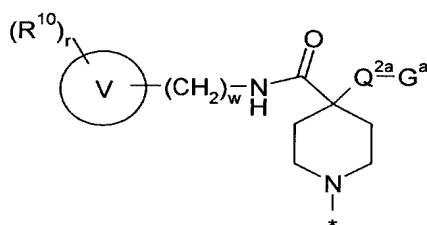
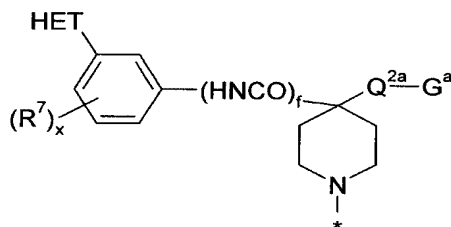
(73) Titular(es): Astex Therapeutics Limited, Astrazeneca AB, Cancer Research Technology Limited, The Institute Of Cancer Research: Royal Cancer Hospital

(72) Inventor(es): Christopher Hamlett, David Winter Walker, Gregory Richard Carr, Hannah Fiona Sore, Ian Collins, Jeffrey James Morris, John Caldwell, Kwai Ming Cheung, Marinus Leendert Verdonk, Richard William Arthur Luke, Steven John Woodhead, Tatiana Faria da Fonseca McHardy, Zbigniew Stanley Matusiak

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007050777 de 20/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/075110de 26/06/2008



“COMPOSTO, USO DO MESMO, MÉTODOS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UM ESTADO OU CONDIÇÃO DE DOENÇA, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, PARA INIBIR PROTEÍNA QUINASE, PARA MODULAR UM PROCESSO CELULAR, PARA ALIVIAR OU REDUZIR A INCIDÊNCIA DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, PARA A DIAGNOSE E TRATAMENTO DE UM ESTADO OU CONDIÇÃO DE DOENÇA E PARA MODULAR PROTEÍNA QUINASE B E/OU PROTEÍNA QUINASE A, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Esta invenção diz respeito a compostos de purina, purinona e deazapurina e deazapurinona ou isômeros estruturais destes que inibem ou modulam a atividade de proteína quinase B (PKB) e/ou proteína quinase A (PKA), ao uso dos compostos no tratamento ou profilaxia de estados de doença ou condições mediadas por PKB e/ou PKA, e a compostos inéditos tendo atividade inibitória ou modulatória de PKB e/ou PKA. Também são fornecidas composições farmacêuticas contendo os compostos e intermediários químicos inéditos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Proteínas quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controle de uma ampla variedade de processos de transdução de sinal na célula (Hardie, G. e Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Book. I e II*, Academic Press, San Diego, CA). As quinases podem ser categorizadas em famílias pelos substratos que elas fosforilam (por exemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lipídeos, etc.). Motivos de sequência foram identificados que geralmente correspondem a cada uma destas famílias de quinase (por exemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton, *et al.*, *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles, *et al.*, *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz, *et al.*, *Cell*, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, *et al.*, *EMBO J.*, 13:2352-2361

(1994)).

Proteínas quinases podem ser caracterizadas por seus mecanismos de regulação. Estes mecanismos incluem, por exemplo, autofosforilação, transfosforilação por outras quinases, interações proteína-proteína, interações proteína-lípido e interações proteína-polinucleotídeo. Uma proteína quinase individual pode ser regulada por mais que um mecanismo.

Quinases regulam muitos processos celulares diferentes incluindo, mas sem limitações, proliferação, diferenciação, apoptose, motilidade, transcrição, tradução e outros processos de sinalização, adicionando grupos fosfato às proteínas alvo. Estes eventos de fosforilação agem como interruptores moleculares liga/desliga que podem modular ou regular a função biológica da proteína alvo. Fosforilação de proteínas alvo ocorre em resposta a uma variedade de sinais extracelulares (hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento e diferenciação, etc.), eventos de ciclo celular, estresses ambientais e nutricionais, etc. As funções de proteína quinase apropriadas nos caminhos de sinalização para ativar ou inativar (tanto direta quanto indiretamente), por exemplo, uma enzima metabólica, proteína regulatória, receptor, proteína citoesquelética, canal ou bomba iônica ou fator de transcrição. A sinalização descontrolada em virtude do controle defetivo da fosforilação da proteína implicou em inúmeras doenças, incluindo, por exemplo, inflamação, câncer, alergia/asma, doenças e condições do sistema imune, doenças e condições do sistema nervoso central e angiogênese.

Apoptose ou morte celular programada é um importante processo fisiológico que remove as células não mais necessárias por um organismo. O processo é importante no crescimento e desenvolvimento embrionico precoce permitindo a parada controlada não necrótica, remoção e recuperação dos componentes celulares. A remoção das células por apoptose também é importante na manutenção da integridade cromossômica e

genômica das populações celulares em crescimento. Existem vários pontos de checagem conhecidos no ciclo de crescimento celular nos quais o dano ao DNA e integridade genômica são cuidadosamente monitorados. A resposta para a detecção de anormalidades nas quais os pontos de checagem é para deter o crescimento de tais células e iniciar os processos de reparo. Se o dano ou anormalidades não puderem ser reparados, então apoptose é iniciada pela célula danificada de maneira a prevenir a propagação das falhas e erros. Células cancerosas consistentemente contêm inúmeras mutações, erros ou rearranjos no seu DNA cromossômico. Amplamente acredita-se que isto ocorre, em parte, em virtude de a maioria dos tumores ter um defeito em um ou mais dos processos responsáveis pela iniciação do processo apoptótico. Mecanismos de controle normais não podem matar as células cancerosas e os erros que codificam cromossomo ou DNA continua a ser propagados. Como uma consequência que restabelece estes sinais pró-apoptóticos ou que suprimem sinais de sobrevivência desregulados é um meio atrativo de tratar câncer.

Sabe-se há muito tempo que o caminho de transdução de sinal contendo as enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), PDK1 e PKB entre outras, medeia maior resistência a respostas de apoptose ou sobrevivência em muitas células. Existe uma quantidade substancial de dados para indicar que este caminho é um importante caminho de sobrevivência usado por muitos fatores de crescimento para suprimir a apoptose. As enzimas da família PI3K são ativadas por uma faixa de fatores de crescimento e sobrevivência, por exemplo, EGF, PDGF e por meio da geração de fosfatidilinositóis, inicia a ativação dos eventos de sinalização à jusante, incluindo a atividade das quinases PDK1 e proteína quinase B (PKB) também conhecidas na tecnologia. Isto também é verdade em tecidos hospedeiros, por exemplo, células endoteliais vasculares, bem como neoplasias. PKB é uma proteína ser/thr quinase que consiste em um domínio de quinase junto com um

domínio N-terminal PH e domínio regulatório C-terminal. A enzima PKB_{alfa} (akt1) em si é fosforilada em Thr 308 por PDK1 e em Ser 473 por 'PDK2' agora acredita-se ser constituída do alvo de rapamicina (TOR) quinase e seu fator de proteína associado. A ativação completa requer fosforilação em ambos os sítios, enquanto que a associação entre PIP3 e o domínio PH é necessária para ancorar a enzima à face citoplasmática da membrana de lipídeo que fornece acesso ideal aos substratos.

Pelo menos 10 quinases foram sugeridas para funcionar como uma Ser 473 quinase incluindo proteína ativada por mitógeno (MAP), proteína quinase ativada por quinase-2 (MK2), quinase ligada a integrina (ILK), p38 MAP quinase, proteína quinase Calfa (PKCalfa), PKCbeta, a quinase-6 relacionada a NIMA (NEK6), o alvo mamífero da rapamicina (mTOR), a proteína quinase dependente de DNA de fita dupla (DNK-PK), e o produto do gene mutado por telangiectasia ataxia (ATM). Os dados disponíveis sugerem que sistemas múltiplos podem ser usados em células para regular a ativação de PKB. A ativação completa de PKB requer fosforilação em ambos os sítios, enquanto que a associação entre PIP3 e o domínio PH é necessária para ancorar a enzima à face citoplasmática da membrana de lipídeo fornecendo o acesso ideal aos substratos.

Recentemente, reportou-se que mutações somáticas na subunidade catalítica PI3K, PIK3CA, são comuns (25-40%) entre tumores colorretal, gástrico, de mama, de ovário, e tumores de cérebro de alto grau. Mutações PIK3CA são eventos comuns que ocorrem precocemente na carcinogênese de bexiga. Em carcinomas de mama invasivos, alterações PIK3CA estão principalmente presentes em tumores lobulares e dutais. O caminho PI3K é extensivamente ativado em carcinomas endometriais, e a combinação de alterações PIK3CA/PTEN deve exercer um papel importante no desenvolvimento destes tumores. Tumores ativados por mutações de PI3 quinase e perda de PTEN terão ativação prolongada de PKB e serão como um

resultado desproporcionalmente sensível à inibição por inibidores PKA/PKB.

PKB ativado, por sua vez, fosforila uma faixa de substratos que contribuem para a resposta de sobrevivência geral. Embora não se possa garantir o entendimento de todos os fatores responsáveis pela mediação da resposta de sobrevivência dependente de PKB, acredita-se que algumas ações importantes sejam a fosforilação e inativação do fator BAD pró-apoptótico e caspase 9, fosforilação de fatores de transcrição Forkhead, por exemplo, FKHR que leva a sua exclusão do núcleo e ativação do caminho NfκappaB por fosforilação de quinases à montante na cascata.

Além das ações anti-apoptóticas e pró-sobrevivência do caminho PKB, a enzima também exerce um papel importante na promoção da proliferação celular. Esta ação é novamente provável de ser mediada por meio de várias ações, algumas das quais acredita-se ser fosforilação e inativação do inibidor de quinase dependente de ciclina de p21^{Cip1/WAF1}, e fosforilação e ativação de mTOR, uma quinase que controla vários aspectos do tamanho da célula, crescimento e tradução da proteína.

A fosfatase PTEN que desfosforila e inativa polifosfatidilinositol é uma proteína supressora de tumor chave que normalmente age para regular o caminho de sobrevivência PI3K/PKB. A significância do caminho PI3K/PKB na tumorigênese pode ser julgada da observação que PTEN é um dos alvos mais comuns de mutação em tumores humanos, com mutações nesta fosfatase tendo sido encontrada em ~50 % ou mais dos melanomas (Guldborg et al 1997, Cancer Research 57, 3660-3663) e cânceres de próstata avançados (Cairns et al 1997 Cancer Research 57, 4997). Estas observações e outras sugerem que uma ampla variedade de tipos de tumor depende da melhor atividade de PKB para crescimento e sobrevivência e responderiam terapeuticamente aos inibidores apropriados de PKB.

Existem 3 isoformas intimamente relacionadas de PKB denominadas alfa, beta e gama (AKT1, 2 e 3), cujos estudos genéticos

sugerem ter funções distintas, mas que se sobrepõe. Evidência sugere que elas podem todas independentemente exercer um papel no câncer. Por exemplo, observou-se que PKB beta é sobre-expressa ou ativada em 10 – 40 % de cânceres de ovário e pancreáticos (Bellacosa et al 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280 – 285; Cheng et al 1996, *PNAS* 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, *Oncogene* 19, 2324 – 2330), PKB alfa é amplificada em câncer gástrico, de próstata e de mama humanos (Staal 1987, *PNAS* 84, 5034 – 5037; Sun et al 2001, *Am. J. Pathol.* 159, 431 – 437) e maior atividade PKB gama foi observada em linhas celulares de mama e próstata independentes esteróides (Nakatani et al 1999, *J. Biol. Chem.* 274, 21528 – 21532).

O caminho PKB também funciona no crescimento e sobrevivência de tecidos normais e pode ser regulado durante a fisiologia normal para controlar a função da célula e tecido. Assim, distúrbios associados à proliferação e sobrevivência indesejada das células e tecidos normais também podem beneficiar terapeuticamente do tratamento com um inibidor PKB. Exemplos de tais distúrbios são distúrbios de células imunes associados à expansão e sobrevivência prolongada da população celular que leva a uma resposta imune prolongada ou sobre-regulada. Por exemplo, a resposta do linfócito T e B a antígenos cognatos ou fatores de crescimento, tal como interferon gama ativa o caminho PI3K/PKB e é responsável pela manutenção da sobrevivência dos clones do linfócito específico do antígeno durante a resposta imune. Em condições em que linfócitos e outras células imunes respondem a auto-antígenos e antígenos estranhos inapropriados, ou em que outras anormalidades levam a ativação prolongada, o caminho PKB contribui para um sinal de sobrevivência importante que previne os mecanismos normais pelos quais a resposta imune é terminada por meio de apoptose da população de célula ativada. Existe uma quantidade considerável de evidência que demonstra a expansão de populações de linfócito que respondem a auto-antígenos em condições autoimunes, tais como esclerose

múltipla e artrite. A expansão de populações de linfócitos que respondem inapropriadamente aos antígenos estranhos é uma característica de um outro conjunto de condições, tais como respostas alérgicas e asma. Em resumo, a inibição de PKB pode fornecer um tratamento benéfico para doenças imunes.

5 Outros exemplos de expansão, crescimento, proliferação, hiperplasia e sobrevivência inapropriados das células normais em que PKB pode exercer um papel incluem, mas sem limitações, arterosclerose, miopatia cardíaca e glomerulonefrite.

Além do papel no crescimento e sobrevivência celular, o
10 caminho PKB funciona no controle do metabolismo de glicose por insulina. Evidência disponível de camundongos deficientes nas isoformas alfa e beta de PKB sugere que esta ação é mediada pela isoforma beta principalmente. Como uma consequência, moduladores da atividade PKB também podem encontrar utilidade em doenças em que existe uma disfunção de metabolismo
15 de glicose e armazenamento de energia, tais como diabetes, doença metabólica e obesidade.

Proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA) é uma proteína quinase serina/treonina que fosforila uma ampla variedade de substratos e está envolvida na regulação de muitos processos celulares
20 incluindo crescimento celular, diferenciação celular, condutividade do canal iônico, transcrição genética e liberação sináptica de neurotransmissores. NA sua forma ativa, a holoenzima PKA é um tetrâmero que compreende suas subunidades regulatórias e duas subunidades catalíticas.

PKA age como uma ligação entre eventos de transdução de
25 sinal mediados por proteína G e os processos celulares que eles regulam. A ligação de um ligante de hormônio, tal como glucagon a um receptor de transmembrana ativa uma proteína G acoplada ao receptor (ligação GTP e hidrólise de proteína). Mediante ativação, a subunidade alfa da proteína G dissocia e se liga e ativa adenilato ciclase que, por sua vez, converte ATP a

AMP cíclico (AMPC). O AMPC assim produzido se liga às subunidades regulatórias de PKA que leva a dissociação das subunidades catalíticas associadas. As subunidades catalíticas de PKA, que são inativadas quando associadas às subunidades regulatórias, se tornam ativas mediante dissociação e fazem parte da fosforilação de outras proteínas regulatórias.

Por exemplo, a subunidade catalítica de PKA fosforila a quinase Fosforilase Quinase que está envolvida na fosforilação da Fosforilase, a enzima responsável pela decomposição de glicogênio para liberar glicose. PKA também está envolvido na regulação de níveis de glicose fosforilando e desativando glicogênio sintase. Assim, moduladores da atividade PKA (cujos moduladores podem aumentar ou diminuir a atividade PKA) podem ser usados no tratamento ou gerenciamento de doenças em que existe uma disfunção de metabolismo de glicose e armazenamento de energia, tais como diabetes, doença metabólica e obesidade.

PKA também estabeleceu como um inibidor agudo de ativação de célula T. Anndahl *et al*, investigou o possível papel de PKA tipo I na disfunção de célula T induzida por HIV com base nas células T de pacientes infectados por HIV aumentaram níveis de AMPC e são mais sensíveis para inibição por análogos de AMPC que as células T normais. A partir destes estudos, concluiu-se que a maior ativação de PKA tipo I pode contribuir para disfunção de célula T progressiva em infecção por HIV e que PKA tipo I pode, desta forma, ser um alvo potencial para terapia de imunomodulação. Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skålhegg, B. S., Müller, F., Frøland, S. S., Hansson, V., Taskén, K. *Protein Kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. FASEB J.* 12, 855--862 (1998).

Também reconhece-se que mutações na subunidade regulatória de PKA podem levar a hiperativação no tecido endócrino.

Em virtude da diversidade e importância de PKA como um

mensageiro na regulação celular, respostas anormais de AMPc podem levar a uma variedade de doenças humanas derivadas deste, tais como crescimento e proliferação celular irregular (Stratakis, C.A.; Cho-Chung, Y.S.; Protein kinase A e human diseases. *Trends Endrocri. Metab.* 2002, 13, 50-52). A sobre-expressão de PKA foi observada em uma variedade de células de câncer humanas incluindo os pacientes de ovário, mama e cólon. A inibição de PKA, desta forma, seria uma abordagem para o tratamento de câncer (Li, Q.; Zhu, G-D.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 939-971).

Para uma revisão do papel de PKA na doença humana, ver por exemplo, *Protein kinase A e Human Disease*, Editado por Constantine A. Stratakis, Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9.

Várias classes de compostos foram descritas como tendo atividade inibitória PKA e PKB.

WO 99/65909 (Pfizer) descreve uma classe de compostos pirrol[2,3-d]pirimidina tendo atividade de proteína tirosina quinase e que são de uso potencial como agentes imunossupressores.

WO 2004/074287 (AstraZeneca) descreve piperazinil-piridil amidas para uso no tratamento de doenças autoimunes, tal como artrite. O grupo piperazina nos compostos pode ser ligado a um grupo purina.

WO02/18348 (F. Hoffman La Roche) descreve uma classe de derivados de amino-quinazolina como antagonistas alfa-1 adrenérgicos. Um método para preparar os compostos de amino-quinazolina envolve o uso de uma amina cíclica di-substituída por gem, tal como piperidina em que um dos substituintes gem é um grupo aminometila.

WO03/088908 (Bristol Myers Squibb) descreve N-heteroaril-4,4-dipiperidinas substituídas como inibidores de canal de potássio.

WO01/07050 (Schering) descreve piperidinas substituídas como agonistas ORL-1 do receptor de nociceptina para uso no tratamento de

tosse.

US 2003/0139427 (OSI) descreve purinas substituídas por pirrolidina e piperidina e análogos de purina tendo atividade de ligação ao receptor de adenosina.

5 WO 2004/043380 (Harvard College *et al.*) descreve agentes de formação de imagem marcados com tecnécio e rênio contendo ligantes que quelam íon metálico de piperidina di-substituída.

WO 97/38665 (Merck) descreve derivados de piperidina di-substituídos por gem tendo atividade inibitória de farnesil transferase.

10 EP 1568699 (Eisai) descreve compostos de anel fundidos por 1,3-diidroimidazol tendo atividade de inibição DPPIV. Os compostos são descritos como tendo uma faixa de usos potenciais incluindo o tratamento de câncer.

15 US 2003/0073708 e US 2003/045536 (ambos no nome de Castelhana *et al*), WO 02/057267 (OSI Pharmaceuticals) e WO 99/62518 (Cadus Pharmaceutical Corporation) cada um descreve uma classe de 4-aminodeazapurinas em que o grupo 4-amino pode formar parte de uma amina cíclica, tais como azetidina, pirrolidina e piperidina, os compostos são descritos como tendo atividade antagonista do receptor de adenosina.

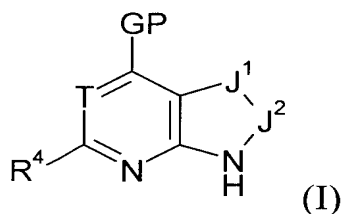
20 US 6162804 (Merck) descreve uma classe de compostos benzimidazol e aza-benzimidazol que têm atividade inibitória de tirosina quinase.

WO 2005/061463 (Astex) descreve compostos de pirazol tendo atividade de inibição de PKB e PKA.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

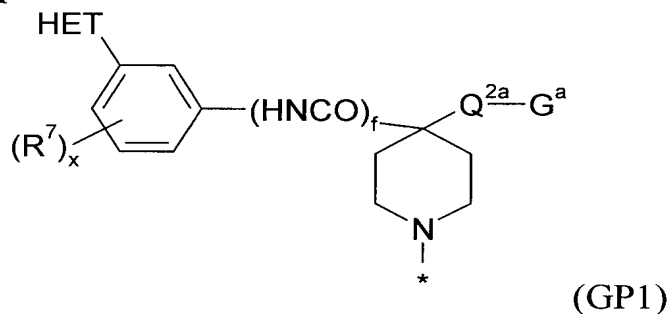
A invenção fornece compostos que têm atividade que inibe ou modula proteína quinase B (PKB) e/ou proteína quinase A (PKA), e que contempla-se que serão usados na prevenção ou tratamento de estados de doença ou condições mediadas por PKB e/ou PKA.

Desta maneira, em um aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (I):



ou sais, solvatos, tautômeros ou N-óxidos do mesmo, em que

5 **(1) GP é um grupo GP1:**



em que f é 0 ou 1, x é 0, 1, 2 ou 3 e HET é um grupo heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo até 4 heteroátomos membros do anel e sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹¹ selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-hidroxycarbilamino C₁₋₅, e um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C₁₋₅ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino e mono- ou di-hidrocarbilamino C₁₋₄, e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C₁₋₅ pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ ou X¹C(X²)X¹;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C₁₋₅;

X¹ é O, S ou NR^c e X² é =O, =S ou =NR^c;

T é CH ou N;

J¹-J² representa um grupo selecionado de N=CH, (R^q)C=N,

HN-C(O), H₂C-C(O), N=N e (R^q)C=CH;

R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

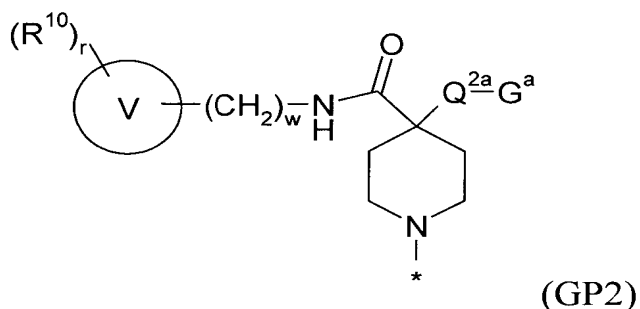
5 G^a é C(O)NR²R³, CN, NR²R³ ou OH;

R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C₁₋₅ e alcanoíla C₁₋₅ em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; ou NR²R³ forma um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado opcionalmente contendo, além do átomo de nitrogênio de NR²R³ um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S, o anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquila C₁₋₄;

15 R⁴ é selecionado de hidrogênio, halogênio, hidrocarbila saturado C₁₋₅, ciano, CONH₂, CF₃ e NH₂; e

R⁷ é selecionado de hidrogênio, flúor, cloro, trifluorometila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometóxi e ciano; ou

(2) GP é um grupo GP2:



20 em que

o anel V é um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros no anel contendo até 4 heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S;

r é 0, 1, 2, 3 ou 4 (por exemplo, r é 0, 1 ou 2);

25 w é 0 ou 1;

T é CH ou N;

J¹-J² representa um grupo selecionado de N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H₂C-C(O), N=N e (R^q)C=CH;

R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

5 Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é C(O)NR²R³, CN, NR²R³ ou OH;

R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C₁₋₅ e alcanoíla C₁₋₅ em que os grupos alquila e alcanoíla são
10 opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi;

R⁴ é selecionado de hidrogênio, halogênio, hidrocarbila saturado C₁₋₅, ciano, CONH₂, CF₃ e NH₂; e

R¹⁰ é selecionado de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel, e um grupo R^a-R^b; em que R^a é uma ligação, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel, e um grupo hidrocarbila C₁₋₈ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-Hidrocarbilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C₁₋₈ pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂, NR^c,
20 X¹C(X²), C(X²)X¹ ou X¹C(X²)X¹;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C₁₋₄; e

X¹ é O, S ou NR^c e X² é =O, =S ou =NR^c.

A invenção também fornece:

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo

deste, da forma aqui definida, para uso na profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase B.

- O uso de um composto de fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase B.

- Um método para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediada por proteína quinase B, cujo método compreende administrar a um indivíduo em necessidade deste um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste da forma aqui definida.

- Um composto da fórmula (I) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para uso no tratamento de um doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero.

- O uso de um composto de fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para tratar uma doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero.

- Um método para tratar uma doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal em um mamífero, cujo método compreende administrar ao mamífero um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, em uma quantidade eficaz na inibição de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida.

- Um método para aliviar ou reduzir a incidência de uma doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero, cujo método compreende administrar ao mamífero um composto da fórmula (I) ou

(II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, em uma quantidade eficaz na inibição de crescimento celular anormal.

- Um método para tratar uma doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, em uma quantidade eficaz para inibir atividade de proteína quinase B.

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para uso na inibição de proteína quinase B.

- Um método para inibir proteína quinase B, cujo método compreende colocar a quinase em contato com um composto que inibe quinase da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste da forma aqui definida.

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para uso na modulação de um processo celular (por exemplo, divisão celular) inibindo a atividade de uma proteína quinase B e/ou proteína quinase A.

- O uso de um composto de fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para modular um processo celular (por exemplo, divisão celular) inibindo a atividade de uma proteína quinase B e/ou proteína quinase A.

- Um método para modular um processo celular (por exemplo, divisão celular) inibindo a atividade de uma proteína quinase B e/ou proteína quinase A usando um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste da forma aqui definida.

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, para uso na profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase

A.

- O uso de um composto de fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase A.

- Um método para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase A, cujo método compreende administrar a um indivíduo em necessidade deste um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste da forma aqui definida.

- Um método para tratar uma doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, em uma quantidade eficaz para inibir atividade de proteína quinase A.

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, para inibir proteína quinase A.

- Um método para inibir proteína quinase A, cujo método compreende colocar a quinase em contato com um composto que inibe quinase da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste da forma aqui definida.

- Um método para modular um processo celular (por exemplo divisão celular) inibindo a atividade de uma proteína quinase A usando um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste da forma aqui definida.

- O uso de um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença que surge

do crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida.

- Uma composição farmacêutica compreendendo um composto inédito da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 - Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para uso em medicamento.

- O uso de um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de qualquer um dos estados de doença ou condições aqui descritos.

10 - Um método para o tratamento ou profilaxia de qualquer um dos estados de doença ou condições aqui descritos, cujo método compreende administrar a um paciente (por exemplo, um paciente em necessidade deste) um composto (por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz) da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste da forma aqui definida.

15 - Um método para aliviar ou reduzir a incidência de um estado ou condição de doença aqui descrito, cujo método compreende administrar a um paciente (por exemplo, um paciente em necessidade deste) um composto (por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz) da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste da forma aqui definida.

20 - Um método para a diagnose e tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase B, cujo método compreende (i) selecionar um paciente para determinar se uma doença ou condição da qual o paciente sofre ou pode sofrer é uma que poderia ser suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase B; e (ii) onde indica-se que a doença ou condição da qual o paciente é assim suscetível, desta forma administrar ao paciente um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste da forma aqui definida.

- O uso de um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer

subgrupo deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um estado ou condição de doença em um paciente que foi selecionado e determinou-se que sofre ou está em risco de uma doença ou condição que seria suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase B.

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo deste, da forma aqui definida, para uso no tratamento ou profilaxia de um estado ou condição de doença em um paciente que foi selecionado e determinou-se que sofre ou está em risco de uma doença ou condição que seria suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase B.

- Um método para a diagnose e tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase A, cujo método compreende (i) selecionar um paciente para determinar se uma doença ou condição da qual o paciente sofre ou pode sofrer é uma que poderia ser suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A; e (ii) onde indica-se que a doença ou condição da qual o paciente é assim suscetível, desta forma administrar ao paciente um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste da forma aqui definida.

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, para uso no tratamento ou profilaxia de um estado ou condição de doença em um paciente que foi selecionado e determinou-se que sofre ou está em risco de uma doença ou condição que seria suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A.

- O uso de um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um estado ou condição de

doença em um paciente que foi selecionado e determinou-se que sofre ou está em risco de uma doença ou condição que seria suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A.

- Um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, para uso como um modulador (por exemplo, inibidor) de proteína quinase B e/ou proteína quinase A.

- O uso de um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste, da forma aqui definida, para a fabricação de um medicamento para modular (por exemplo, inibir) proteína quinase B e/ou proteína quinase A.

- Um método para modular (por exemplo, inibir) proteína quinase B e/ou proteína quinase A; cujo método compreende colocar a proteína quinase B e/ou proteína quinase A (por exemplo, em um ambiente celular, por exemplo, *in vivo*) em contato com um composto da fórmula (I) ou (II) ou qualquer subgrupo ou modalidade deste da forma aqui definida.

Preferências e Definições Gerais

Quaisquer referências à fórmula (I) aqui devem ser feitas também para referir-se a qualquer subgrupo dos compostos na fórmula (I) ou (II) ou qualquer modalidade ou exemplo deste, a menos que o contexto claramente requisite.

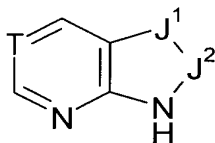
Da forma aqui usada, o termo “modulação”, da forma aplicada para a atividade de uma quinase, se destina a definir uma mudança no nível da atividade biológica da proteína quinase. Assim, modulação engloba mudanças fisiológicas que efetuam um aumento ou diminuição na atividade da proteína quinase relevante. No último caso, a modulação pode ser descrita como “inibição”. A modulação pode surgir direta ou indiretamente e pode ser mediada por qualquer mecanismo e em qualquer nível fisiológico, incluindo, por exemplo, no nível de expressão genética (incluindo, por exemplo, modificação de transcrição, tradução e/ou pós-tradução), no nível de

expressão de genes que codificam elementos regulatórios que agem direta ou indiretamente nos níveis da atividade quinase. Assim, modulação pode implicar na expressão elevada/suprimida ou sobre- ou sob-expressão de uma quinase, incluindo amplificação de gene (isto é, múltiplas cópias genéticas) e/ou maior ou menor expressão por um efeito de transcrição, bem como hiper- (ou hipo-)atividade e (des)ativação da proteína quinase(s) (incluindo (des)ativação por mutação(s)). Os termos “modulado”, “modulação” e “modular” devem ser interpretados desta maneira.

Da forma aqui usada, o termo “mediado”, da forma usada, por exemplo, em conjunto com uma quinase da forma aqui descrita (e aplicado por exemplo, a vários processos fisiológicos, doenças, estados, condições, terapias, tratamentos ou intervenções) se destina a operar limitativamente, de maneira tal que os vários processos, doenças, estados, condições, tratamentos e intervenções aos quais o termo é aplicado são os em que a quinase exerce um papel biológico. Nos casos onde o termo é aplicado a uma doença, estado ou condição, o papel biológico exercido por uma quinase pode ser direta ou indireta e pode ser necessária e/ou suficiente para a manifestação dos sintomas da doença, estado ou condição (ou sua etiologia ou progressão). Assim, atividade quinase (e, em particular, níveis aberrantes de atividade quinase, por exemplo, sobre-expressão de quinase) não precisa necessariamente ser a próxima causa da doença, estado ou condição: ao contrário, contempla-se que as doenças, estados ou condições mediados por quinase incluem os tendo etiologias multifatoriais e progressões complexas em que a quinase em questão é somente parcialmente envolvida. Nos casos onde o termo é aplicado ao tratamento, profilaxia ou intervenção, o papel exercido pela quinase pode ser direta ou indireta e pode ser necessária e/ou suficiente para a operação do tratamento, profilaxia ou resultado da intervenção. Assim, um estado ou condição de doença mediado por um quinase inclui o desenvolvimento de resistência a qualquer medicamento ou

tratamento de câncer particular.

Neste pedido de patente, referências ao “grupo bicíclico” devem, a menos que o contexto indique de outra forma, ser feitas para referir-se ao grupo:



Na definição dos compostos da fórmula (I) anterior e da forma usada daqui em diante, o termo “hidrocarbila” é um termo genérico que engloba alifático e alicíclico tendo uma espinha dorsal toda de carbono e que consiste em átomos de carbono e hidrogênio, exceto onde de outra forma estabelecido.

Em certos casos, da forma aqui definida, um ou mais dos átomos de carbono que constituem a espinha dorsal de carbono podem ser substituídos por um átomo ou grupo de átomos especificados. Exemplos de grupos hidrocarbila incluem alquila, cicloalquila, cicloalquenila, alquenila, alquinila, cicloalquilalquila e cicloalquenilalquila. Os exemplos e preferências expressas a seguir se aplicam a cada um dos grupos substituintes de hidrocarbila ou grupos substituintes contendo hidrocarbila referidos nas várias definições de substituintes para compostos da fórmula (I) e subgrupos destes, da forma aqui definida, a menos que o contexto indique de outra forma.

No geral, a título de exemplo, os grupos hidrocarbila podem ter até cinco átomos de carbono, a menos que o contexto claramente requisite. No subconjunto de grupos hidrocarbila tendo 1 a 5 átomos de carbono, exemplos particulares são grupos hidrocarbila C₁₋₄ (por exemplo, grupos hidrocarbila C1-3 ou grupos hidrocarbila C1-2), exemplos específicos sendo qualquer valor individual ou combinação de valores selecionados de grupos hidrocarbila C₁, C₂, C₃, C₄ ou C₅.

O termo “hidrocarbila saturado”, seja usado sozinho ou junto

com um sufixo, tal como “óxi” (por exemplo, como em “hidrocarbiloíxi”), refere-se a um grupo hidrocarboneto não aromático não contendo nenhuma múltipla ligação, tais como $C=C$ e $C\equiv C$.

5 Grupos hidrocarbila particulares são grupos hidrocarbila saturados, tais como grupos alquila e cicloalquila da forma aqui definida.

O termo “alquila” da forma aqui usada cobre tanto grupos alquila de cadeia reta como ramificada. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 2-metil butila e 3-metil butila e seus isômeros. No
10 subconjunto de grupos alquila tendo 1 a 5 átomos de carbono, exemplos particulares são grupos alquila C_{1-4} (por exemplo, grupos alquila C_{1-3} ou grupos alquila C_{1-2}).

Exemplos de grupos cicloalquila são os derivados de ciclopropano, ciclobutano e ciclopentano.

15 Exemplos de grupos alquenila incluem, mas sem limitações, etenila (vinila), 1-propenila, 2-propenila (alila), isopropenila, butenila, buta-1,4-dienila e pentenila. No subconjunto de grupos alquenila o grupo alquenila terá 2 a 5 átomos de carbono, exemplos particulares sendo grupos alquenila C_{2-4} .

20 Exemplos de grupos cicloalquenila incluem ciclopropenila, ciclobutenila e ciclopentenila.

Exemplos de grupos alquinila incluem, mas sem limitações, grupos etinila e 2-propinila (propargila). No subconjunto de grupos alquinila tendo 2 a 5 átomos de carbono, exemplos particulares são grupos alquinila
25 C_{2-4} .

Exemplos de grupos cicloalquilalquila incluem grupos ciclobutilmetila e ciclopropilmetila.

O termo hidrocarbila C_{1-8} , da forma aqui usada, refere-se a um grupo que consiste em átomos de carbono e hidrogênio e tendo 1 a 8 átomos

de carbono. O termo engloba grupos alquila C_{1-8} , alquenila C_{2-8} , alquinila C_{2-8} , cicloalquila C_{3-8} , cicloalquenila C_{3-8} , fenila, benzila e feniletila em que as preferências e exemplos de cada um dos grupos mencionados são da forma definida anteriormente. Nesta definição, grupos hidrocarbila C_{1-8} particulares

5 são grupos alquila de 1 a 6 átomos de carbono (por exemplo, até 5 ou até 4 ou até 3 átomos de carbono), grupos cicloalquila de 3 a 7 (mais preferivelmente 3 a 6) átomos de carbono, grupos fenila, benzila e feniletila (por exemplo, 1-feniletila ou 2-feniletila), um subconjunto de grupos hidrocarbila C_{1-8} que consistem em grupos alquila C_{1-6} e cicloalquila C_{3-6} e em particular grupos

10 alquila C_{1-4} e cicloalquila C_{3-6} , tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, *terc*-butila, ciclopropila e ciclobutila.

O termo hidrocarbila C_{1-5} define um subconjunto de grupos hidrocarbila C_{1-8} e refere-se a um grupo que consiste em átomos de carbono e hidrogênio e tendo 1 a 5 átomos de carbono. O termo engloba grupos alquila

15 C_{1-5} , alquenila C_{2-5} , alquinila C_{2-5} , cicloalquila C_{3-5} , e cicloalquenila C_{3-5} em que as preferências e exemplos de cada um dos grupos mencionados anteriormente são da forma definida anteriormente. Nesta definição, grupos hidrocarbila C_{1-5} particulares são grupos alquila C_{1-5} e cicloalquila C_{3-5} . Exemplos particulares de grupos alquila C_{1-5} e cicloalquila C_{3-5} são metila,

20 etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, *terc*-butila, ciclopropila e ciclobutila.

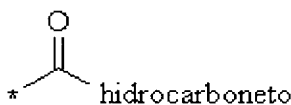
O termo hidrocarbila C_{1-4} define um subconjunto de grupos hidrocarbila C_{1-5} e refere-se a um grupo que consiste em átomos de carbono e hidrogênio e tendo 1 a 4 átomos de carbono. O termo engloba grupos alquila

25 C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , alquinila C_{2-4} , cicloalquila C_{3-4} , e cicloalquenila C_{3-4} em que as preferências e exemplos de cada um dos grupos mencionados anteriormente são da forma definida anteriormente. Nesta definição, grupos hidrocarbila C_{1-4} particulares são grupos alquila C_{1-4} e cicloalquila C_{3-4} , tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, *terc*-butila,

ciclopropila e ciclobutila.

Em certos casos da forma aqui definida, estabelece-se que um ou mais átomos de carbono de um grupo hidrocarbila podem opcionalmente ser substituídos por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ ou X¹C(X²)X¹ (ou um subgrupo deste) em que X¹ e X² são da forma definida anteriormente, desde que pelo menos um átomo de carbono do grupo hidrocarbila permaneça. Por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono do grupo hidrocarbila podem ser substituídos por um dos átomos ou grupos listados, e os átomos ou grupos de substituição podem ser os mesmos ou diferentes. No geral, o número de átomos de carbono retos ou de espinha dorsal substituídos corresponderão ao número de átomos retos ou da espinha dorsal no grupo que os substituem. Exemplos de grupos em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila foram substituídos por um átomo ou grupo de substituição da forma definida anteriormente incluem éteres e tioéteres (C substituído por O ou S), amidas, ésteres, tioamidas e tioésteres (C-C substituído por X¹C(X²) ou C(X²)X¹), sulfonas e sulfóxidos (C substituído por SO ou SO₂), aminas (C substituído por NR^c), e uréias, carbonatos e carbamatos (C-C-C substituído por X¹C(X²)X¹).

O termo acila C₁₋₄ da forma aqui usada (seja como uma fração direta ou como parte de um outro grupo, tais como um grupo acilamino ou acilóxi) refere-se a um grupo contendo até 4 átomos de carbono e tendo a fórmula:



onde o asterisco mostra o ponto de anexação ao restante da molécula e “hidrocarboneto” é um grupo hidrocarboneto de 1 a 3 átomos de carbono. O grupo hidrocarboneto pode ser saturado ou insaturado e pode ser um grupo alquila, alquenila ou alquinila, da forma aqui definida, ou um anel ciclopropila. Em uma modalidade geral, o grupo hidrocarboneto é um grupo

alquila ou ciclopropila. Em uma outra modalidade geral, o grupo hidrocarboneto é um grupo alquila.

Grupos acila C_{1-4} particulares são acetila, propanoíla e isopropanoíla.

5 O termo “aza-cicloalquila” da forma aqui usada refere-se a um grupo cicloalquila em que um dos membros de carbono no anel foi substituído por um átomo de nitrogênio. Assim, exemplos de grupos aza-cicloalquila incluem piperidina e pirrolidina. O termo “oxa-cicloalquila” da forma aqui usada refere-se a um grupo cicloalquila em que um dos membros de carbono
10 no anel foi substituído por um átomo de oxigênio. Assim, exemplos de grupos oxa- cicloalquila incluem tetraidrofurano e tetraidrofurano. De uma maneira análoga, os termos “diaza-cicloalquila”, “dioxo-cicloalquila” e “aza-oxa-cicloalquila” referem-se respectivamente aos grupos cicloalquila em que dois membros de carbono no anel foram substituídos por dois átomos de
15 nitrogênio, ou por dois átomos de oxigênio, ou por um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio.

A definição “ R^a - R^b ” da forma aqui usada, tanto com relação aos substituintes presentes em uma fração carbocíclica quanto heterocíclica, quanto com relação a outros substituintes presentes em outros locais nos
20 compostos da fórmula (I), inclui *inter alia* compostos em que R^a é selecionado de uma ligação, O, CO, OC(O), SC(O), $NR^cC(O)$, OC(S), SC(S), $NR^cC(S)$, OC(NR^c), SC(NR^c), $NR^cC(NR^c)$, C(O)O, C(O)S, C(O) NR^c , C(S)O, C(S)S, C(S) NR^c , C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c) NR^c , OC(O)O, SC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(S)O, SC(S)O, $NR^cC(S)O$, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O,
25 $NR^cC(NR^c)O$, OC(O)S, SC(O)S, $NR^cC(O)S$, OC(S)S, SC(S)S, $NR^cC(S)S$, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, $NR^cC(NR^c)S$, OC(O) NR^c , SC(O) NR^c , $NR^cC(O)$ NR^c , OC(S) NR^c , SC(S) NR^c , $NR^cC(S)NR^c$, OC(NR^c) NR^c , SC(NR^c) NR^c , $NR^cC(NR^c)NR^c$, S, SO, SO₂, NR^c , SO₂ NR^c e NR^cSO_2 em que R^c é da forma definida anteriormente.

A fração R^b pode ser hidrogênio ou pode ser um grupo hidrocarbila C_{1-8} opcionalmente substituído da forma definida anteriormente. Exemplos de grupos hidrocarbila são da forma apresentada anteriormente.

Quando R^a é O e R^b é um grupo hidrocarbila C_{1-5} , R^a e R^b juntos formam um grupo hidrocarbiloxi. Grupos hidrocarbiloxi preferidos incluem hidrocarbiloxi saturado, tais como alcóxi (por exemplo, alcóxi C_{1-5} , mais normalmente alcóxi C_{1-4} , tais como etóxi e metóxi, particularmente metóxi), cicloalcóxi (por exemplo, cicloalcóxi C_{3-5} , tais como ciclopropiloxi, ciclobutilóxi e ciclopentiloxi, e cicloalquialcóxi (por exemplo, ciclopropilmetóxi).

Onde estabelecido, os grupos hidrocarbiloxi podem ser substituídos por vários substituintes da forma aqui definida. Por exemplo, os grupos alcóxi podem ser substituídos por halogênio (por exemplo, como em difluorometóxi e trifluorometóxi), hidróxi (por exemplo, como em hidroxietóxi), alcóxi C_{1-2} (por exemplo, como em metoxietóxi), hidróxi-alquila C_{1-2} (como em hidroxietoxietóxi) ou um grupo cíclico (por exemplo, um grupo cicloalquila da forma definida anteriormente).

Quando R^a é uma ligação e R^b é um grupo hidrocarbila C_{1-5} , exemplos de grupos hidrocarbila R^a-R^b são da forma definida anteriormente. Os grupos hidrocarbila podem ser grupos saturados, tais como cicloalquila e alquila e exemplos particulares de tais grupos incluem metila, etila e ciclopropila. Os grupos hidrocarbila (por exemplo, alquila) podem ser substituídos por vários grupos e átomos da forma aqui definida. Exemplos de grupos alquila substituídos incluem grupos alquila substituídos por um ou mais átomos de halogênio, tais como flúor e cloro (exemplos particulares incluindo grupos bromoetila, cloroetila, difluorometila, 2,2,2-trifluoretila e perfluoralquila, tal como trifluorometila), ou hidróxi (por exemplo, hidroximetila e hidroxietila), acilóxi C_{1-5} (por exemplo, acetoximetila), amino e mono- e dialquilamino (por exemplo, aminoetila, metilaminoetila,

dimetilaminometila, dimetilaminoetila e *terc*-butilaminometila), alcóxi (por exemplo, alcóxi C₁₋₂, tal como metóxi – como em metóxiel), e grupos cíclicos, tais como grupos cicloalquila da forma definida anteriormente).

Quando R^a é SO₂NR^c, R^b pode ser, por exemplo, hidrogênio ou um grupo hidrocarbila C₁₋₅ opcionalmente substituído. Exemplos de R^a-R^b onde R^a é SO₂NR^c incluem grupos aminosulfonila, alquila minossulfonila C₁₋₄ e di-alquila minossulfonila C₁₋₄.

Exemplos de grupos R^a-R^b onde R^a é SO₂ incluem grupos alquilsulfonila. Um exemplo particular é metilsulfonila.

Quando R^a é NR^c, R^b pode ser, por exemplo, hidrogênio ou um grupo hidrocarbila C₁₋₅ opcionalmente substituído. Exemplos de R^a-R^b onde R^a é NR^c incluem amino, alquilamino C₁₋₄ (por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino), di-alquilamino C₁₋₄ (por exemplo, dimetilamino e dietilamino) e cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino).

Referências aos grupos “carbocíclicos” e “heterocíclicos” da forma aqui usada devem, a menos que o contexto indique de outra forma, incluir sistemas de anel tanto aromáticos quanto não aromáticos. No geral, tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos e podem conter, por exemplo, 3 a 12 membros no anel, mais normalmente 5 a 10 membros no anel. Exemplos de grupos monocíclicos são grupos contendo 3, 4, 5, 6, 7, e 8 membros no anel, mais normalmente 3 a 7, e preferivelmente 5 ou 6 membros no anel. Exemplos de grupo bicíclicos são os contendo 8, 9, 10, 11 e 12 membros no anel, e mais normalmente 9 ou 10 membros no anel.

Os grupos carbocíclicos ou heterocíclicos podem ser grupos arila ou heteroarila tendo de 5 a 12 membros no anel, mais normalmente de 5 a 10 membros no anel. O termo “arila” da forma aqui usada refere-se a um grupo carbocíclico tendo caráter aromático e o termo “heteroarila” é aqui usado para denotar um grupo heterocíclico tendo caráter aromático. Os termos

“arila” e “heteroarila” englobam sistemas de anel policíclicos (por exemplo, bicíclico) em que um ou mais anéis são não aromáticos, desde que pelo menos um anel seja aromático. Em sistemas policíclicos como este, o grupo pode ser anexado ao anel aromático ou por um anel não aromático. Os grupos arila ou heteroarila podem ser grupos monocíclicos ou bicíclicos e podem ser não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes, por exemplo, um ou mais grupos R^{10} da forma aqui definida.

O termo grupo não aromático engloba sistemas de anel insaturados sem caráter aromático, sistemas de anel carbocíclico e heterocíclico parcialmente saturado e completamente saturado. Os termos “insaturado” e “parcialmente saturado” referem-se aos anéis em que a estrutura(s) do anel contém átomos que compartilham mais que uma ligação de valência isto é, o anel contém pelo menos uma ligação múltipla, por exemplo, uma ligação $C=C$, $C\equiv C$ ou $N=C$. O termo “completamente saturado” refere-se a anéis onde não existe nenhuma ligação múltipla entre os átomos do anel. Grupos carbocíclicos saturados incluem grupos cicloalquila da forma definida a seguir. Grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluem grupos cicloalquenila da forma definida a seguir, por exemplo, ciclopentenila, cicloheptenila e ciclooctenila.

Exemplos de grupos heteroarila são grupos monocíclicos e bicíclicos de cinco a doze membros no anel, e mais normalmente de cinco a dez membros no anel. O grupo heteroarila pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou uma estrutura bicíclica formada de anéis de cinco a seis membros fundidos ou dois anéis de seis membros fundidos. Cada anel pode conter até cerca de quatro heteroátomos tipicamente selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Tipicamente o anel heteroarila conterá até 3 heteroátomos, mais normalmente até 2, por exemplo, um único heteroátomo. Em uma modalidade, o anel heteroarila contém pelo menos um átomo de nitrogênio do anel. Os átomos de nitrogênio

nos anéis de heteroarila podem ser básicos, como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não básico como no caso de um nitrogênio do indol ou pirrol. No geral, o número de átomos de nitrogênio básicos presentes no grupo heteroarila, incluindo qualquer grupo substituinte amino do anel, será menos que cinco.

Exemplos de grupos heteroarila de cinco membros incluem, mas sem limitações, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol e tetrazol.

Exemplos de grupos heteroarila de seis membros incluem, mas sem limitações, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina.

Um grupo heteroarila bicíclico pode ser, por exemplo, um grupo selecionado de:

a) um anel benzeno fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

b) um anel piridina fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

c) um anel pirimidina fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

d) um anel pirrol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

e) um anel pirazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

f) um anel pirazina fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

g) um anel imidazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

h) um anel oxazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

i) um anel isoxazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros

contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

j) um anel tiazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

k) um anel isotiazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

l) um anel tiofeno fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

m) um anel furano fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

n) um anel cicloexila fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel; e

o) um anel ciclopentila fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel.

Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de seis membros fundido a um anel de cinco membros incluem, mas sem limitações, grupos benzfurano, benztiofeno, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benztiazol, benzisotiazol, isobenzofuran, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por exemplo, adenina, guanina), indazol, benzodioxol e pirazolopiridina.

Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo dois anéis de seis membros fundidos incluem, mas sem limitações, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxan, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina e pteridina.

Exemplos de grupos arila e heteroarila policíclicos contendo um anel aromático e um anel não aromático incluem grupos tetraidronaftaleno, tetraidroisoquinolina, tetraidroquinolina, diidrobentzeno, diidrobenzfurano, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-

tetraidrobenzofurano, indoline e indano.

Exemplos de grupos arila carbocíclicos incluem grupos fenila, naftila, indenila, e tetraidronaftila.

Exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos incluem grupos heterocíclicos não substituídos ou substituídos (por um ou mais grupos R^{10}) tendo de 3 a 12 membros no anel, tipicamente 4 a 12 membros no anel, e mais normalmente de 5 a 10 membros no anel. Tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos, por exemplo, e tipicamente têm de 1 a 5 heteroátomos membros do anel (mais normalmente 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos membros do anel) tipicamente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Quando enxofre está presente ele pode, onde a natureza dos átomos e grupos adjacentes permite, existir como $-S-$, $-S(O)-$ ou $-S(O)_2-$.

Os grupos heterocíclicos podem conter, por exemplo, frações de éter cíclicas (por exemplo, como em tetraidrofurano e dioxano), frações de tioéter cíclicas (por exemplo, como em tetraidrotiofeno e ditiano), frações amina cíclicas (por exemplo, como em pirrolidina), frações amida cíclicas (por exemplo, como em pirrolidona), frações de uréia cíclicas (por exemplo, como em imidazolidin-2-ona), frações de tiouréia cíclicas, frações de tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, frações de éster cíclicas (por exemplo, como em butirolactona), sulfonas cíclicas (por exemplo, como em sulfolano e sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas e combinações destes (por exemplo, morfolina e tiomorfolina e seus S-óxidos e S,S-dióxidos).

Exemplos de grupos monocíclicos não aromáticos heterocíclicos incluem grupos monocíclicos heterocíclicos de 5, 6 e 7 membros. Exemplos particulares incluem morfolina, tiomorfolina e seus S-óxidos e S,S-dióxidos (particularmente tiomorfolina), piperidina (por exemplo, 1-piperidinila, 2-piperidinila 3-piperidinila e 4-piperidinila), N-alquil piperidinas, tais como N-metil piperidina, piperidona, pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila e 3-pirrolidinila), pirrolidona,

azetidina, pirano (2H-pirano ou 4H-pirano), diidrotiofeno, diidropirano, diidrofurano, diidrotiazol, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, dioxano, tetraidrofurano (por exemplo, 4-tetraidro piranoila), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, e N-alquil piperazinas, tais como N-metil piperazina, N-etil piperazina e N-isopropilpiperazina. No geral, grupos heterocíclicos não aromáticos preferidos incluem piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina e N-alquil piperazinas.

Exemplos de grupos carbocíclicos não aromáticos incluem grupos cicloalcano, tais como grupos cicloexila e ciclopentila, cicloalquenila, tais como ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila e ciclooctenila, bem como cicloexadienila, ciclooctatetraeno, tetraidronaftenila e decalinila.

Grupos carbocíclicos não aromáticos preferidos são anéis monocíclicos e acima de tudo preferivelmente anéis monocíclicos saturados.

Exemplos típicos são anéis carbocíclicos saturados de três, quatro, cinco ou seis membros, por exemplo, anéis ciclopentila e cicloexila opcionalmente substituídos.

Um subconjunto de grupos carbocíclicos não aromáticos incluem grupos monocíclicos não substituídos ou substituídos (por um ou mais grupos R^{10}) e particularmente grupos monocíclicos saturados, por exemplo, grupos cicloalquila. Exemplos de tais grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila; mais tipicamente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila, particularmente cicloexila.

Exemplos adicionais de grupos cíclicos não aromáticos incluem sistemas de anel ligados, tais como bicicloalcanos e azabicicloalcanos, embora tais sistemas de anel ligados sejam geralmente menos preferidos. Por “sistemas de anel ligados” entende-se sistemas de anel em que dois anéis compartilham mais que dois átomos, ver, por exemplo,

Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4ª Edição, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Exemplos de sistemas de anel ligados incluem biciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano e aza-biciclo[3.2.1]octano.

Onde é feita referência aqui aos grupos carbocíclicos ou heterocíclicos, o anel carbocíclico ou heterocíclico pode, a menos que o contexto indique de outra forma, ser não substituído ou substituído por um ou mais grupos substituintes R^{10} selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-Hidrocarbílamo C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel, e um grupo hidrocarbila C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbílamo C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogênio hidrocarbila e C_{1-4} ; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou =NR^c.

Onde o grupo substituinte R^{10} compreende ou inclui um grupo carbocíclico ou heterocíclico, o dito grupo carbocíclico ou heterocíclico pode ser não substituído ou pode em si ser substituído por um ou mais grupos substituintes R^{10} adicionais. Em um subgrupo de compostos da fórmula (I), tais grupos substituintes adicionais R^{10} podem incluir grupos carbocíclicos ou heterocíclicos, que são tipicamente não em si adicionalmente substituídos. Em um outro subgrupo de compostos da fórmula (I), os ditos substituintes

adicionais não incluem grupos carbocíclicos ou heterocíclicos, mas são de outra maneira selecionados dos grupos listados anteriormente na definição de R^{10} .

Os substituintes R^{10} podem ser selecionados, de maneira tal que eles contêm não mais que 20 átomos não hidrogênio, por exemplo, não mais que 15 átomos não hidrogênio, por exemplo, não mais que 12, ou 10, ou 9, ou 8, ou 7, ou 6, ou 5 átomos não hidrogênio.

Um subgrupo de substituintes R^{10} é representado por R^{10a} que consiste em substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-Hidrocarbílamo C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, OC(NR^c), C(O)O, C(O) NR^c , OC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(O) NR^c , $NR^cC(O)NR^c$, S, SO, SO₂, NR^c , SO₂ NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel, e um grupo hidrocarbílamo C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-hidrocarbílamo C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbílamo C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂, NR^c , OC(O), $NR^cC(O)$, OC(NR^c), C(O)O, C(O) NR^c , OC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(O) NR^c ou $NR^cC(O)NR^c$;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbílamo C_{1-4} .

Um outro subgrupo de substituintes R^{10} é representado por R^{10b} que consiste em substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, amino, mono- ou di-alquilamino C_{1-4} , ciclopropilamino, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, OC(NR^c), C(O)O, C(O) NR^c , S, SO, SO₂, NR^c , SO₂ NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado

de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel, e um grupo hidrocarbila C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, amino, mono- ou di-alquilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂ ou NR^c; desde que R^a não é uma ligação quando R^b é hidrogênio; e

R^c é selecionado de hidrogênio e alquila C_{1-4} .

Um subgrupo adicional de substituintes R¹⁰ é representado por R^{10c} que consiste em substituintes selecionados de: halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, amino, mono- ou di-alquilamino C_{1-4} , ciclopropilamino, grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel dos quais 0, 1 ou 2 são selecionados de O, N e S e o restante é átomo de carbono, em que os grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano e metóxi;

um grupo R^a-R^b;

R^a é uma ligação, O, CO, OC(O), NR^cC(O), OC(NR^c), C(O)O, C(O)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂;

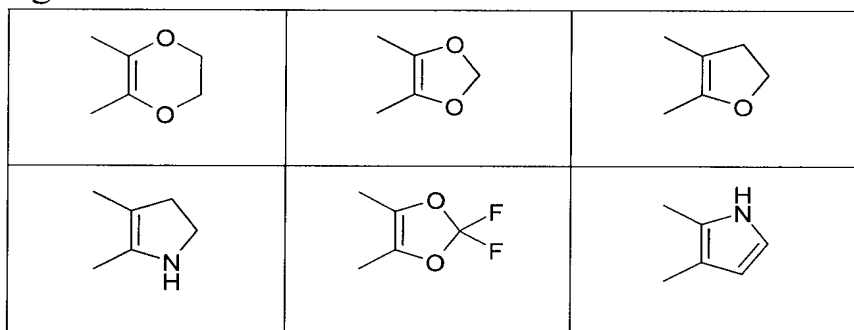
R^b é selecionado de hidrogênio, grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel dos quais 0, 1 ou 2 são selecionados de O, N e S e o restante é átomo de carbono, em que o grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano e metóxi;

e R^b é adicionalmente selecionado de um grupo hidrocarbila C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, amino, mono- ou di-alquilamino C_{1-4} , grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel

dos quais 0, 1 ou 2 são selecionados de O, N e S e o restante é átomo de carbono, em que o grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano e metóxi, e em que um ou dois átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S ou NR^c ; desde que R^a não é uma ligação quando R^b é hidrogênio; e

R^c é selecionado de hidrogênio e alquila C_{1-4} .

Onde os grupos carbocíclicos ou heterocíclicos têm um par de substituintes nos átomos do anel adjacente, os dois substituintes podem ser ligados de maneira a formar um grupo cíclico. Por exemplo, um par de substituintes adjacentes nos átomos de carbono adjacentes de um anel pode ser ligado por meio de um ou mais heteroátomos e grupos alquilenos opcionalmente substituídos para formar um grupo oxa-, dioxo-, aza-, diaza- ou oxa-aza-cicloalquila fundido. Exemplos de tais grupos substituintes ligados incluem:



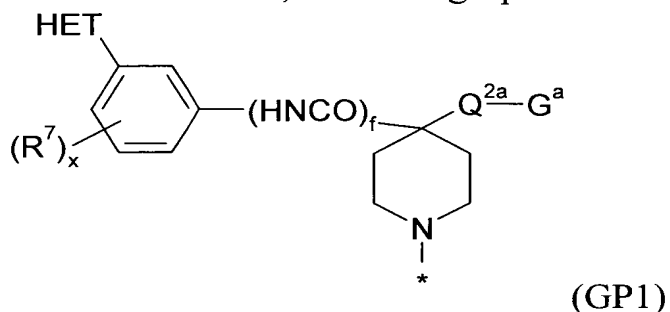
Exemplos de substituintes de halogênio incluem flúor, cloro, bromo e iodo. Flúor e cloro são particularmente preferidos.

Modalidades Específicas e Preferências para GP1, GP2, HET, Q^{2a} , G^a , V, T, J^1 , J^2 e R^{1a} R^{11}

Na fórmula (I), R^4 é selecionado de hidrogênio, halogênio, hidrocarbila C_{1-5} saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 e NH_2 . Em uma modalidade geral, R^4 é hidrogênio.

GP1

Em uma modalidade, GP é um grupo GP1:



em que f é 0 ou 1, x é 0, 1, 2 ou 3 e HET é um grupo heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo até 4 heteroátomos membros do anel e sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} selecionado de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-hidroxycarbilamino C_{1-5} , um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino e mono- ou di-hidrocarbilarilamino C_{1-4} , e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-5} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5} ;
 X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou =NR^c;
 T é CH ou N;
 J^1-J^2 representa um grupo selecionado de N=CH, $(R^q)C=N$, HN-C(O), H₂C-C(O), N=N e $(R^q)C=CH$;

R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;
 Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é C(O)NR²R³, CN, NR²R³ ou OH;
 R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C_{1-5} e alcanóila C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanóila são

opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; ou NR^2R^3 forma um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado opcionalmente contendo, além do átomo de nitrogênio de NR^2R^3 um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S, o anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquila C_{1-4} ; e

R^7 é selecionado de hidrogênio, flúor, cloro, trifluorometila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometóxi e ciano.

Em um grupo de compostos, f é 0.

10 Em um outro grupo de compostos, f é 1.

Em um subgrupo de compostos, $\text{J}^1\text{-J}^2$ representa um grupo selecionado de N=CH , HC=N , HN-C(O) , $\text{H}_2\text{C-C(O)}$, N=N e HC=CH .

Em GP1, T pode ser nitrogênio ou CH e $\text{J}^1\text{-J}^2$ pode representar um grupo selecionado de N=CH , N=N , HC=N , HN-C(O) , $\text{H}_2\text{C-C(O)}$ e
15 HC=CH . Assim o grupo bicíclico pode tomar a forma de, por exemplo:

- uma purina (T é N, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é N=CH);
- um 3H-imidazo[4,5-b]piridina (T é CH, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é N=CH);
- um 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (T é N, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é HC=CH);
- um 1H-pirrol[2,3-b]piridina (T é CH, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é HC=CH);
- 20 - um 5,7-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (T é N, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é $\text{H}_2\text{C-C(O)}$);

- um 3H-[1,2,3]triazol[4,5-d]pirimidina (T é N, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é N=N);
- um 3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina (T é CH, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é N=N);
- um 7,9-diidro-purin-8-ona (T é N, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é HN-C(O));
- 25 - um 1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (T é N, $\text{J}^1\text{-J}^2$ é HC=N); ou
- um pirazol[3,4-b]piridina (T é CR^5 , $\text{J}^1\text{-J}^2$ é HC=N).

Em um subgrupo de compostos, T é N e $\text{J}^1\text{-J}^2$ é HNC(CO) .

Em um outro subgrupo de compostos, T é N e $\text{J}^1\text{-J}^2$ é N=CH .

Em um subgrupo adicional de compostos, T é e $\text{J}^1\text{-J}^2$ é HC=N .

Em um outro subgrupo de compostos, T é N e J^1 - J^2 é HC=CH.

Em um outro subgrupo de compostos, J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de HC=N, HC=CH, (Br)C=N, (Cl)C=N, (Me)C=N, (Br)C=CH, (Cl)C=CH e (Me)C=CH.

5 Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono. O grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado pode ser um grupo alquilenos de cadeia reta ou ramificada de 1 a 3 átomos de carbono. Em um subgrupo de compostos, Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(CH_2)_a$ onde a é 1, 2 ou 3. Preferivelmente, 10 Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(CH_2)_a$ onde a é 1 ou 2, e mais preferivelmente é 1. Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(CH_2)_a$ onde a é 1, 2. G^a é C(O)NR²R³, CN, NR²R³ ou OH. Preferivelmente G^a é NR²R³.

Em um grupo de compostos, R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C₁₋₅ e alcanóila C₁₋₅ em que os grupos 15 alquila e alcanóila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

Em um grupo preferido de compostos, R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C₁₋₄ em que os 20 grupos alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

Mais preferivelmente, o grupo alquila opcionalmente substituído que formam parte de NR²R³ é um grupo alquila C₁, C₂ ou C₃, por exemplo, um grupo metila.

25 Em um subgrupo de compostos particular, R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogênio e metila e, assim, NR²R³ podem ser um grupo amino, metilamino ou dimetilamino.

Em uma modalidade, NR²R³ é um grupo amino. Em uma outra modalidade particular, NR²R³ é um grupo metilamino. Em uma modalidade

adicional particular, NR^2R^3 é um grupo dimetilamino.

Em uma outra modalidade, NR^2R^3 forma um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado opcionalmente contendo, além do átomo de nitrogênio de NR^2R^3 um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S, o anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquila C_{1-4} . Preferivelmente o anel heterocíclico é um anel de 4 a 6 membros e mais preferivelmente o anel heterocíclico é um anel de 5 a 6 membros. Exemplos de tais anéis heterocíclicos incluem azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina e o S-óxido e S,S-dióxido deste. Um anel heterocíclico particular é pirrolidina.

O anel benzeno ao qual o grupo HET é anexado pode ter anexado a ele 0, 1, 2 ou 3 substituintes R^7 além do grupo HET. Preferivelmente existem 0, 1 ou 2 tais substituintes, e mais preferivelmente 0 ou 1. Em uma modalidade, x é 0. Em uma outra modalidade x é 1.

O grupo HET é um grupo heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo até 4 heteroátomos membros do anel e sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} . O grupo heterocíclico pode ser aromático (heteroarila) ou não aromático.

Em uma modalidade, o grupo HET é um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico contendo até 3 heteroátomos membros do anel e sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} . Como tal, pode conter 5 a 12 membros no anel, mais normalmente 5 a 10 membros no anel. Exemplos de grupos monocíclicos são grupos contendo 5 e 6 membros no anel. Exemplos de grupo bicíclicos são os que contém 9 e 10 membros no anel.

O termo “heteroarila” é aqui usado para denotar um grupo heterocíclico tendo caráter aromático e inclui grupos bicíclicos em que um anel é não aromático, desde que o outro anel seja aromático. Tais grupos podem ser anexados pelo anel aromático ou por um anel não aromático.

Exemplos de grupos heteroarila são anéis monocíclicos de cinco membros ou seis membros ou uma estrutura bicíclica formada de anéis de cinco a seis membros fundidos ou dois anéis de seis membros fundidos. Cada anel pode conter até cerca de quatro heteroátomos tipicamente selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Tipicamente o anel heteroarila conterà até 3 heteroátomos, mais normalmente até 2, por exemplo, um único heteroátomo. Em uma modalidade, o anel heteroarila contém pelo menos um átomo de nitrogênio do anel. Os átomos de nitrogênio no anel heteroarila pode ser básico, como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não básico como no caso de um nitrogênio do indol ou pirrol. No geral, o número de átomos de nitrogênio básicos presentes no grupo heteroarila, incluindo qualquer substituintes do anel do grupo amino, será menos que.

Exemplos de grupos heteroarila de cinco membros incluem, mas sem limitações, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol e tetrazol.

Exemplos de grupos heteroarila de seis membros incluem, mas sem limitações, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina.

Um grupo heteroarila bicíclico pode ser, por exemplo, um grupo selecionado de:

a) um anel benzeno fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

b) um anel piridina fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

c) um anel pirimidina fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

d) um anel pirrol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

e) um anel pirazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

f) um anel pirazina fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

g) um anel imidazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

5 h) um anel oxazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

i) um anel isoxazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

10 j) um anel tiazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

k) um anel isotiazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos do anel;

l) um anel tiofeno fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

15 m) um anel furano fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel;

n) um anel cicloexila fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel; e

20 o) um anel ciclopentila fundido a um anel de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel.

Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de seis membros fundido a um anel de cinco membros incluem, mas sem limitações, grupos benzfurano, benztiofeno, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzitiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por exemplo, adenina, 25 guanina), indazol, benzodioxol e pirazolpiridina.

Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo dois anéis de seis membros fundidos incluem, mas sem limitações, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno,

cromano, isocromano, benzodioxan, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina e pteridina.

Exemplos de grupos heteroarila contendo um anel aromático e um anel não aromático incluem tetraidroisoquinolina, tetraidroquinolina, diidrobentzeno, diidrobenzfurano, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetraidrobenzofurano e indolina.

Um subconjunto de grupos heteroarila consiste em benzoxazol, piridina, pirazol e tiofeno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ou subconjuntos de subgrupos destes da forma aqui definida. Em uma modalidade, os grupos heteroarila são não substituídos. Em uma outra modalidade, os grupos heteroarila são substituídos.

Um outro subconjunto de grupos heteroarila consiste em benzoxazol, piridina, pirimidina, pirazol e tiofeno, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} .

O grupo HET é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} ou subconjuntos de subgrupos destes da forma aqui definida.

Quando HET é um grupo heteroarila, mais tipicamente os substituintes são selecionados de um grupo R^{11a} que consiste em flúor, cloro, bromo, hidróxi, trifluorometila, ciano, carbóxi, amino, mono- ou di-hidrocarbilamino C_{1-4} , um grupo $R^{aa}-R^{bb}$ em que R^{aa} é uma ligação, O, CO, OC(O), $NR^{cc}C(O)$, $OC(NR^{cc})$, $C(O)O$, $C(O)NR^{cc}$, $OC(O)O$, $NR^{cc}C(O)O$, $OC(O)NR^{cc}$, $NR^{cc}C(O)NR^{cc}$, S, SO, SO_2 , NR^{cc} , SO_2NR^{cc} e $NR^{cc}SO_2$; e R^{bb} é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, flúor, cloro, bromo, ciano, carbóxi, amino e mono- ou di- hidrocarbilamino C_{1-2} , e em que um átomo de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-4} pode opcionalmente ser substituído por O ou S; e R^{cc} é selecionado de hidrogênio e alquila C_{1-3} .

Quando HET é um grupo heteroarila, mais preferivelmente, os substituintes são selecionados de um grupo R^{11b} que consiste em flúor, cloro, bromo, hidróxi, trifluorometila, ciano, amino, mono- ou di- alquilamino C_{1-2} , um grupo $R^{aaa}-R^{bbb}$ em que R^{aaa} é uma ligação, O, CO, OC(O), $NR^{cc}C(O)$, OC(NR^{cc}), C(O)O, C(O) NR^{cc} , S, SO, SO₂, NR^{cc} , SO₂ NR^{cc} e $NR^{cc}SO_2$; R^{bbb} é selecionado de hidrogênio e alquila C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, alcóxi C_{1-2} , oxo, flúor, cloro, bromo, ciano, amino e mono- ou di- alquilamino C_{1-2} ; e R^{cc} é hidrogênio ou alquila C_{1-3} .

10 Substituintes particulares R^{11} são selecionados de flúor; cloro; alcóxi C_{1-4} ; trifluorometila; trifluorometóxi; difluorometóxi; e alquila C_{1-4} .

Preferivelmente, existem 0, 1 ou 2 substituintes e mais particularmente 0 ou 1 substituintes.

15 Substituintes preferidos R^{11} são flúor; cloro; metóxi; trifluorometila; trifluorometóxi; difluorometóxi; e metila.

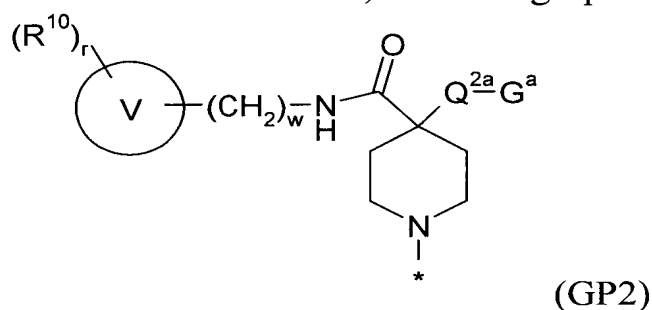
Substituintes mais preferidos são (i) flúor, cloro e metila ou (ii) cloro e metila.

O grupo HET pode alternativamente ser um grupo heterocíclico não aromático. Exemplos de grupos não aromáticos são grupos heterocíclicos monocíclicos e bicíclicos contendo de 1 a 10 membros no anel e até três heteroátomos selecionados de O, N e S. Mais particularmente, o grupo HET pode ser um grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 membros no anel dos quais até 2 são heteroátomos selecionados de O, N e S. Por exemplo, o grupo heterocíclico monocíclico pode conter membros no anel do heteroátomo de nitrogênio e opcionalmente um membro no anel do heteroátomo adicional selecionados de O, N e S. Exemplos particulares de tais grupos heterocíclicos incluem azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, piperazina, morfolina e tiomorfolina. Um grupo heterocíclico preferido é piperidina. Em cada uma das definições anteriores do grupo heterocíclico não

aromático HET, o anel heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes que podem ser selecionados dos grupos R^{11} , R^{11a} e R^{11b} e subconjuntos destes da forma aqui definida. Substituintes particulares incluem alquila C_{1-4} , tal como metila. Um exemplo específico de um grupo não aromático HET é 4,4-dimetilpiperidina.

GP2

Em uma outra modalidade, GP é um grupo GP2:



em que

o anel V é um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico e 5 a 10 membros no anel contendo até 4 heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S;

r é 0, 1, 2, 3 ou 4 (por exemplo, r é 0, 1 ou 2);

w é 0 ou 1;

T é CH ou N;

J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $(R^q)C=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $(R^q)C=CH$;

R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é $C(O)NR^2R^3$, CN , NR^2R^3 ou OH ;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C_{1-5} e alcanoíla C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; e

R^{10} é selecionado de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbamilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel, e um grupo hidrocarbila C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbamilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-4} ; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou = NR^c .

Em uma modalidade, a fração r é 0, 1 ou 2; isto é, existem 0, 1 ou 2 substituintes R^{10} anexados ao anel V.

Em um subgrupo de compostos, J^1-J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $HC=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $HC=CH$.

Em um outro subgrupo de compostos, J^1-J^2 representa um grupo selecionado de $HC=N$, $HC=CH$, $(Br)C=N$, $(Cl)C=N$, $(Me)C=N$, $(Br)C=CH$, $(Cl)C=CH$ e $(Me)C=CH$.

Em GP2, T pode ser nitrogênio ou CH e J^1-J^2 pode representar um grupo selecionado de $N=CH$, $N=N$, $HC=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$ e $HC=C(R^6)$. Assim o grupo bicíclico pode ter a forma de, por exemplo:

- uma purina (T é N, J^1-J^2 é $N=CH$);
- um 3H-imidazo[4,5-b]piridina (T é CH, J^1-J^2 é $N=CH$);
- um 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (T é N, J^1-J^2 é $HC=CH$);
- um 1H-pirrol[2,3-b]piridina (T é CH, J^1-J^2 é $HC=CH$);
- um 5,7-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (T é N, J^1-J^2 é

$\text{H}_2\text{C}-\text{C}(\text{O})$);

- um 3H-[1,2,3]triazol[4,5-d]pirimidina (T é N, J^1-J^2 é N=N);
- um 3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina (T é CH, J^1-J^2 é N=N);
- um 7,9-diidro-purin-8-ona (T é N, J^1-J^2 é HN-C(O));
- um 1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (T é N, J^1-J^2 é HC=N); ou
- um pirazol[3,4-b]piridina (T é CR⁵, J^1-J^2 é HC=N).

Grupos bicíclicos particulares são 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina e 1H-pirrol[2,3-b]piridina.

Em um subgrupo de compostos, o grupo bicíclico é 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina.

Em um outro subgrupo de compostos, o grupo bicíclico é 1H-pirrol[2,3-b]piridina.

Em um subgrupo adicional de compostos, o grupo bicíclico é purina (T é N, J^1-J^2 é N=CH).

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono. O grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado pode ser um grupo alquilenos de cadeia reta ou ramificada de 1 a 3 átomos de carbono. Em um subgrupo de compostos, Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(\text{CH}_2)_a$ onde a é 1 ou 2 e preferivelmente é 1. G^a é $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$, CN, NR^2R^3 ou OH. Preferivelmente G^a é NR^2R^3 .

Em um grupo de compostos, R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} em que os grupos alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

Mais preferivelmente, o grupo alquila opcionalmente substituído que forma parte de NR^2R^3 é um grupo alquila C_1 , C_2 ou C_3 , por exemplo, um grupo metila.

Em um subgrupo particular de compostos, R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio e metila e, assim, NR^2R^3 pode

ser um grupo amino, metilamino ou dimetilamino.

Em uma modalidade, NR^2R^3 é um grupo amino. Em uma outra modalidade particular, NR^2R^3 é um grupo metilamino. Em uma modalidade adicional, NR^2R^3 é um grupo dimetilamino.

5 O anel heteroarila V pode ser qualquer um dos grupos heteroarila monocíclicos e bicíclicos listados na seção Preferências e Definições Gerais anterior.

Assim, por exemplo, o anel V pode ser um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 (mais preferivelmente 1 ou 2) heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S ou um grupo heteroarila bicíclico fundido 5.6. contendo 1, 2, 3 ou 4 (mais preferivelmente 1, 2 ou 3 e acima de tudo preferivelmente 1 ou 2) heteroátomos selecionados de O, N e S.

15 Em uma modalidade, o anel V é monocíclico. O anel V preferivelmente contém 1 ou 2 heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S.

Em uma modalidade, o anel V é um anel piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol ou tiofeno.

20 Anéis monocíclicos particulares são piridina (por exemplo, 2, 3 ou 4-piridila), pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, e pirazol.

Em uma outra modalidade, o anel V é bicíclico.

25 Um subconjunto de anéis bicíclicos consiste em benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, indol e quinolina.

Anéis bicíclicos particulares são benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano e benzotiofeno.

Em uma modalidade preferida, os anéis monocíclicos e

bicíclicos cada um contém pelo menos um nitrogênio nos membros no anel.

Um grupo preferido de anéis monocíclicos e bicíclicos V consistem em piridina, pirazina, isoxazol, pirazol e benzotiazol.

Um anel monocíclico particularmente preferido é um anel 3-piridila.

Cada um dos anéis heterocíclicos V pode ser não substituído ou substituído por 1 ou 2 grupos substituintes R^{10} .

Substituintes particulares R^{10} são os grupos de substituintes R^{10a} , R^{10b} e R^{10c} da forma apresentada na seção anterior Preferências e Definições Gerais.

Em uma modalidade, cada substituinte R^{10} é selecionado de um grupo R^{11} que consiste em halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-hidroxycarbilamino C_{1-5} , um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino e mono- ou di-hidrocarbilmamino C_{1-4} , e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-5} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5} ;

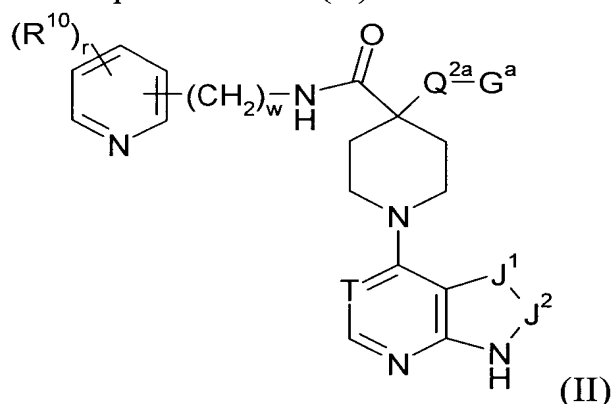
X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou = NR^c .

Mais particularmente, cada substituinte pode ser selecionado dos grupos de substituintes R^{11a} e R^{11b} da forma aqui definida.

Por exemplo, cada substituinte R^{10} pode ser selecionado de um grupo R^{24} que consiste em flúor; cloro; alcóxi C_{1-4} ; trifluorometila; trifluorometóxi; difluorometóxi; e alquila C_{1-4} .

Mais preferivelmente, R^{24} é selecionado de flúor; cloro; metóxi; trifluorometila; trifluorometóxi; difluorometóxi; e metila.

Um subgrupo de compostos da fórmula (I) em que GP é um grupo GP2 é representado pela fórmula (II):



em que

r é 0, 1 ou 2;

w é 0 ou 1;

T é CH ou N;

J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $HC=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $HC=CH$;

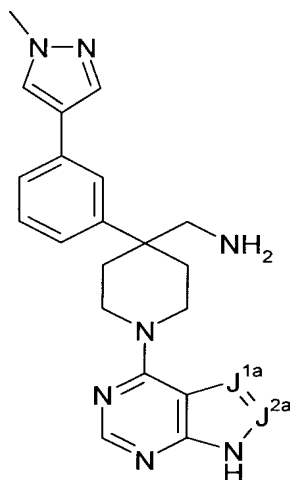
Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é $C(O)NR^2R^3$, CN , NR^2R^3 ou OH ;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C_{1-5} e alcanoíla C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; e

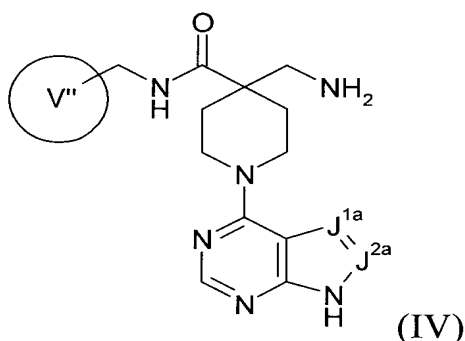
R^{10} é da forma aqui definida.

Um outro subgrupo de composto da invenção é representado pela fórmula (III):



ou sais, solvatos, N-óxidos ou tautômeros do mesmo, em que J^{1a} é selecionado de CH, C-Me, C-Cl e C-Br; e J^{2a} é selecionado de N e CH.

Um subgrupo adicional de compostos da invenção é representado pela fórmula (IV):

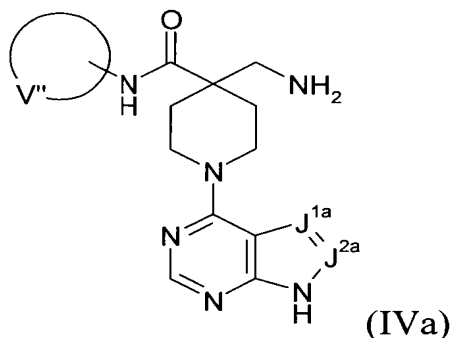


ou sais, solvatos, N-óxidos ou tautômeros do mesmo, em que J^{1a} é selecionado de N, CH, C-Me, C-Cl e C-Br; J^{2a} é selecionado de N e CH; e o anel V'' é (i) um anel heteroarila opcionalmente substituído selecionado de tienila, isoxazolila, indolila e piridila; ou (ii) um anel heteroarila opcionalmente substituído selecionado de tienila, isoxazolila, indolila, isotiazolila e piridila; em que em cada um de (i) e (ii) os substituintes opcionais para o anel heteroarila são selecionados de metila, cloro, bromo e trifluorometila.

Na fórmula (IV), um subconjunto de compostos consiste em compostos em que J^{1a} é selecionado de CH, C-Me, C-Cl e C-Br e J^{2a} é

selecionado de N e CH.

Um outro subgrupo de compostos da invenção é representado pela fórmula (IVa):



5 ou sais, solvatos, N-óxidos ou tautômeros do mesmo, em que J^{1a} é selecionado de N, CH, C-Me, C-Cl e C-Br; J^{2a} é selecionado de N e CH; e o anel V'' é (i) um anel heteroarila opcionalmente substituído selecionado de tienila, isoxazolila, indolila e piridila; ou (ii) um anel heteroarila
 10 opcionalmente substituído selecionado de tienila, isoxazolila, indolila, isotiazolila e piridila; em que em cada um de (i) e (ii) os substituintes opcionais para o anel heteroarila são selecionados de metila, cloro, bromo e trifluorometila.

Na fórmula (IVa), um subconjunto de compostos consiste em compostos em que J^{1a} é selecionado de CH, C-Me, C-Cl e C-Br e J^{2a} é
 15 selecionado de N e CH.

Em cada uma das fórmulas (IV) e (Iva), preferivelmente o anel heteroarila opcionalmente substituído é selecionado de 2-tienila, 5-isoxazolila, 2-indolila e 3-piridila. Por exemplo, o anel heteroarila
 20 opcionalmente substituído pode ser 2-tienila substituído por cloro, metila e bromo. Alternativamente, o anel heteroarila pode ser 2-indolila não substituído. Em uma alternativa adicional, o anel heteroarila pode ser 2-isotiazolila substituído por metila, por exemplo, 4-metiltiazol-2-ila e 5-metiltiazol-2-ila.

Os vários grupos funcionais e substituintes que constituem os

compostos da fórmula (I) são tipicamente escolhidos, de maneira tal que o peso molecular do composto da fórmula (I) não exceda 1.000. Mais normalmente, o peso molecular do composto será menor que 750, por exemplo, menor que 700, ou menor que 650, ou menor que 600, ou menor que 550. Mais preferivelmente, o peso molecular é menor que 525 e, por exemplo, é 500 ou menos.

Particular compostos da invenção são da forma ilustrada nos exemplos e da forma listada a seguir.

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina;

C-[4-[3-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina;

C-[4-[3-(5-flúor-piridin-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina;

metil-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-ilmetil]-amina;

[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metanol;

(2-hidróxi-etil)-amida do ácido 4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-

fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

6-{4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
fenil]piperidin-1-il}-7,9-diidro-purin-8-ona;

5 C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(1H-pirazol[3,4-
d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-metilamina;

Cloridrato de (6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amida do
ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-
amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

10 Cloridrato de (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida do ácido 4-
amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida do ácido
4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

15 Cloridrato de (benzotiazol,2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-
1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (5-cloro-piridin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-
amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (piridin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-
(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

20 4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-
pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-
]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

25 4-(aminometil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-
d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-
pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-
pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida;

5 (1-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(5-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

10 (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(3-bromo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina;

15 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina;

3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina;

20 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida;

25 4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(quinolin-3-ilmetil)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[[3-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(1H-indol-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(5-flúor-pirimidin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

5 (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

4-(aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

10 4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

15 4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

20 4-(aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

25 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(4-(3-flúor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina;

(4-(3-flúor-5-(5-fluorpiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-

5 d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina;

4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-

il)piperidina-4-carboxamida

[4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

10 [4-[3-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-(3-piridin-4-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-(3-piridin-3-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

15 il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-[3-(furan-2-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

20 [4-(3-furan-3-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

4-(aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-

25 d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-

(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida;

e sais, solvatos, tautômeros e N-óxidos destes.

Sais, Solvatos, Tautômeros, Isômeros, N-Óxidos, Ésteres, Pró-medicamentos

e Isótopos

A menos que de outra forma especificada, uma referência a um composto particular também inclui formas iônica, de sal, solvato e protegida deste, por exemplo, da forma discutida a seguir.

5 Muitos compostos da fórmula (I) podem existir na forma de sais, por exemplo, sais de adição de ácido ou, em certos casos, sais de bases orgânicas e inorgânicas, tais como sais de carboxilato, sulfonato e fosfato. Todos tais sais estão no escopo desta invenção, e referências aos compostos da fórmula (I) incluem as formas de sal dos compostos. Como nas seções
10 anteriores deste pedido de patente, todas as referências à fórmula (I) devem ser feitas referindo-se também a todos os subgrupos destes a menos que o contexto indique de outra forma.

Formas de sal podem ser selecionadas e preparadas de acordo com métodos descritos em *Pharmaceutical Sais: Properties, Selection, and*
15 *Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto de 2002. Por exemplo, sais de adição de ácido podem ser preparados dissolvendo a base livre em um solvente orgânico em que uma dada forma de sal é insolúvel ou fracamente solúvel e então adicionando o ácido requerido em um solvente apropriado, de
20 maneira tal que o sal precipite da solução.

Sais de adição de ácido podem ser formados com uma ampla variedade de ácidos, tanto inorgânicos quanto orgânicos. Exemplos de sais de adição de ácido incluem sais formados com um ácido selecionado do grupo que consiste em ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por exemplo, L-ascórbico), L-aspartico, benzenossulfônico,
25 benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanóico, (+) AMPcórico, AMPcor-sulfônico, (+)-(1*S*)-AMPcor-10-sulfônico, cáprico, capróico, caprílico, cinâmico, cítrico, ciclâmico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-dissulfônico, etanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, fórmico, fumárico, galactárico,

gentísico, glucoeptônico, D-glucônico, glucurônico (por exemplo, D-glucurônico), glutâmico (por exemplo, L-glutâmico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, isetiônico, lático (por exemplo, (+)-L-lático e ($\pm$)-DL-lático), lactobiônico, maléico, málico, (-)-L-málico, malônico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanossulfônico, naftalenossulfônico (por exemplo, naftaleno-2-sulfônico), naftaleno-1,5-disulfônico, 1-hidróxi-2-naftóico, nicotínico, nítrico, oléico, orótico, oxálico, palmítico, pamóico, fosfórico, propiônico, L-piroglutâmico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tânico, (+)-L-tartárico, tiociânico, toluenossulfônico (por exemplo, *p*-toluenossulfônico), undecilênico e valérico, bem como aminoácidos acilados e resinas de troca catiônica.

Um grupo particular de sais de adição de ácido inclui sais formados com ácido clorídrico, iodídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, lático, succínico, maléico, málico, isetiônico, fumárico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, naftalenossulfônico, valérico, acético, propanóico, butanóico, malônico, glucurônico e lactobiônico. Neste grupo de sais, um subconjunto de sais consiste em sais formados com ácido clorídrico ou ácido acético.

Um outro grupo de sais de adição de ácido inclui sais formados de ácido acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-Lático, fumárico, glucônico, glucurônico, hipúrico, clorídrico, glutâmico, DL-málico, metanossulfônico, sebácico, esteárico, succínico e tartárico.

Os compostos da invenção podem existir na forma de mono- ou di-sais dependendo do pKa do ácido do qual o sal é formado. Em ácidos mais fortes, o nitrogênio do pirazol básico, bem como o átomo de nitrogênio no grupo NR^2R^3 , pode fazer parte da formação do sal. Por exemplo, onde o ácido tem um pKa menor que cerca de 3 (por exemplo, um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido trifluoracético), os compostos da invenção tipicamente formarão sais com 2 equivalentes molar do ácido.

Por exemplo, se o composto for aniônico, ou tem um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, -COOH pode ser -COO^-), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, mas sem limitações, íons de metal alcalino, tais como Na^+ e K^+ , cátions alcalinos terrosos, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} , e outros cátions, tal como Al^{3+} . Exemplos de cátions orgânicos adequados incluem, mas sem limitações, íon amônio (isto é, NH_4^+) e íons amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Exemplos de alguns íons amônio adequados são os derivados de: etilamina, dietilamina, dicicloexilaamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, e trometamina, bem como aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um íon amônio quaternário comum é $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Onde os compostos da fórmula (I) contêm uma função amina, estes formam sais de amônio quaternário, por exemplo, por reação com um agente alquilante de acordo com os métodos bem conhecidos por um versado na tecnologia. Tais compostos de amônio quaternário estão no escopo da fórmula (I).

As formas de sal dos compostos da invenção são tipicamente sais farmacologicamente aceitáveis, e exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são discutidos em Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically acceptable salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. Entretanto, sais que não são farmacologicamente aceitáveis também podem ser preparados como formas intermediárias que podem então ser convertidas em sais farmacologicamente aceitáveis. Tais formas de sais não farmacologicamente aceitáveis, que podem ser usadas, por exemplo, na purificação ou separação dos compostos da invenção, também formam parte da invenção.

Compostos da fórmula (I) contendo uma função amina também podem formar N-óxidos. Uma referência aqui a um composto da

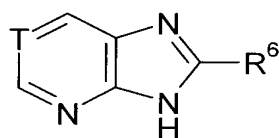
fórmula (I) que contém uma função amina também inclui o N-óxido.

Onde um composto contém várias funções amina, um ou mais que um átomo de nitrogênio podem ser oxidados para formar um N-óxido. Exemplos particulares de N-óxidos são os N-óxidos de uma amina terciária ou um átomo de nitrogênio de um heterociclo contendo nitrogênio.

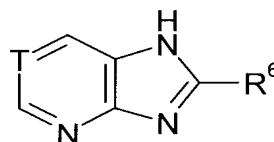
N-Óxidos podem ser formados pelo tratamento da amina correspondente com um agente oxidante, tal como peróxido de hidrogênio ou um per-ácido (por exemplo, um ácido peroxocarboxílico), ver por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4^a Edição, Wiley Interscience, páginas. Mais particularmente, N-óxidos podem ser preparados pelo procedimento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) em que o composto amina reage com ácido *m*-cloroperoxibenzóico (MCPBA), por exemplo, em um solvente inerte, tal como diclorometano.

Compostos da fórmula (I) podem existir em inúmeras formas isoméricas geométricas e tautoméricas diferentes e referências aos compostos da fórmula (I) incluem todas tais formas. Para evitar dúvidas, onde um composto pode existir em uma de várias formas isoméricas ou tautoméricas geométricas e somente uma é especificamente descrita ou mostrada, todas as outras estão englobadas pela fórmula (I).

Por exemplo, quando J^1 - J^2 é $N=CR^6$, as formas tautoméricas A e B são possíveis para o grupo bicíclico.

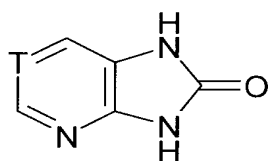


A

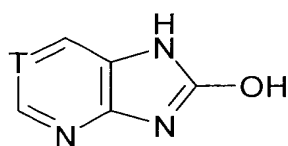


B

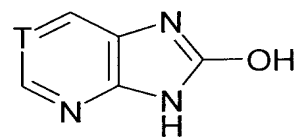
Quando J^1 - J^2 é $HN-CO$, as formas tautoméricas C, D e E são possíveis para o grupo bicíclico.



C



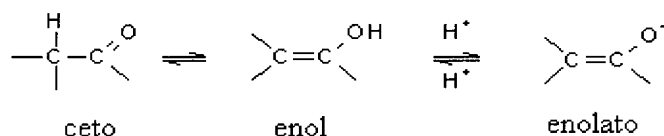
D



E

Todos tais tautômeros estão englobados pela fórmula (I).

Outros exemplos de formas tautoméricas incluem formas ceto-, enol-, e enolato, como por exemplo nos seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a seguir), imina/enamina, amida/imino álcool, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetone/enetiol, e nitro/aci-nitro.



Onde compostos da fórmula (I) contêm um ou mais centros quirais, e podem existir na forma de dois ou mais isômeros óticos, referências aos compostos da fórmula (I) incluem todas as formas isoméricas óticas destes (por exemplo, enanciômeros, epímeros e diastereoisômeros), tanto como isômeros óticos individuais, como misturas (por exemplo, misturas racêmicas ou escalêmicas) ou dois ou mais isômeros óticos, a menos que o contexto claramente requisite.

Os isômeros óticos podem ser caracterizados e identificados por sua atividade ótica (isto é, na forma de isômeros + e –, ou isômeros *d* e *l*) ou eles podem ser caracterizados em termos de sua esteoquimetria absoluta usando a nomenclatura “R e S” desenvolvida por Cahn, Ingold e Prelog, ver *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4^a Edição, John Wiley & Sons, New York, 1992, páginas 109-114, e ver também Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Isômeros óticos podem ser separados por inúmeras técnicas incluindo cromatografia quiral (cromatografia em um suporte quiral) e tais

técnicas são bem conhecidas pelos versados na tecnologia.

Como uma alternativa para a cromatografia quiral, isômeros óticos podem ser separados formando sais diastereoisoméricos com ácidos quirais, tais como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutâmico, ácido (-)-di-toluloil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico e ácido (-)-AMPcoursulfônico, separando os diastereoisômeros por cristalização preferencial, e então dissociando os sais para dar o enantiômero individual da base livre.

Onde compostos da fórmula (I) existem como duas ou mais formas isoméricas óticas, um enantiômero em um par de enantiômeros pode apresentar vantagens sobre os outros enantiômero, por exemplo, em termos de atividade biológica. Assim, em certas circunstâncias, pode ser considerável usar como um agente terapêutico somente um de um par de enantiômeros, ou somente um de uma pluralidade de diastereoisômeros. Desta maneira, a invenção fornece composições contendo um composto da fórmula (I) tendo um ou mais centros quirais, em que pelo menos 55% (por exemplo, pelo menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % ou 95 %) do composto da fórmula (I) está presente como um único isômero ótico (por exemplo, enantiômero ou diastereoisômero). Em uma modalidade geral, 99 % ou mais (por exemplo, substancialmente toda) da quantidade total do composto da fórmula (I) podem estar presentes como um único isômero ótico (por exemplo, enantiômero ou diastereoisômero).

Os compostos da invenção incluem compostos com uma ou mais substituições isotópicas, e uma referência a um elemento particular inclui no seu escopo todos os isótopos do elemento. Por exemplo, uma referência ao hidrogênio inclui no seu escopo ^1H , ^2H (D), e ^3H (T). Similarmente, referências ao carbono e oxigênio incluem no seu escopo respectivamente ^{12}C , ^{13}C e ^{14}C e ^{16}O e ^{18}O .

Os isótopos podem ser radioativos ou não radioativos. Em uma

modalidade da invenção, os compostos não contêm nenhum isótopo radioativo. Tais compostos são preferidos para uso terapêutico. Em uma outra modalidade, entretanto, o composto pode conter um ou mais radioisótopos. Compostos contendo tais radioisótopos podem ser usados em um contexto diagnóstico.

Ésteres, tais como ésteres de ácido carboxílico dos compostos de fórmula (I) que carregam um grupo hidroxila também estão englobados pela fórmula (I). Em uma modalidade da invenção, a fórmula (I) inclui no seu escopo ésteres de compostos da fórmula (I) que carregam um grupo hidroxila.

Em uma outra modalidade da invenção, a fórmula (I) não inclui no seu escopo ésteres de compostos da fórmula (I) que carregam um grupo hidroxila. Exemplos de ésteres são compostos contendo o grupo $-C(=O)OR$, em que R é um substituinte de éster, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos particulares de grupos de éster incluem, mas sem limitações, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, e $-C(=O)OPh$. Exemplos de grupos acilóxi (éster reverso) são representados por $-OC(=O)R$, em que R é um substituinte acilóxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos particulares de grupos acilóxi incluem, mas sem limitações, $-OC(=O)CH_3$ (acetóxi), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, e $-OC(=O)CH_2Ph$.

Também englobados pela fórmula (I) são quaisquer formas polimórficas dos compostos, solvatos (por exemplo, hidratos), complexos (por exemplo, complexos de inclusão ou clatratos com compostos, tais como ciclodextrinas, ou complexos com metais) dos compostos, e promedicamentos dos compostos. Por “promedicamentos” entende-se, por exemplo, qualquer composto que é convertido *in vivo* em um composto biologicamente ativo da fórmula (I).

Por exemplo, alguns promedicamentos são ésteres do composto ativo (por exemplo, um éster lábil metabolicamente aceitável de maneira fisiológica). Durante o metabolismo, o grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) é clivado para produzir o medicamento ativo. Tais ésteres podem ser formados por esterificação, por exemplo, de qualquer um dos grupos hidroxila ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) no composto pai com, onde apropriado, proteção anterior de qualquer outro grupo reativo presente no composto pai, seguido por desproteção, se requerido.

Exemplos de tais ésteres metabolicamente lábeis incluem os da fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ em que R é:

Alquila C_{1-7} (por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

Aminoalquila C_{1-7} (por exemplo, aminoetila; 2-(N,N-dietilamino)etila; 2-(4-morfolino)etila); e

Acilóxi-alquila C_{1-7} (por exemplo, aciloximetila; aciloxietila;

pivaloiloximetila;

acetoximetila;

1-acetoxietila;

1-(1-metóxi-1-metil)etil-carboniloxietila;

1-(benzoilóxi)etil; isopropóxi-carboniloximetila;

1-isopropóxi-carboniloxietil; cicloexil-carboniloximetil;

1-cicloexil-carboniloxietila;

cicloexilóxi-carboniloximetila;

1-cicloexilóxi-carboniloxietila;

(4-tetraidrofuranilóxi) carboniloximetila;

1-(4-tetraidrofuranilóxi)carboniloxietila;

(4-tetraidrofuranil)carboniloximetila; e

1-(4-tetraidrofuranil)carboniloxietila).

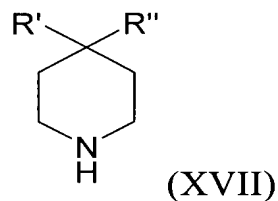
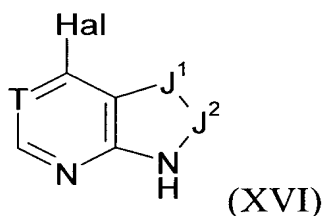
Também, alguns promedicamentos são enzimaticamente ativados para produzir o composto ativo, ou um composto que, mediante reação química adicional, produz o composto ativo (por exemplo, como em terapia de promedicamento de enzima direcionada ao anticorpo (ADEPT), terapia de promedicamento de enzima direcionada ao gene (GDEPT), terapia de promedicamento de enzima direcionada ao polímero (PDEPT), terapia de promedicamento de enzima direcionada ao ligante (LIDEPT), etc.). Por exemplo, o promedicamento pode ser um derivado de açúcar ou outros conjugado de glicosídeo ou pode ser um derivado de éster de aminoácido.

10 Métodos para a preparação de compostos da fórmula (I)

Nesta seção, referências aos compostos da fórmula (I) incluem cada um dos subgrupos destes, da forma aqui definida, a menos que o contexto claramente requirite.

Em um aspecto adicional, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto da fórmula (I) da forma aqui definida.

Compostos da fórmula (I) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XVI) onde T é N e Hal é cloro ou flúor (mais normalmente cloro), com um composto da fórmula (XVII) ou um derivado protegido deste, onde R' e R'' representa os resíduos do grupo GP.



20 A reação é tipicamente realizada em um solvente polar, tal como um álcool (por exemplo, etanol, propanol ou n-butanol) em uma temperatura elevada, por exemplo, uma temperatura na região de 90 °C a 160 °C, opcionalmente na presença de uma amina que não interfere, tal como trietilamina. A reação pode ser realizada em um tubo selado, particularmente

onde a temperatura de reação desejada excede o ponto de ebulição do solvente. Quando T é N, a reação é tipicamente realizada a uma temperatura na faixa de cerca de 100 °C a 130 °C, mas quando T é CH, maiores temperaturas podem ser necessárias, por exemplo, até cerca de 160 °C, e assim solventes com ebulições mais elevadas, tais como dimetilformamida ou N-metilpirrolidinona podem ser usados. No geral, um excesso da amina nucleofílica será usado e/ou uma base que não reage adicional, tal como trietilamina será incluído na mistura de reação. O aquecimento da mistura de reação pode ser realizado por meios normais ou pelo uso de um aquecedor de microondas.

De maneira a preparar compostos da fórmula (I) em que T é CH, o átomo de hidrogênio do grupo CH pode ser substituído por um grupo de ativação de maneira a facilitar o deslocamento nucleofílico do átomo de cloro pela amina (XVII). O grupo de ativação é tipicamente um que pode ser removido subsequente à reação de deslocamento nucleofílico. Um grupo de ativação como este é um grupo éster, tais como etoxycarbonila ou metoxycarbonila que pode ser removido por hidrólise e descarboxilação. Hidrólise do grupo etoxycarbonila ou metoxycarbonila para o ácido carboxílico é tipicamente realizada usando um álcali aquoso, tal como hidróxido de sódio, e a etapa de descarboxilação é tipicamente conduzida aquecendo a uma temperatura elevada (por exemplo, 150 °C a 190 °C).

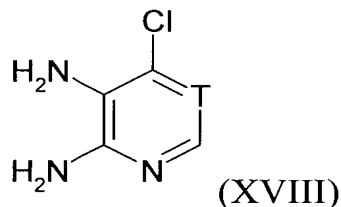
Compostos da fórmula (XVI) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos bem conhecidos pelos versados na tecnologia.

Compostos comercialmente disponíveis da fórmula (XVI) incluem 6-cloro-9H-purina, 2-amino-6-cloropurina, 2-metiltio-6-cloropurina, 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina, 4-cloro-1h-pirazol[3,4-d]pirimidina, 6-cloro-2-metóxi-7-deazapurina, 6-cloro-7-deazaguanina, 4-cloro-1h-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamina, 7-cloro-3h-[1,2,3]triazol[4,5-d]pirimidina, 4-flúor-7-

azaindol, 4-cloro-7-azaindol, 3-bromo-4-cloro-1h-pirazol[3,4-d]pirimidina, 6-bromo-4-cloro-7h-pirrol[2,3-d]pirimidina e 6-cloro-2-(trifluorometil)-9h-purina.

Compostos da fórmula (XVI) onde T é N e J^1-J^2 é $(Br)C=CH$ ou $(Cl)C=CH$ podem ser preparados a partir do composto correspondente em que J^1-J^2 é $HC=CH$ pela reação com N-bromosuccinimida (NBS) ou N-clorosuccinimida (NCS) respectivamente. A reação é tipicamente realizada em um solvente não prótico, tal como diclorometano e preferivelmente em nitrogênio. Compostos em que J^1-J^2 é $(Br)C=CH$ podem ser convertidos ao composto correspondente em que J^1-J^2 é $(R^7)C=CH$ onde R^7 é um grupo alquila, tal como metila por litiação com um composto de alquil lítio seguido pela reação com um haleto de alquila, tal como iodeto de metila.

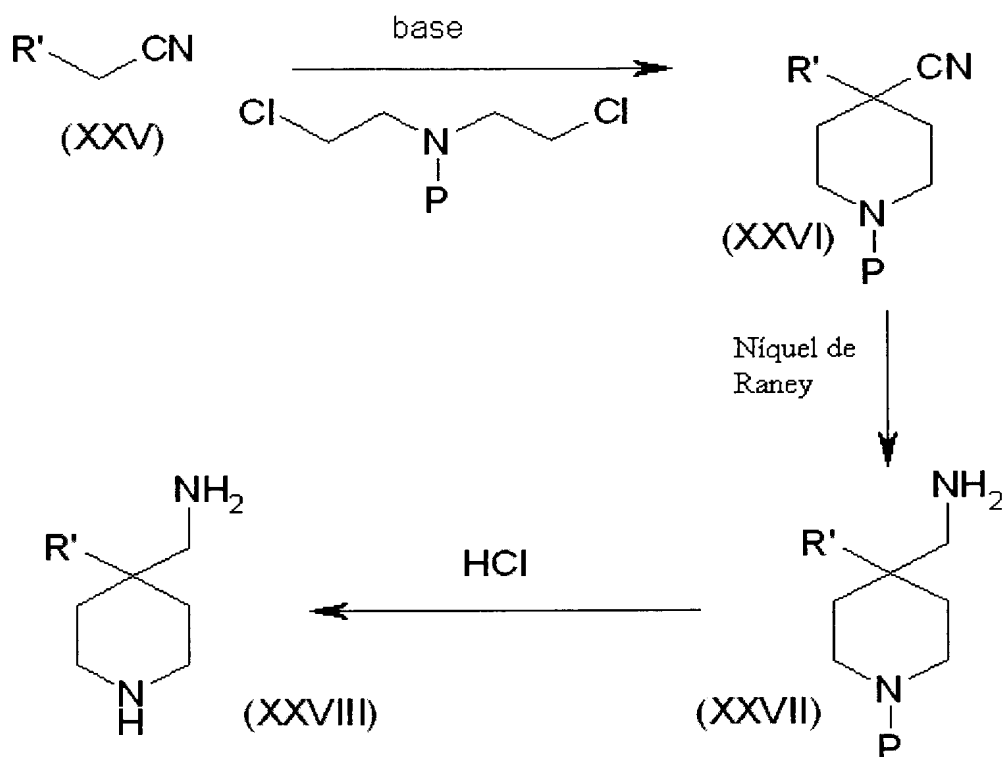
Compostos da fórmula (XVI) onde T é N e J^1-J^2 é $CH=N$, podem ser preparados a partir dos compostos hidróxi correspondentes pela reação com um agente de cloração, tal como $POCl_3$. Compostos da fórmula (XVI) onde J^1-J^2 é $HN-C(O)$ podem ser preparados pela reação de um composto *orto*-diamino da fórmula (XVIII) com carbonil di-imidazol na presença de uma base que não interfere, tal como trietilamina.



Compostos da fórmula (XVI) onde T é CH e J^1-J^2 é $H_2C=CH_2$ podem ser preparados a partir do N-óxido correspondente da fórmula (XIX) pela reação com oxicloreto de fósforo em uma temperatura elevada, por exemplo, a temperatura de refluxo de $POCl_3$.

Compostos da fórmula ((XVII) em que R' é um grupo fenila substituído (por exemplo, um grupo fenila que carrega um substituinte HET e R'' é um grupo CH_2NH_2 (isto é, como em compostos da fórmula (I) GP é

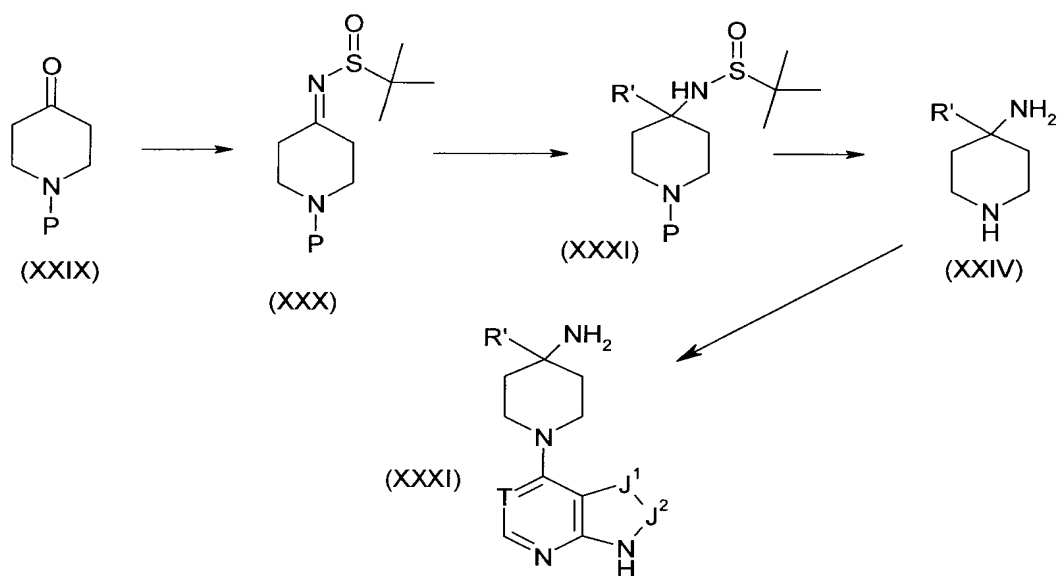
GP1) podem ser preparados usando a sequência das etapas mostrada no esquema 3.



Esquema 1

Da forma mostrada no esquema 1, o nitrila (XXV) em que R' é um grupo fenila substituído reage com uma base e N-protegido (P = grupo protetor) bis-(2-cloroetil)amina para dar o piperidina nitrila (XXVI) que pode então ser reduzido para dar a amina (XXVII) usando níquel de Raney e então desprotegido (por exemplo, usando HCl quando o grupo protetor é ácido lábil) para dar amina (XXVIII).

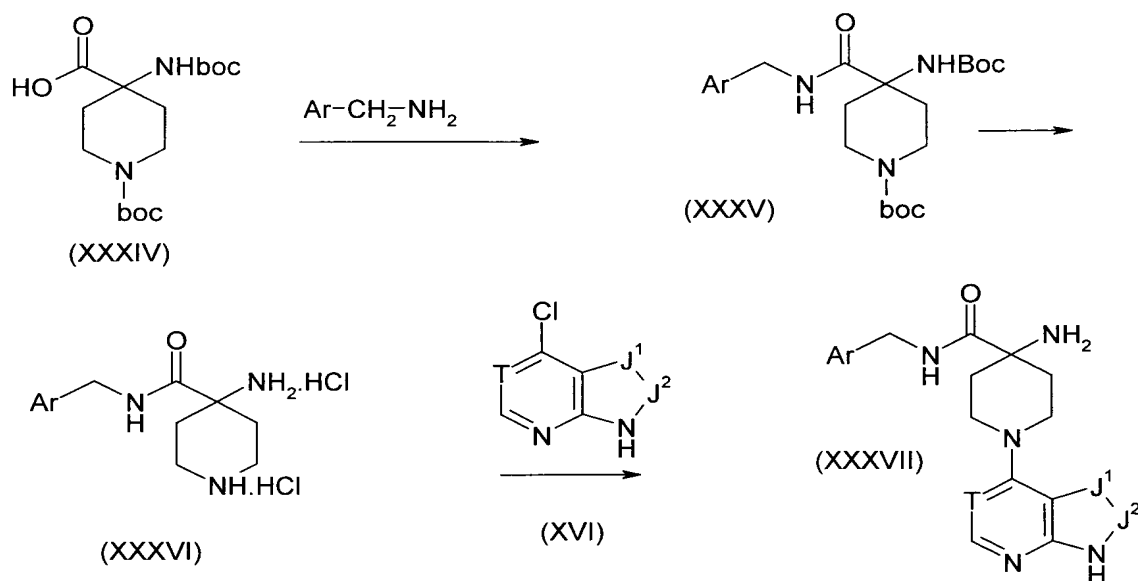
Compostos da fórmula (I) em que R' é um grupo fenila substituído e R'' é um NH_2 grupo também podem ser preparados pela sequência de reação mostrada no esquema 2.



Esquema 2

Da forma mostrada no esquema 2, um 4-piperidona protegida (XXIX), em que P é um grupo protetor, tal como Boc, reage com *tert*-butilsulfinimida na presença de tetraetóxido de titânio em um solvente polar seco, tal como THF para dar o sulfinimina (XXX). A reação é tipicamente realizada com aquecimento, por exemplo, para a temperatura de refluxo do solvente. A sulfinimina (XXX) então reage com um reagente organometálico, por exemplo, um reagente de Grignard, tal como um brometo de fenilmagnésio substituído, adequado para introduzir a fração R', para dar o sulfinamida (XXXI). O grupo *tert*-butilsulfinila pode então ser removido por hidrólise em uma mistura de ácido clorídrico/dioxano/metanol para dar a amina (XXIV). A amina (XXIV) então pode reagir com um cloro-heterociclo (XVI) nas condições descritas anteriormente para dar o produto (XXXI).

A formação de compostos da fórmula (I) em que GP é GP2 é ilustrado pela sequência de reações apresentadas no esquema 3.



Esquema 3

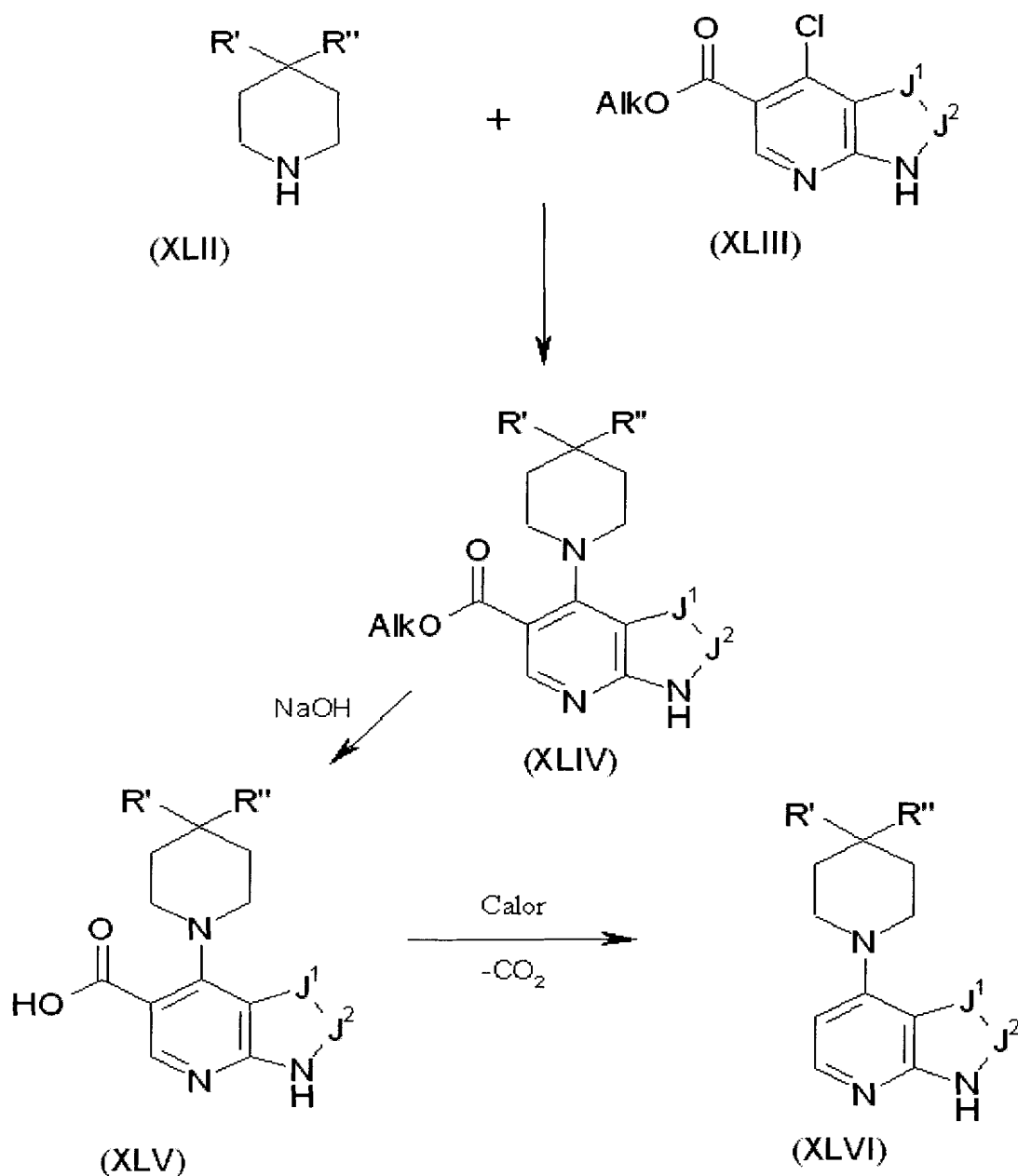
No esquema 3, o aminoácido piperidina boc-protégido (XXXIV) reage com o heteroarilamina $\text{ArCH}_2\text{-NH}_2$ (em que “Ar é um grupo piridila opcionalmente substituído”) usando condições que formam amida padrão. Assim, por exemplo, a reação é preferivelmente realizada na presença de um reagente do tipo comumente usado na formação de ligações de peptídeo. Exemplos de tais reagentes incluem 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan *et al*, *J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (referido aqui tanto como EDC quanto EDAC) (Sheehan *et al*, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2525), agentes de acoplamento a base de urônio, tais como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) e agentes de acoplamento a base de fosfônio, tal como hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitris-(pirrolidino)fosfônio (PyBOP) (Castro *et al*, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Agentes de acoplamento a base de carbodiimida são vantajosamente usados em combinação com 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) ou 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig *et al*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Reagentes de acoplamento preferidos incluem EDC (EDAC) e DCC em

combinação com HOAt ou HOBt.

A reação de acoplamento é tipicamente realizada em um solvente não prótico não aquoso, tais como acetonitrila, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida ou N-metilpirrolidinona, ou em um solvente aquoso opcionalmente junto com um ou mais co-solventes miscíveis. A reação pode ser realizada a temperatura ambiente ou, onde o reagentes são menos reativos (por exemplo, no caso de anilinas pobres em elétron que carregam grupos que retiram elétron, tais como grupos sulfonamida) em uma temperatura apropriadamente elevada. A reação pode ser realizada na presença de uma base que não interfere, por exemplo, uma amina, tais como trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina.

Como uma alternativa, um derivado reativo do ácido carboxílico, por exemplo, um anidrido ou cloreto ácido, pode ser usado. A reação com um derivado reativo, tal como um anidrido é tipicamente realizada agitando a amina e anidrido a temperatura ambiente na presença de uma base, tal como piridina.

Compostos da fórmula (I) em que T é CH e J¹-J² é CH=N ou CH=CH podem ser preparados de acordo com o procedimento ilustrado no esquema 4.



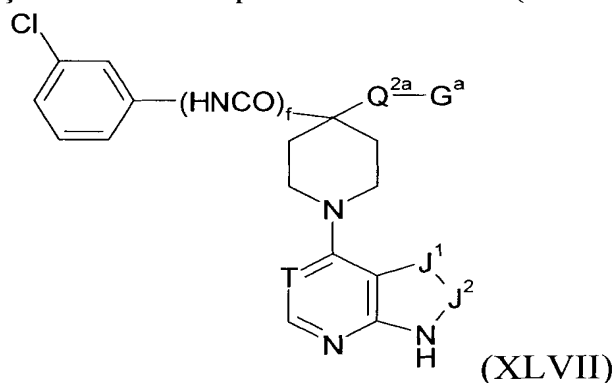
Esquema 4

Na sequência das reações mostradas no esquema 4, o material de partida é o composto de éster carbóxi clorado (XLIII) que pode ser preparado por métodos geralmente análogos aos métodos descritos em *J. Heterocycl. Chem.* 1972, 235 e *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 2405 seguido pela remoção de quaisquer grupos protetores indesejados onde necessário. Na fórmula (XLIII), AlkO é um grupo alcóxi, por exemplo, um grupo alcóxi C_{1-3} , tais como metóxi ou etóxi (particularmente etóxi).

O composto piperidina substituído (XLII), adequadamente protegido onde necessário, reage com o composto de éster carbóxi clorado (XLIII), para dar um intermediário de éster da fórmula (XLIV). A reação pode ser realizada em um solvente polar, tal como um álcool com ebulição superior (por exemplo, *n*-butanol) na presença de uma base que não interfere, tal como trietilamina em uma temperatura elevada (por exemplo, 90 °C a 130 °C, mais tipicamente 100 °C a 120 °C). O aquecimento pode ser efetuado por meio de um aquecedor de microondas.

O grupo éster carbóxi no composto de éster carbóxi clorado (XLIII) funciona como um grupo de ativação, que torna o átomo de cloro mais suscetível ao deslocamento nucleofílico. Uma vez que a reação de deslocamento nucleofílico aconteceu, o grupo éster carbóxi cumpriu seu propósito e pode ser removido. Desta maneira, hidrólise do intermediário de éster (XLIV) ao carboxílico ácido (XLV) é realizada usando um hidróxido de metal alcalino aquoso, tais como hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio com aquecimento onde necessário. O carboxílico ácido (XLV) é então descarboxilado para dar o produto (XLVI) aquecendo a uma temperatura elevada em excesso de 100 °C, por exemplo, uma temperatura na faixa de cerca de 120 °C a cerca de 180 °C).

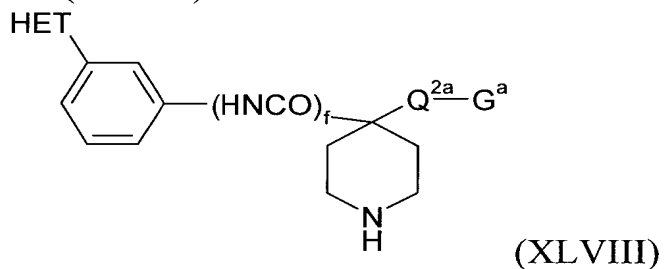
Compostos em que GP é um grupo GP1 também podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XLVII):



com um ácido borônico ou boronato adequado para introduzir

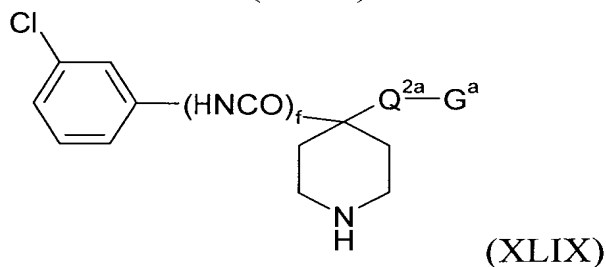
o grupo HET. A reação é realizada em condições de acoplamento de Suzuki na presença de um catalisador de paládio e base. Muitos boronatos adequados para uso na preparação de compostos da invenção são comercialmente disponíveis, por exemplo, da Boron Molecular Limited of Noble Park, Australia, ou da Combi-Blocks Inc, de San Diego, USA. Onde os boronatos não são comercialmente disponíveis, eles podem ser preparados por métodos conhecidos na tecnologia, por exemplo, da forma descrita no artigo de revisão de N. Miyaura e A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457. Assim, boronatos podem ser preparados reagindo o composto de bromo correspondente com um alquil lítio, tal como butil lítio e então reagindo com um éster de borato. O derivado de éster de boronato resultante pode, se desejado, ser hidrolisado para dar o ácido borônico correspondente.

Alternativamente, compostos em que GP é um grupo GP1 podem ser preparados pela reação de substituição nucleofílica de um composto da fórmula (XLVIII):



com um composto da fórmula (XVI) onde T é N e Hal é cloro ou flúor (mais normalmente cloro), da forma descrita anteriormente.

Compostos da fórmula (XLVIII) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (XLIX):



ou uma forma protegida deste, com um ácido borônico ou boronato adequado para introduzir o grupo HET em condições de acoplamento de Suzuki descritas anteriormente.

Uma vez formados, muitos compostos da fórmula (I) podem ser convertidos em outros compostos da fórmula (I) usando interconversões de grupo funcional padrão.

Exemplos de interconversões de grupo funcional padrão e reagentes e condições para realizar tais conversões podem ser encontrados, por exemplo, em *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4^a edição, 119, Wiley Interscience, New York, *Fiesers' Reagentes for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), e *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

Grupos protetores

Em muitas das reações descritas anteriormente, pode ser necessário proteger um ou mais grupos para impedir que a reação de acontecer em um local indesejável na molécula. Exemplos de grupos protetores, e métodos de proteger e grupos desprotetores funcionais, podem ser encontrados em *Protective Grupos in Organic Synthesis* (T. Green e P. Wuts; 3a Edição; John Wiley e Sons, 1999).

Um grupo hidróxi pode ser protegido, por exemplo, como um éter (-OR) ou um éster (-OC(=O)R), por exemplo, como: um éter t-butílico; um éter de benzila, benzidril (difenilmetila), ou tritila (trifenilmetila); um éter de trimetilsilila ou t-butildimetilsilila; ou um éster de acetila (-OC(=O)CH₃, -OAc). Um grupo aldeído ou cetona pode ser protegido, por exemplo, como um acetal (R-CH(OR)₂) ou cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, em que o grupo carbonila (>C=O) é convertido a um diéter (>C(OR)₂), pela reação com, por exemplo, um álcool primário. O grupo aldeído ou cetona é prontamente regenerado por hidrólise usando um grande

excesso de água na presença de ácido. Um grupo amina pode ser protegido, por exemplo, como uma amida (-NRCO-R) ou um uretano (-NRCO-OR), por exemplo, como: um metil amida (-NHCO-CH₃); um benzilóxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como um t-butóxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); um 2-bifenil-2-propóxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como um 9-fluorenilmetóxi amida (-NH-Fmoc), como um 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como um 2-trimetilsililetilóxi amida (-NH-Teoc), como um 2,2,2-tricloroetilóxi amida (-NH-Troc), como um alilóxi amida (-NH-Alloc), ou como um 2-(fenilsulfonil)etilóxi amida (-NH-Psec). Outros grupos protetores para aminas, tais como grupos N-H de aminas cíclicas e heterocíclicas, incluem grupos toluenossulfonila (tosila) e metanossulfonila (mesila) e grupos benzila, tal como um grupo *para*-metoxibenzil (PMB). Um grupo de ácido carboxílico pode ser protegido como um éster, por exemplo, como: um éster de alquila C₁₋₇ (por exemplo, um éster metílico; um éster t-butílico); um éster de haloalquila C₁₋₇ (por exemplo, um éster de trihaloalquila C₁₋₇); um éster de trialkilsilil C₁₋₇-alquila C₁₋₇; ou um éster de aril C₅₋₂₀-alquila C₁₋₇ (por exemplo, um éster benzílico; um éster nitrobenzílico); ou como uma amida, por exemplo, como uma metil amida. Um grupo tiol pode ser protegido, por exemplo, como um tioéter (-SR), por exemplo, como: um tioéter de benzila; um éter de acetamidometila (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Isolamento e purificação dos compostos da invenção

Os compostos da invenção podem ser isolados e purificados de acordo com técnicas padrão bem conhecidas pelos versados na tecnologia. Uma técnica de utilidade particular na purificação dos compostos é cromatografia líquida preparativa usando espectrometria de massa como um meio de detectar os compostos purificados que emergem da coluna de cromatografia.

LC-MS preparativo é um método padrão e efetivo usado para a

purificação de moléculas orgânicas pequenas, tais como os compostos aqui descritos. Os métodos para a cromatografia líquida (LC) e espectrometria de massa (MS) podem variar para fornecer melhor separação dos materiais brutos e melhor detecção das amostras por MS. A otimização do método de LC gradiente preparativo envolverá a variação das colunas, eluentes voláteis e modificadores e gradientes. Métodos são bem conhecidos na tecnologia para otimização de métodos de LC-MS preparativos e então usando-os para purificar os compostos. Tais métodos são descritos em Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 e Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

15 Intermediários químicos

Muitos dos intermediários químicos descritos anteriormente são inéditos *per se* e tais intermediários inéditos formam um aspecto adicional da invenção.

Exemplos de tais intermediários incluem, mas sem limitações, formas protegidas de compostos da fórmula (I) e subgrupos destes, tais como formas protegidas de compostos das fórmulas (I'), (XXXI), (XXXVII), e (XLVI), bem como compostos das fórmulas (XLIV) e (XLV) e formas protegidas destes.

Formulações farmacêuticas

Embora seja possível que o composto ativo seja administrado sozinho, é preferível apresentá-lo como uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação) compreendendo pelo menos um composto ativo da invenção junto com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, adjuvantes, excipientes, diluentes, cargas, tampões, estabilizantes,

conservantes, lubrificantes, ou outros materiais bem conhecidos pelos versados na tecnologia e opcionalmente outros agentes terapêuticos ou profiláticos.

Assim, a presente invenção adicionalmente fornece composições farmacêuticas, da forma definida anteriormente, e métodos de preparar uma composição farmacêutica compreendendo misturar pelo menos um composto ativo, da forma definida anteriormente, junto com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, excipientes, tampões, adjuvantes, estabilizantes, ou outros materiais, da forma aqui descrita.

O termo “farmacêuticamente aceitável” da forma aqui usada diz respeito aos compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão no escopo da luz do julgamento médico, adequadas para uso em contato com tecidos de um indivíduo (por exemplo, humano) sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, comensurado com uma razão benefício/risco razoável. Cada veículo, excipiente, etc. também deve ser “aceitável” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação.

Composições farmacêuticas contendo compostos da fórmula (I) podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas, ver por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Desta maneira, em um aspecto adicional, a invenção fornece compostos da fórmula (I) e subgrupos destes, da forma aqui definida, na forma de composições farmacêuticas.

As composições farmacêuticas podem ser em qualquer forma adequada para administração oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, retal, intravaginal, ou transdérmica. Onde as composições se destinam a administração parenteral, elas podem ser formuladas para administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea ou para distribuição

direta em um órgão ou tecido para injeção, infusão ou outros meios de distribuição. A distribuição pode ser por injeção de bolo, infusão a curto prazo ou infusão a longo prazo e pode ser por meio de distribuição passiva ou por meio da utilização de uma bomba de infusão adequada.

5 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções para injeção estéril aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos, co-solventes, mistura de solventes orgânicos, agentes de complexação de ciclodextrina, agentes emulsificantes (para formar e estabilizar formulações de emulsão),
10 componentes de lipossoma para formar lipossomas, polímeros gelificáveis para formar géis poliméricos, protetores de liofilização e combinações de agentes para, *inter alia*, estabilizar o ingrediente ativo em uma forma solúvel e que torne a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido. Formulações farmacêuticas para administração parenteral também podem ter
15 a forma de suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes de espessamento (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

20 Lipossomas são vesículas esféricas fechadas compostas de membranas de bicamada de lipídeo externas e um núcleo aquoso interno e com um diâmetro geral $<100\ \mu\text{m}$. Dependendo do nível de higrofobicidade, medicamentos moderadamente higrofóbicos podem ser solubilizados por lipossomas se o medicamento for encapsulado ou intercalado no lipossoma. Medicamentos hidrofóbicos também podem ser solubilizados por lipossomas
25 se a molécula do medicamento for uma parte integral da membrana de bicamada de lipídeo e, neste caso, o medicamento hidrofóbico é dissolvido na porção de lipídeo da bicamada de lipídeo.

As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou multidose, por exemplo, ampolas e frascos selados, e

podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) que requer somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso.

5 A formulação farmacêutica pode ser preparada liofilizando um composto de fórmula (I), ou subgrupos destes. Liofilização refere-se ao procedimento de secagem por congelamento de uma composição. Secagem por congelamento e liofilização são, desta forma, aqui usadas como sinônimos.

10 Soluções e suspensões para injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis.

Composições farmacêuticas da presente invenção para injeção parenteral também podem compreender soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, bem como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis
15 estéreis logo antes do uso. Exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos ou não aquosos incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e similares), carboximetilcelulose e misturas adequadas destes, óleos vegetais (tal como óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. A fluidez adequada pode ser
20 mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de agentes tensoativos.

As composições da presente invenção também podem conter adjuvantes, tais como conservantes, agentes umectantes, agentes
25 emulsificantes, e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microrganismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, e similares. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e similares. A absorção

prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pela inclusão de agentes que atrasam a absorção, tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

5 Em uma modalidade preferida da invenção, a composição farmacêutica é em uma forma adequada para administração i.v., por exemplo, por injeção ou infusão. Para administração intravenosa, a solução pode ser dosada como tal, ou pode ser injetada em um saco de infusão (contendo um excipiente farmaceuticamente aceitável, tal como 0,9 % de salina ou 5 % de dextrose), antes da administração.

10 Em uma outra modalidade preferida, a composição farmacêutica é em uma forma adequada para administração subcutânea (s.c.).

Formas de dosagem farmacêuticas adequadas para administração oral incluem comprimidos, cápsulas, cápsulas pequenas, pílulas, pílulas em forma de losango, xaropes, soluções, pós, grânulos, elixires
15 e suspensões, comprimidos sublinguais, pastilhas ou adesivos e adesivos bucais.

Assim, composições de comprimido podem conter uma dosagem unitária de composto ativo junto com um diluente ou veículo inerte, tais como um açúcar ou álcool de açúcar, por exemplo, lactose, sacarose,
20 sorbitol ou manitol; e/ou um diluente derivado de não açúcar, tais como carbonato de sódio, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, ou um celulose ou derivados destes, tais como metil celulose, etil celulose, hdroxipropil metil celulose, e amidos, tal como amido de milho. Comprimidos também podem conter tais ingredientes padrão como agentes ligantes e de granulação, tal
25 como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por exemplo, polímeros reticulados intumescíveis, tal como carboximetilcelulose reticulada), agentes lubrificantes (por exemplo, estearatos), conservantes (por exemplo, parabenos), antioxidantes (por exemplo, BHT), agentes de tamponamento (por exemplo, tampões de fosfato ou citrato), e agentes efervescentes, tais como misturas de

citrato/bicarbonato. Tais excipientes são bem conhecidos e não precisam ser discutidos em detalhe.

Formulações de cápsulas podem ser da variedade de gelatina dura ou gelatina macia e podem conter o componente ativo na forma sólida, semi-sólida ou líquida. Cápsulas de gelatina podem ser formadas de gelatina animal ou equivalentes sintéticos ou derivados de planta destes.

As formas de dosagem sólidas (por exemplo, comprimidos, cápsulas etc.) podem ser revestidas ou não revestidas, mas tipicamente têm um revestimento, por exemplo, um revestimento de película protetora (por exemplo, uma cera ou verniz) ou um revestimento de controle de liberação. O revestimento (por exemplo, um polímero tipo Eudragit TM) pode ser projetado para liberar o componente ativo em um local desejado no trato gastrointestinal. Assim, o revestimento pode ser selecionado de maneira a degradar em certas condições de pH no trato gastrointestinal, desta forma liberam seletivamente o composto no estômago ou no íleo ou duodeno.

Ao contrário, ou além de um revestimento, o medicamento pode ser apresentado em uma matriz sólida compreendendo um agente que controla a liberação, por exemplo, um agente que atrasa a liberação que pode ser adaptado para liberar seletivamente o composto nas condições de acidez e alcalinidade variadas no trato gastrointestinal. Alternativamente, o material da matriz ou revestimento que retarda a liberação pode ter a forma de um polímero erodível (por exemplo, um polímero de anidrido maléico) que é substancialmente continuamente erodido como a forma de dosagem passa através do trato gastrointestinal. Como uma alternativa adicional, o composto ativo pode ser formulado em um sistema de distribuição que fornece controle osmótico da liberação do composto. A liberação osmótica e outras formulações de liberação atrasada ou prolongada pode ser preparada de acordo com métodos bem conhecidos pelos versados na tecnologia.

As composições farmacêuticas compreendem de

aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, preferivelmente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % de ingrediente ativo. Composições farmacêuticas de acordo com a invenção pode ser, por exemplo, em uma forma de dosagem unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drágeas, comprimidos ou cápsulas.

Composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas combinando o ingrediente ativo com veículos sólidos, se desejado, granulando uma mistura resultante e processando a mistura, se desejado, ou necessário, depois da adição dos excipientes apropriados, em comprimidos, núcleos de drágea ou cápsulas. Também é possível que eles sejam incorporados em veículos plásticos que permitem que os ingredientes ativos se difundam ou sejam liberados em quantidades medidas.

Os compostos da invenção também podem ser formulados na forma de dispersões sólidas. Dispersões sólidas são fases dispersas finas extremamente homogêneas de dois ou mais sólidos. Soluções sólidas (sistemas molecularmente dispersos), um tipo de dispersão sólida, são bem conhecidos para uso na tecnologia farmacêutica (ver (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) e são usados no aumento das taxas de dissolução e aumento da biodisponibilidade de medicamentos fracamente solúveis em água.

Esta invenção também fornece formas de dosagem sólidas compreendendo a solução sólida descrita anteriormente. Formas de dosagem sólidas incluem comprimidos, cápsulas e comprimidos mastigáveis. Excipientes conhecidos podem ser combinados com a solução sólida para fornecer a forma de dosagem desejada. Por exemplo, uma cápsula pode conter a solução sólida combinada com (a) um desintegrante e um lubrificante, ou (b) um desintegrante, um lubrificante e um agente tensoativo. Um comprimido pode conter a solução sólida combinada com pelo menos um desintegrante, um lubrificante, um agente tensoativo, e um deslizante. O

comprimido mastigável pode conter a solução sólida combinada com um agente de volume, um lubrificante e, se desejado, um agente adoçante adicional (tal como um adoçante artificial), e flavorizantes adequados.

5 As formulações farmacêuticas podem ser apresentadas a um paciente em “pacotes de paciente” contendo um curso completo de tratamento em uma embalagem única, normalmente um pacote de ampola. Pacotes de paciente têm uma vantagem sobre as prescrições tradicionais, onde um farmacêutico divide um fornecimento do paciente de um produto farmacêutico de um fornecimento de volume, em que o paciente sempre tem
10 acesso ao encarte do pacote contido no pacote do paciente, que normalmente falta as prescrições do paciente. A inclusão de um encarte do pacote mostrou melhorar a obediência do paciente com as instruções do médico.

Composições para uso tópico incluem unguentos, cremes, jatos, adesivos, géis, gotas líquidas e inserções (por exemplo, inserções
15 intraoculares). Tais composições podem ser formuladas de acordo com métodos conhecidos.

Exemplos de formulações para administração retal ou intravaginal incluem pessários e supositórios que podem ser, por exemplo, formados de um material forma moldável ou ceroso contendo o composto
20 ativo.

Composições para administração por inalação podem ter a forma de composições em pó inaláveis ou jatos líquidos ou em pó, e podem ser administradas na forma padrão usando dispositivos inaladores em pó ou dispositivos que dispensam aerossol. Tais dispositivos são bem conhecidos.
25 Para administração por inalação, as formulações em pó tipicamente compreendem o composto ativo junto com um diluente em pó sólido inerte, tal como lactose.

Os compostos da fórmula (I) geralmente apresentarão na forma de dosagem unitária e, como tal, tipicamente conterão composto

suficiente para fornecer um nível desejado de atividade biológica. Por exemplo, uma formulação pode conter de 1 nanograma a 2 gramas de ingrediente ativo, por exemplo, de 1 nanograma a 2 miligramas de ingrediente ativo. Nesta faixa, sub-faixas particulares de composto são 0,1 miligrama a 2 gramas de ingrediente ativo (mais normalmente de 10 miligramas a 1 grama, por exemplo, 50 miligramas a 500 miligramas), ou 1 micrograma a 20 miligramas (por exemplo, 1 micrograma a 10 miligramas, por exemplo, 0,1 miligrama a 2 miligramas de ingrediente ativo).

Para composições orais, uma forma de dosagem unitária pode conter de 1 miligrama a 2 gramas, mais tipicamente 10 miligramas a 1 grama, por exemplo, 50 miligramas a 1 grama, por exemplo, 100 miligramas a 1 grama de composto ativo.

O composto ativo será administrado a um paciente em necessidade deste (por exemplo, um paciente humano ou animal) em uma quantidade suficiente para obter o efeito terapêutico desejado.

Atividade inibitória de proteína quinase

A atividade dos compostos da invenção como inibidores de proteína quinase A e proteína quinase B pode ser medida usando os ensaios apresentados nos exemplos a seguir e o nível de atividade apresentado por um dado composto pode ser definido em termos do valor IC₅₀. Compostos preferidos da presente invenção são compostos tendo um valor IC₅₀ menor que 1 μ M, mais preferivelmente menor que 0,1 μ M, contra proteína quinase B.

Alguns dos compostos da fórmula (I) são inibidores seletivos de PKB com relação ao PKA, isto é, os valores IC₅₀ contra PKB são de 5 a 10 vezes inferior e mais preferivelmente maior que 10 vezes inferior que os valores IC₅₀ contra PKA.

Usos terapêuticos

Prevenção ou tratamento de distúrbios proliferativos

Os compostos da fórmula (I) são inibidores de proteína quinase A e proteína quinase B. Como tal, espera-se que eles sejam usados no fornecimento de um meio de prevenir o crescimento ou indução de apoptose de neoplasias. Desta forma, prevê-se que os compostos serão usados no

5 tratamento ou prevenção de distúrbios proliferativos, tais como cânceres. Em particular, tumores com deleção ou mutações de inativação em PTEN ou perda de expressão de PTEN ou rearranjos no gene TCL-1 (linfócito de célula T) podem ser particularmente sensíveis aos inibidores PKB. Tumores que têm outras anormalidades que levam a um sinal de caminho de PKB sobre-

10 regulado também podem ser particularmente sensíveis aos inibidores de PKB. Exemplos de tais anormalidades incluem, mas sem limitações, sobre-expressão de um ou mais subunidades PI3K, sobre-expressão de uma ou mais isoformas PKB ou mutações em PI3K, PDK1, ou PKB que levam a um aumento na atividade basal da enzima em questão, ou sobre-regulação ou

15 sobre-expressão ou ativação mutacional de um receptor do fator de crescimento, tal como famílias de fator de crescimento selecionado do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor do fator de crescimento fibroblasto (FGFR), receptor do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR), receptor do fator de crescimento 1 tipo insulina (IGF-1R)

20 e receptor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR).

Também contempla-se que os compostos da invenção serão usados no tratamento de outras condições que resultam de distúrbios na proliferação ou sobrevivência de tais infecções virais, e doenças neurodegenerativas, por exemplo. PKB exerce um papel importante na

25 manutenção da sobrevivência de células imunes durante uma resposta imune e, desta forma, inibidores PKB podem ser particularmente benéficos nos distúrbios imunes, incluindo condições autoimunes.

Desta forma, inibidores PKB podem ser usados no tratamento de doenças em que existe um distúrbio de proliferação, apoptose ou

diferenciação.

Inibidores PKB também podem ser usados em doenças resultantes de resistência e insensibilidade à insulina, e o rompimento do armazenamento de glicose, energia e gordura, tais como doença metabólica e

5

Exemplos de cânceres que podem ser inibidos incluem, mas sem limitações, um carcinoma, por exemplo, um carcinoma da bexiga, mama, cólon (por exemplo, carcinomas colorretais, tais como adenocarcinoma de cólon e adenoma de cólon), rins, epidérmico, fígado, pulmão, por exemplo,

10 adenocarcinoma, câncer de pulmão de célula pequena e carcinomas de pulmão de célula não pequena, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, por exemplo, carcinoma pancreático exócrino, estômago, cérvix, endométrio, tireóide, próstata ou pele, por exemplo, carcinoma de célula escamosa; uma malignância hematopoiética, por exemplo, leucemia mielóide aguda,

15 leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfocítica crônica e outras doenças linfoproliferativas de célula B, síndrome mielodisplástica, doenças linfoproliferativas de célula T, incluindo as derivadas de células matadoras naturais, linfoma não de Hodgkin e doença de Hodgkin; mieloma múltiplo

20 sensível e refratário de Bortezomib; doenças hematopoiéticas de proliferação de células anormais seja pré-malignas ou estáveis, tais como doenças mieloproliferativas incluindo policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária; linfoma de célula capilar ou linfoma de Burkett; um tumor hematopoiético de linhagem mielóide, por exemplo,

25 leucemiasmielogenosas aguda e crônica, síndrome mielodisplástica ou leucemia promielocítica; câncer folicular da tireóide; um tumor de origem mesenquimal, por exemplo, fibrosarcoma ou habdomiosarcoma; um tumor do sistema nervoso central ou periférico, por exemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma ou schwannoma; melanoma; seminoma;

teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosa; queratocantoma; câncer folicular da tireóide ou sarcoma de Kaposi.

Um subconjunto de cânceres que podem ser inibidos incluem, mas sem limitações, um carcinoma, por exemplo, um carcinoma da bexiga, mama, cólon (por exemplo, carcinomas colorretais, tais como adenocarcinoma de cólon e adenoma de cólon), rins, epidérmico, fígado, pulmão, por exemplo, adenocarcinoma, câncer de pulmão de célula pequena e carcinomas de pulmão de célula não pequena, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, por exemplo, carcinoma pancreático exócrino, estômago, cérvix, endométrio, tireóide, próstata ou pele, por exemplo, carcinoma de célula escamosa; uma malignância hematopoiética, por exemplo, leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfocítica crônica e outras doenças linfoproliferativas de célula B, síndrome mielodisplástica, doenças linfoproliferativas de célula T, incluindo as derivadas de células matadoras naturais, linfoma não de Hodgkin e doença de Hodgkin; mieloma múltiplo sensível e refratário de Bortezomib; doenças hematopoiéticas de proliferação de células anormais seja pré-malignas ou estáveis, tais como doenças mieloproliferativas incluindo policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária; linfoma de célula capilar ou linfoma de Burkett; um tumor hematopoiético de linhagem mielóide, por exemplo, leucemias mielogenosas aguda e crônica, síndrome mielodisplástica ou leucemia promielocítica; câncer folicular da tireóide; um tumor de origem mesenquimal, por exemplo, fibrosarcoma ou rabdomiosarcoma; um tumor do sistema nervoso central ou periférico, por exemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma ou schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentosa; queratocantoma; câncer folicular da tireóide ou sarcoma de Kaposi.

Assim, nas composições farmacêuticas, usos ou métodos desta

invenção para tratar uma doença ou condição compreendendo crescimento celular anormal, a doença ou condição compreendendo crescimento celular anormal em uma modalidade é um câncer.

5 Subconjuntos de cânceres particulares incluem câncer de mama, câncer de ovário, câncer de cólon, câncer de próstata, câncer esofageal, câncer escamoso e carcinomas de pulmão de célula não pequena.

Um subconjunto de adicional de cânceres inclui câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de endométrio e glioma.

10 Também é possível que alguns inibidores de proteína quinase B possam ser usados em combinação com outros agentes anticancerígenos. Por exemplo, pode ser benéfico combinar um inibidor que induz apoptose com um outro agente que age por meio de um mecanismo diferente para regular o crescimento celular, tratando assim duas das características do desenvolvimento do câncer. Exemplos de tais combinações são apresentados
15 a seguir.

Distúrbios imunes

Distúrbios imunes para as quais os inibidores PKA e PKB podem ser benéficos incluem, mas sem limitações, condições autoimunes e doenças inflamatórias crônicas, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico,
20 glomerulonefrite mediada autoimune, artrite reumatóide, psoríase, doença do intestino inflamatório e diabetes melito autoimune, reações de hipersensibilidade de Eczema, asma, COPD, rinite e doença do trato respiratório superior.

Outros usos terapêuticos

25 PKB exerce um papel na apoptose, proliferação, diferenciação e, desta forma, inibidores PKB também podem ser usados no tratamento das seguintes doenças a não ser câncer e as associadas a disfunção imune; infecções virais, por exemplo, herpes vírus, varíola, vírus Epstein-Barr, vírus Sindbis, adenovírus, HIV, HPV, HCV e HCMV; prevenção de

desenvolvimento de AIDS em indivíduos infectados com HIV; doenças cardiovasculares, por exemplo, hipertrofia cardíaca, restenose, aterosclerose; distúrbios neurodegenerativos, por exemplo, mal de Alzheimer, demência relacionada à AIDS, mal de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebelar; glomerulonefrite; síndromes mielodisplásticas, infartos do miocárdio associados à lesão isquêmica, acidente vascular e lesão de reperfusão, doenças degenerativas do sistema musculoesquelético, por exemplo, osteoporose e artrite, rinosinusite sensível a aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças renais.

Vantagens dos compostos da invenção

Compostos da fórmula (I) e subgrupos destes, da forma aqui definida, terão vantagens sobre os compostos da tecnologia anterior.

Em particular, os compostos das fórmulas (II), (II), (III) e (IV) têm vantagens sobre os compostos da tecnologia anterior.

Potencialmente os compostos da invenção têm propriedades físicoquímicas adequadas para exposição oral.

Compostos da fórmula (I) devem apresentar melhor biodisponibilidade oral com relação aos compostos da tecnologia anterior. Biodisponibilidade oral pode ser definida como a razão (F) da exposição plasmática de um composto quando dosado pela via oral para a exposição plasmática do composto quando dosado pela via intravenosa (i.v.), expressa como uma porcentagem.

Compostos tendo uma biodisponibilidade oral (valor F) maior que 30 %, mais preferivelmente maior que 40 %, são particularmente vantajosos em que eles podem ser administrados oralmente em vez de, ou bem como, pela administração parenteral.

Além disso, compostos da invenção são tanto mais potentes quanto mais seletivos nas suas atividades contra diferentes quinases e

demonstram melhor seletividade e potência contra PKB em particular.

Compostos da invenção são vantajosos sobre os compostos da tecnologia anterior em que eles têm diferentes suscetibilidades às enzimas P450 e em que eles apresentam melhorias com relação ao metabolismo do medicamento e propriedades farmacocinéticas.

Além disso, compostos da invenção devem apresentar menores requerimentos de dosagem.

Compostos da invenção são vantajosos em que eles têm melhores solubilidades termodinâmicas, levando assim potencialmente a uma melhor dosagem: taxa de solubilidade e menor risco de desenvolvimento.

Compostos da invenção também demonstram melhor atividade celular na proliferação e ensaios clonogênicos, indicando assim melhor atividade anticancerígena.

Compostos da invenção são potencialmente menos tóxicos que os compostos da tecnologia anterior.

hERG

Nos últimos 1990s inúmeros medicamentos, aprovados pelo FDA US, tiveram que ser retirados do mercado nos US quando descobriu-se que eles estavam envolvidos em mortes causadas por mal funcionamento do coração. Subsequentemente observou-se que um efeito colateral destes medicamentos foi o desenvolvimento de arritmias causadas pelo bloqueio dos canais hERG nas células cardíacas. O canal hERG é um de uma família de canais de íon de potássio cujo primeiro membro foi identificado nos últimos 1980s em uma mosca de fruta *Drosophila melanogaster* mutante (ver Jan, L.Y. e Jan, Y.N. (1990). Uma Superfamília de Canais Iônicos. *Nature*, 345(6277):672). As propriedades biofísicas do canal de potássio hERG são descritas em Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., e Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between a Inherited and a Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the I_{kr} potassium channel. *Cell*, 81:299-307, e

Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., e Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Potassium Channel Family. *Science*, 269:92-95.

5 A eliminação da atividade bloqueadora de hERG permanece uma consideração importante no desenvolvimento de qualquer medicamento inédito.

Compostos de fórmula (I) têm atividade bloqueadora do canal de íon hERG reduzida, negligenciável ou nenhuma atividade.

Métodos de tratamento

10 Contempla-se que os compostos da fórmula (I) e subgrupos destes, da forma aqui definida, serão usados na profilaxia ou tratamento de uma faixa de estados de doença ou condições mediadas por proteína quinase A e/ou proteína quinase B. Exemplos de tais estados de doença e condições são apresentados anteriormente.

15 Os compostos são geralmente administrados a um indivíduo em necessidade de tal administração, por exemplo, um paciente humano ou animal, preferivelmente um humano.

Os compostos tipicamente serão administrados em quantidades que são terapêutica ou profilaticamente usados e que geralmente são atóxicos.

20 Entretanto, em certas situações (por exemplo, no caso de doenças que ameaçam a vida), os benefícios de administrar um composto da fórmula (I) pode sobrepor as desvantagens de qualquer efeito tóxico ou efeito colateral, em cujo caso pode-se considerar desejável administrar compostos em quantidades que são associadas a um grau de toxicidade.

25 Os compostos podem ser administrados a longo prazo para manter os efeitos terapêuticos benéficos ou podem ser administrados a curto prazo somente. Alternativamente, eles podem ser administrados de uma maneira pulsátil ou contínua.

Uma dosagem diária típica do composto de fórmula (I) pode

ser na faixa de 100 picogramas a 100 miligramas por quilograma de peso corporal, mais tipicamente 5 nanogramas a 25 miligramas por quilograma de peso corporal, e mais normalmente 10 nanogramas a 15 miligramas por quilograma (por exemplo, 10 nanogramas a 10 miligramas, e mais tipicamente 1 microgram por quilograma a 20 miligramas por quilograma, por exemplo, 1 microgram a 10 miligramas por quilograma) por quilograma de peso corporal, embora dosagens superiores ou inferiores possam ser administradas onde requerido. O composto da fórmula (I) pode ser administrado em uma base diária ou em uma base repetida a cada 2, ou 3, ou 4, ou 5, ou 6, ou 7, ou 10 ou 14, ou 21, ou 28 dias, por exemplo.

Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente em uma faixa de doses, por exemplo, 1 a 1.500 mg, 2 a 800 mg, ou 5 a 500 mg, por exemplo, 2 a 200 mg ou 10 a 1.000 mg, exemplos particulares de doses incluindo 10, 20, 50 e 80 mg. O composto pode ser administrado uma vez ou mais que vezes ao dia. O composto pode ser administrado continuamente (isto é, tomado a cada dia sem uma pausa para a duração do regime de tratamento). Alternativamente, o composto pode ser administrado intermitentemente, isto é, tomado continuamente por um dado período, tal como uma semana, então descontinuado por um período, tal como uma semana e então tomado continuamente por um outro período, tal como uma semana e então em toda a duração do regime de tratamento. Exemplos de regimes de tratamento que envolvem administração intermitente incluem regimes em que administração é em ciclos de uma semana com administração, uma semana sem administração; ou duas semanas com administração ou uma semana sem administração ou três semanas com administração, uma semana sem administração; ou duas semanas com administração, duas sem administração; ou quatro semanas de administração e duas semanas sem administração; ou uma semana com administração e três semanas sem administração - por um ou mais ciclos, por exemplo, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9 ou 10 ou mais ciclos.

Em um planejamento de dosagem particular, um a paciente será dada uma infusão de um composto da fórmula (I) por períodos de uma hora diariamente por até dez dias em particular até cinco dias por uma
5 semana, e o tratamento repetido em um intervalo desejado, tal como duas a quatro semanas, em particular a cada três semanas.

Mais particularmente, a um paciente pode ser dada uma infusão de um composto da fórmula (I) por períodos de um hora diariamente por 5 dias e o tratamento repetido a cada três semanas.

10 Em um outro programa de dosagem particular, a um paciente é dada uma infusão por 30 minutos a 1 hora seguido pela manutenção das infusões de duração variável, por exemplo, 1 a 5 horas, por exemplo, 3 horas.

Em um programa de dosagem adicionalmente particular, a um paciente é dada uma infusão contínua por um período de 12 horas a 5 dias, em
15 particular uma infusão contínua de 24 horas a 72 horas.

No final, entretanto, a quantidade de composto administrada e o tipo de composição usada serão proporcionais com a natureza da doença ou condição fisiológica sendo tratada e será na discrição do médico.

Os compostos, da forma aqui definida, podem ser
20 administrados como o único agente terapêutico ou eles podem ser administrados em terapia de combinação com um dos outros mais compostos para tratamento de um estado de particular doença, por exemplo, uma doença neoplástica, tal como um câncer da forma definida anteriormente. Em uma modalidade, exemplos de outros agentes terapêuticos ou tratamentos que
25 podem ser administrados juntos (seja concorrentemente ou em intervalos de tempo diferentes) com os compostos da fórmula (I) incluem, mas sem limitações:

- Inibidores de topoisomerase I
- Antimetabólitos

- Agentes que alvejam tubulina
- Ligante de DNA e inibidores de topoisomerase II
- Agentes alquilantes
- Anticorpos monoclonais
- 5 - Anti-Hormônios
- Inibidores de transdução de sinal
- Inibidores de proteasome
- DNA metil transferases
- Citocinas e retinóides
- 10 - Terapias que alvejam cromatina
- Radioterapia e,
- Outros agentes terapêuticos e profiláticos; por exemplo, agentes que reduzem ou aliviam alguns dos efeitos colaterais associados à cromoterapia. Exemplos particulares de tais agentes incluem agentes
- 15 antieméticos e agentes que previnem ou diminuem a duração de neutropenia associada a quimioterapia e previnem complicações que surgem dos níveis reduzidos de células vermelhas do sangue, por exemplo, eritropoietina (EPO), fator que estimula colônia de macrófago granulócito (GM-CSF), e fator que estimula colônia de granulócito (G-CSF). Também incluídos são agentes que
- 20 inibem a ressorção óssea, tais como agentes de bisfosfonato, por exemplo, zoledronato, pamidronato e ibandronatpe, agentes que suprimem respostas inflamatórias (tais como dexametazona, prednisona e prednisolona) e agentes usados para reduzir níveis sanguíneos de hormônio do crescimento e IGF-I em pacientes com acromegalia, tais como formas sintéticas de somastatina
- 25 hormônio do cérebro, que inclui acetato de octreotídeo que é um octapeptídeo de longa ação com propriedades farmacológicas que imitam as da somastatina hormônio natural. Adicionalmente incluídos são agentes, tal como leucovorina, que é usado como um antídoto para medicamentos que diminuem níveis de ácido fólico ou ácido folínico em si e agentes, tal como

acetato de megestrol que pode ser usado para o tratamento de efeitos colaterais incluindo oedema e episódios de tromboembolia.

Assim, da forma descrita anteriormente, o tratamento anticancerígeno definido anteriormente pode ser aplicado como uma única
5 terapia ou pode envolver, além do composto da invenção, radioterapia ou quimioterapia. O tratamento anticancerígeno também pode envolver cirurgia convencional.

Em uma outra modalidade, a quimioterapia pode incluir um ou mais das seguintes categorias de agentes antitumorais.

10 (i) outros medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e combinações destes, da forma usada na oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cis-platina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalan, clorambucila, busulfan, temozolamida e nitrosouréias); antimetabólitos (por exemplo, gemcitabina e
15 antifolatos, tais como fluorpirimidinas tipo 5-fluoruracil e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinoside e hidroxiuréia); antibióticos antitumorais (por exemplo, antraciclinas tipo adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides da vinca tipo
20 vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxóides tipo taxol e taxotera e inibidores de poloquinase); e inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas tipo etoposídeo e teniposídeo, amsacrina, topotecan e AMPctotecina);

(ii) agentes citostáticos, tais como antioestrogênios (por
25 exemplo, tamoxifen, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), antiandrógenos (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina e buserelina), progestogênios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo,

como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestane) e inibidores de 5α -redutase, tal como finasterida;

(iii) agentes anti-invasão [por exemplo, inibidores da família de c-Src quinase tipo 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]-5-tetraidrofurano-4-iloxiquinazolina (AZD0530; pedido de patente internacional WO 01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) e bosutinib (SKI-606), e inibidores de metaloproteinase tipo marimastat, inibidores de uroquinase, função ou anticorpos do receptor do ativador de plasminogênio para Heparanase];

(iv) inibidores da função do fator de crescimento e sinalização celular: por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos do fator de crescimento e anticorpos do receptor do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM], o anticorpo anti-EGFR panitumumab, o anticorpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] e qualquer anticorpo do fator de crescimento ou receptor do fator de crescimento descrito por Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tais inibidores também incluem inibidores de tirosina quinase, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores de tirosina quinase da família EGFR, tais como *N*-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etiilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inibidores de tirosina quinase erbB2, tal como lapatinib); inibidores da família do fator de crescimento de hepatócito; inibidores da família do fator de crescimento de insulina; inibidores da família do fator de crescimento derivado de plaqueta, tais como imatinib e/ou nilotinib (AMN107); inibidores de serina/treonina

quinases (por exemplo, inibidores de sinalização de Ras/Raf, tais como inibidores de farnesil transferase, por exemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) e lonafarnib (SCH66336)), inibidores de sinalização celular por meio de MEK (por exemplo, AZD6244) e/ou AKT quinases, 5 inibidores de c-kit, inibidores de abl quinase, inibidores de PI3 quinase, inibidores de Plt3 quinase, inibidores de CSF-1R quinase, inibidores de IGF receptor (fator de crescimento tipo insulina) quinase; inibidores de aurora quinase (por exemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 E AX39459) e inibidores quinase dependente de 10 ciclina, tais como inibidores de CDK2 e/ou CDK4;

(v) agentes antiangiogênicos, tais como os que inibem os efeitos do fator de crescimento vascular endotelial, [por exemplo, o anticorpo celular do fator de crescimento anti-vascular endotelial bevacizumab (Avastin™) e por exemplo, um inibidor de tirosina quinase do receptor 15 VEGF, tais como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) e 4-(4-flúor-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)quinazolina (AZD2171; Exemplo 240 em WO 00/47212), compostos, tais como os descritos no pedido de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, 20 WO 97/32856 e WO 98/13354 e compostos que funcioal por outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função de integrina $\alpha v \beta 3$ e angiostatina)];

(vi) agentes de dano vascular, tais como Combretastatin A4 e compostos descritos no pedido de patente internacional WO 99/02166, WO 25 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) um antagonista do receptor de endotelina, por exemplo, zibotentan (ZD4054) ou atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por exemplo, as que são direcionadas aos alvos listados anteriormente, tais como ISIS 2503, um

antisentido anti-ras;

(ix) abordagens de terapia genética, incluindo por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes, tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia de promedicamento de enzima relacionada ao gene) abordagens tais como as que usam citocina deaminase, timidina quinase ou uma enzima de nitroredutase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância dos paciente à quimioterapia ou radioterapia, tal como terapia genética de resistência a múltiplos medicamentos; e

(x) abordagens de imunoterapia, incluindo por exemplo, abordagens ex-vivo e in-vivo para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do paciente, tal como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator que estimula colônia de macrófago granulócito, abordagens para diminuir a energia da célula T, abordagens que usam células imune transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas por citocina, abordagens que usam linhas celulares de tumor transfectadas por citocina e abordagens que usam anticorpos anti-idiotípicos.

Cada um dos compostos presentes nas combinações da invenção podem ser dados em programas de dosagem que variam individualmente e por meio de vias diferentes.

Onde o composto da fórmula (I) é administrado em terapia de combinação com um, dois, três, quatro ou mais outros agentes terapêuticos (preferivelmente um ou dois, mais preferivelmente um), os compostos podem ser administrados simultânea ou sequencialmente. Quando administrados sequencialmente, eles podem ser administrados em intervalos intimamente espaçados (por exemplo, pode um período de 5-10 minutos) ou em intervalos maiores (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou mais horas, ou mesmo períodos mais longos onde requerido), o regime de dosagem preciso sendo proporcional às propriedades do agente terapêutico(s).

Os compostos da invenção também podem ser administrados em conjunto com tratamentos não quimioterapêuticos, tais como radioterapia, terapia fotodinâmica, terapia genética; cirurgia e dietas controladas.

Para uso em terapia de combinação com um outro agente quimioterapêutico, o composto da fórmula (I) e um, dois, três, quatro ou mais outros agentes terapêuticos pode ser, por exemplo, formulado junto em uma forma de dosagem contendo dois, três, quatro ou mais agentes terapêuticos. Em uma alternativa, os agentes terapêuticos individuais podem ser formulados separadamente e apresentados juntos na forma de um estojo, opcionalmente com instruções para seu uso.

Um versado na tecnologia saberia por seus conhecimentos gerais os regimes de dosagem e terapias de combinação para usar.

Métodos de diagnose

Antes da administração de um composto da fórmula (I), um paciente pode ser selecionado para determinar se uma doença ou condição da qual o paciente sofre ou pode sofrer é uma que poderia ser suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A e/ou proteína quinase B.

Por exemplo, uma amostra biológica tomada de um paciente pode ser analisada para determinar se uma condição ou doença, tal como câncer, que o paciente tem ou pode estar sofrendo é uma que é caracterizada por uma anormalidade genética ou expressão de proteína anormal que leva a sobre-regulação de PKA e/ou PKB ou a sensibilização de um caminho para atividade PKA e/ou PKB normal, ou a sobre-regulação de um componente de transdução de sinal à montante de PKA e/ou PKB tal como, no caso de PKB, P13K, receptor GF e PDK 1 & 2.

Alternativamente, uma amostra biológica tomada de from um paciente pode ser analisada para perda de um regulador negativo ou supressor do caminho PKB, tal como PTEN. No presente contexto, o termo “perda”

engloba a deleção de um gene que codifica o regulador ou supressor, a truncação do gene (por exemplo, por mutação), a truncação do produto transcrito do gene, ou a inativação do produto transcrito (por exemplo, pela mutação do ponto) ou sequestração por um outro produto do gene.

5 O termo sobre-regulação inclui expressão elevada ou sobre-expressão, incluindo amplificação genética (isto é, múltiplas cópias genéticas) e maior expressão por efeito transcricional, e hiperatividade e ativação, incluindo ativação por mutações. Assim, o paciente pode ser submetido a um teste de diagnóstico para detectar uma característica marcante de sobre-
10 regulação de PKA e/ou PKB. O termo diagnose inclui seleção. Por marcador inclui-se marcadores incluindo, por exemplo, a medição da composição de DNA para identificar mutações de PKA e/ou PKB. O termo marcador também inclui marcadores que são característicos de sobre-regulação de PKA e/ou PKB e/ou outros fatores que levam a uma sobre-regulação dos caminhos
15 relevantes, incluindo atividade enzimática, níveis enzimáticos, estado enzimático (por exemplo, fosforilado ou não) e níveis de RNAm das proteínas mencionadas anteriormente.

Os testes e seleções de diagnóstico anteriores são tipicamente conduzidos em uma amostra biológica selecionada de amostras de biópsia de
20 tumor, amostras de sangue (isolamento e enriquecimento de células tumorais de pelo), biópsias de excrementos, saliva, análise de cromossomo, fluido pleural, fluido peritoneal, medula óssea ou urina.

A identificação de um indivíduo que carrega uma mutação em PKA e/ou PKB ou um rearranjo de TCL-1 ou perda de expressão de PTEN
25 pode significar que o paciente seria particularmente adequado para o tratamento com um inibidor PKA e/ou PKB. Tumores podem preferencialmente ser selecionados para presença de um PKA e/ou PKB variante antes do tratamento. O processo de seleção tipicamente envolverá sequenciamento direto, análise de microarranjo de oligonucleotídeo ou um

anticorpo específico mutante.

Métodos de identificação e análise de mutações e sobre-regulação de proteínas são conhecidos por um versado na tecnologia. Métodos de seleção poderiam incluir, mas sem limitações, métodos padrão, tal como reação em cadeia de polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR) ou hibridização in-situ.

Na seleção por RT-PCR, o nível de RNAm no tumor é estimado criando uma cópia de DNAc de RNAm seguido por amplificação do DNAc por PCR. Métodos de amplificação por PCR, a seleção de iniciadores, e condições para amplificação, são conhecidos por um versado na tecnologia. Manipulações de ácido nucléico e PCR são realizadas por métodos padrão, da forma descrita, por exemplo, em Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., ou Innis, M.A. et-al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. Reactions and manipulations involving nucleic acid techniques are also escribed in Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spanel Harbor Laboratory Press. Alternativamente, um estojo comercialmente disponível para RT-PCR (por exemplo, Roche Molecular Biochemicals) pode ser usado, ou metodologia apresentada nas patentes dos Estados Unidos 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659. 5.272.057. 5.882.864. e 6.218.529 e incorporadas aqui pela referência.

Um exemplo de uma técnica de hibridização in-situ para estimar a expressão de RNAm seria hibridização in-sito por fluorescência (FISH) (ver Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Geralmente, hibridização in situ compreende as seguintes etapas principais: (1) fixação do tecido a ser analisado; (2) tratamento de pré-hibridização da amostra para aumentar a possibilidade de estimar o ácido nucléico alvo, e para reduzir a ligação não específica; (3) hibridização da

mistura de ácidos nucleicos para o ácido nucleico na estrutura biológica ou tecido; (4) lavagens pós-hibridização para remover fragmentos de ácido nucleico não ligados na hibridização, e (5) detecção dos fragmentos de ácido nucleico hibridizado. As sondas usadas em tais aplicações são tipicamente marcadas, por exemplo, com radioisótopos ou reportadores fluorescentes. Sondas preferidas são suficientemente longas, por exemplo, de cerca de 50, 100, ou 200 nucleotídeos a cerca de 1.000 ou mais nucleotídeos, para possibilitar a hibridização específica com o ácido(s) nucleico alvo em condições severas. Métodos padrão para realizar FISH são descritos em Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Alternativamente, os produtos de proteína expressos a partir dos RNAsm podem ser estimados por imunistoquímica de amostras de tumor, imunoensaio de fase sólida com placas de microtitulação, Western blotting, eletroforese em gel de poliacrilamida SDS bidimensional, ELISA, citometria de fluxo e outros métodos conhecidos na tecnologia para detecção de proteínas específicas. Métodos de detecção incluiriam o uso de anticorpos específicos de local. O versado na tecnologia perceberá que todas as técnicas bem conhecidas para detecção de sobre-regulação de PKB, ou detecção de variantes de PKB poderiam ser aplicadas no presente caso.

Desta forma, todas estas técnicas também podem ser usadas para identificar tumores particularmente adequados para o tratamento com inibidores de PKA e/ou PKB.

Por exemplo, da forma estabelecida anteriormente, observou-se que PKB beta é sobre-regulado em 10 – 40 % de cânceres de ovário e pancreático (Bellacosa et al 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280 – 285; Cheng et al

1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 2324 – 2330). Desta forma, contempla-se que inibidores PKB, e em particular inibidores de PKB beta, podem ser usados para tratar cânceres de ovário e pancreático.

5 PKB alfa é amplificado em câncer gástrico, de próstata e de mama humano (Staal 1987, PNAS 84, 5034 – 5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431 –437). Desta forma, contempla-se que inibidores PKB, e em particular inibidores de PKB alfa, podem ser usados para tratar câncer gástrico, de próstata e de mama humano.

10 Marios atividade de PKB gama foi observada em linhas celulares de mama e próstata independentes de esteróide (Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528 – 21532). Desta forma, contempla-se que inibidores PKB, e em particular inibidores de PKB gama, podem ser usados para tratar cânceres de mama e próstata independente de esteróide.

EXPERIMENTAL

15 A invenção será agora ilustrada, mas não limitada, pela referência às modalidades específicas descritas nos seguintes procedimentos e exemplos.

Nos exemplos, as seguintes abreviações podem ser usadas.

	AcOH	ácido acético
20	BOC/Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonila
	BuOH	butanol
	DIPEA	N,N'-diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DMAW90	Mistura de solvente: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (90:18:3:2)
25	DMAW120	Mistura de solvente: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (120:18:3:2)
	DMAW240	Mistura de solvente: DCM: MeOH, AcOH, H ₂ O (240:20:3:2)
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetila

	EDC	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etila
	Et ₂ O	éter dietílico
5	Fmoc/Fmoc	fluorenilmetoxycarbonila
	Fmoc-PIP(Fmoc)OH	ácido 1-Fmoc-4-(Fmoc-amino)-piperidina-4-carboxílico
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato <i>de</i> <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -
10	tetrametilurônio	
	HOAt	1-hidroxi-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	IPA	isopropanol
	MeCN	acetonitrila
15	MeOH	metanol
	min.	minutos
	Ms	mesila
	MsO	mesilato
	PG	grupo protetor
20	r.t.	temperatura ambiente
	SiO ₂	sílica
	TBTU	tetrafluorborato <i>de</i> <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)urônio
	TFA	ácido trifluoracético
25	THF	tetraidrofurano

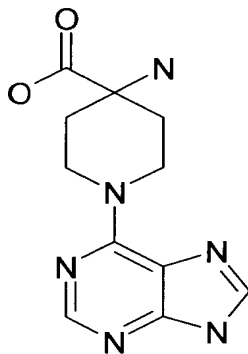
Os materiais de partida para cada um dos procedimentos descritos a seguir são comercialmente disponíveis a menos que de outra forma especificada.

Espectros de ressonância magnética de próton (RMN ¹H)

foram registrados em um instrumento Bruker AV400 que opera em 400,13 MHz, em Me- d_3 -OD a 27 °C, a menos que de outra forma estabelecido e são reportados como se segue: deslocamento químico δ /ppm (número de prótons, multiplicidade onde s=singlete, d=duplete, t=tripleto, q=quartete, m=multiplete, br=amplo). O solvente prótico residual MeOH (δ_H = 3,31 ppm) foi usado como a referência interna.

Nos exemplos, os compostos preparados foram caracterizados por cromatografia líquida e espectroscopia de massa usando os sistemas e condições de operação apresentados a seguir. Onde cloro está presente, a massa quotada para o composto é para ^{35}Cl . As condições de operação usadas são descritas a seguir.

Os desenhos da estrutura química nos exemplos a seguir foram preparados usando ISIS Draw. Em alguns casos, os átomos de hidrogênio não são mostrados, por exemplo, como na estrutura:



onde os átomos de hidrogênio no grupo ácido carboxílico, grupo amino e posição 9H da purina não são mostrados.

Sistema LCT 1

Sistema HPLC:	Waters Alliance 2795 Separations Module
Detector do espec. de massa:	Waters/Micromass LCT
Detector de UV:	Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector

Condições analíticas polares:

Eluente A:	Metanol
Eluente B:	0,1 % de ácido fórmico em água

Gradiente:

Tempo (minutos)	A	B
0	10	90
0,5	10	90
5 6,5	90	10
10	90	10
10,5	10	90
15	10	90

Fluxo: 1,0 mL/min

10 Coluna: Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm x 4,6mm i.d., 5 µm

Condições MS:

Capillary voltage: 3500v (+ve ESI), 3000v (-ve ESI)

Cone voltage: 40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)

Source Temperature: 100°C

15 Scan Range: 50 - 1000 amu

Ionisation Mode: +ve / -ve electrospray ESI (Lockspray™)

Sistema LCT

Sistema HPLC: Waters Alliance 2795 Separations Module

Detector de espec. de massa: Waters/Micromass LCT

20 Detector de UV: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector

Condições analíticas:

Eluente A: Metanol

Eluente B: 0,1 % de ácido fórmico em água

Gradiente:

Tempo (minutos)	A	B
0	10	90
0,5	10	90
1,0	20	80
7,5	90	10

9 90 10

9,5 10 90

10 10 90

Fluxo: 1 mL/min

5 Coluna: Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm x 4,6 mm i.d., 5 µm

Condições MS:

Voltagem do capilar: 3.500v (+ve ESI), 3.000v (-ve ESI)

Voltagem do cone: 40v (+ve ESI), 50v (-ve ESI)

Temperatura da fonte: 100°C

10 Faixa de varredura: 50 – 1.000 amu

Modo de ionização: +ve / -ve eletroaspersão ESI

(Lockspray™)

Sistema LCT 3

Sistema HPLC: Waters alliance 2795 Separations Module

15 Detector de espec. de massa: Waters/Micromass LCT

Detector de UV: Waters 2478 Dual γ Absorbance Detector

Condições analíticas

Eluente A: Metanol

Eluente B: 0,1 % de ácido fórmico em água

20 Gradiente

Tempo (minutos) A B

0 10 90

0,3 10 90

0,6 20 80

25 4,5 90 10

5,4 90 10

5,7 10 90

6,0 10 90

Fluxo 1 mL/min

Coluna: Supelco DISCOVERY C₁₈ 3 cm x 4,6 mm i.d., 3 µm
(condições de MS conforma anteriormente)

Nos exemplos a seguir, a seguinte chave é usada para identificar as condições de LCMS

- 5 LCT1 Sistema LCT 1 – condições analíticas polares
- LCT2 Sistema LCT 2 – condições analíticas polares
- LCT3 Sistema LCT 3 – condições analíticas polares

MÉTODOS GERAIS

MÉTODO A

10 Proteção Boc

A uma solução de amina protegida em um solvente orgânico adequado (por exemplo, diclorometano, DMF, THF) foi adicionada uma base (por exemplo, trietilamina, hidróxido de sódio aquoso ou bicarbonato de sódio aquoso, 1 a de excesso de equivalentes) e dicarbonato de di-terc-butila (1 a
15 excesso de equivalentes). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos a 18 horas antes da finalização aquosa. O produto bruto foi opcionalmente purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com acetato de etila/ éter de petróleo para suprir o composto desejado.

MÉTODO B

20 Formação de éster de boronato

Uma mistura de um haleto de arila protegido (preferivelmente um iodeto ou brometo, 1 equivalente), bis(pinacolato)diboron (1 equivalente), acetato de potássio (3 equivalentes) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paládio(II) (0,05 equivalentes) em
25 dimetilsulfóxido foi aquecida a 80 graus C em nitrogênio por 2-18 horas. A reação então resfriou naturalmente, foi diluída com acetato de etila então filtrada em sucção. O material bruto resultante foi purificado por titulação ou cromatografia em coluna de sílica (tipicamente com mistura de acetato de etila/ petróleo) para suprir os compostos desejados na forma de sólidos.

MÉTODO C1

Acoplamento de Suzuki - com irradiação de microondas

Uma mistura de cloreto de arila, brometo ou iodeto (1 equivalente), base inorgânica (tipicamente carbonato de potássio ou fosfato de potássio, 2-6 equivalentes), catalisador (bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0) para acoplamento de cloretos de arila; tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) para acoplamento de arila brometos ou iodetos) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,1-1,5 equivalentes) em etanol/ metanol/ tolueno/ água (ca. proporções iguais) foi irradiada em um microondas CEM ExplorerTM a 80-145 °C por 15-90 minutos usando força ≤ 100 watts. A reação foi então tanto concentrada *in vacuo* quanto diretamente particionada entre acetato de etila e NaOH 2 N ou água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram na ocasião lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas em pressão reduzida. Em alguns casos o produto precipitou durante a finalização, este foi coletado por filtração. Se neste estágio houve uma quantidade significativa de material de partida residual, reagentes recém preparados e reagentes seriam adicionados e a reação irradiada então finalizada por um segundo tempo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂), eluindo com uma mistura de diclorometano/ metanol ou diclorometano/ metanol/ amônia ou diclorometano/ metanol/ ácido acético/ H₂O e/ ou por meio de HPLC preparativo para disponibilizar os compostos desejados.

MÉTODO C2

acoplamento de Suzuki – em aquecimento térmico

Neste método, o acoplamento de Suzuki exemplificado no método C1 foi conduzido da forma descrita em C1, mas ao contrário a mistura de reação foi aquecida termicamente de 50 °C a refluxo por um período de 30 minutos a 16 horas.

MÉTODO C3

Acoplamento de Suzuki – irradiação por microondas II

Uma mistura de 6-cloro-7,9-diidro-purin-8-ona (Preparação A, 1-1,3 equivalente), base inorgânica (tipicamente carbonato de potássio ou fosfato de potássio, 2-6 equivalentes), catalisador (bis(tri-
5 butilfosfina)paládio (0) e haleto de arila protegido (1 equivalentes) em etanol/ metanol/ tolueno/ água (ca. proporções iguais) foi irradiada me um microondas CEM ExplorerTM a 80-145 °C por 15-30 minutos usando força $\leq$ 100 watts. A reação foi então concentrada *in vacuo* ou diretamente particionada entre acetato de etila e NaOH 2 N ou água. A camada aquosa foi
10 extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram na ocasião lavadas com salmoura, secas (MgSO_4) e concentradas em pressão reduzida. Em alguns casos o produto precipitou durante a finalização, este foi coletado por filtração. Se neste estágio houve uma quantidade significativa de material de partida residual, reagentes recém preparados e reagentes devem
15 ser adicionados e a reação irradiada então finalizada por um segundo tempo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2), eluindo com uma mistura de diclorometano/ metanol ou diclorometano/ metanol/ amônia ou diclorometano/ metanol/ ácido acético/ H_2O ou petróleo/ acetato de etila e/ ou por meio de HPLC preparativo para disponibilizar os compostos
20 desejados.

MÉTODO D

Desproteção Boc

À amina protegida, opcionalmente dissolvida em um solvente orgânico adequado (tipicamente diclorometano), foi adicionado ácido
25 orgânico forte (por exemplo, ácido trifluoracético) ou inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico em 1,4-dioxano). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente por entre 10 minutos e 18 horas para suprir a amina bruta como um sal. Se necessário, purificação pode ser alcançada por meio de cromatografia em coluna de sílica usando uma mistura de diclorometano,

metanol, acético ácido e H₂O ou diclorometano, metanol e amônia, e/ ou por meio de cromatografia de troca iônica e/ ou por HPLC preparativa.

MÉTODO E

Adição de acetonitrila

- 5 A n-BuLi (2,5 M em hexano) (1,25 equivalente), em THF a -78 °C, foi adicionado MeCN (1,25 equivalentes). A mistura foi agitada por 30 min a -78 °C seguido por adição de uma solução da benzofenona requisitada (1,0 equivalente) em THF. A mistura foi então aquecida naturalmente a r.t. por 30 minutos depois dos quais NH₄Cl aquoso saturado foi adicionado. A
- 10 camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e então concentrada *in vacuo* para suprir o composto desejado, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

MÉTODO F1

Redução de nitrila usando hidreto de alumínio e lítio - I

- 15 A LiAlH₄ (2,0 equivalentes), em THF a -10 °C, foi adicionada a nitrila (1,0 equivalente). A mistura foi agitada a -10 °C por 30 minutos então 0 °C por 30 minutos e r.t por 1 hora. A mistura foi então resfriada a 0 °C e finalizada por adição sucessiva e cuidadosa de H₂O (3 equivalentes) e 10 % de NaOH aq (2 equivalentes). Depois da agitação por mais 10 minutos a
- 20 mistura foi diluída com THF e filtrada. O filtrado foi então concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel flash, eluindo com DMAW 90 para disponibilizar o composto desejado.

MÉTODO F2

Redução de nitrila usando hidreto de alumínio e lítio - II

- 25 A uma solução do nitrila em solvente orgânico (tipicamente tetraidrofurano) a temperatura ambiente foi adicionada uma solução de hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano (2 equivalentes). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1-16 horas então finalizada por adição cuidadosa de pequenas quantidades de água e solução de hidróxido de sódio.

A reação foi filtrada em sucção, lavada com tetraidrofurano e metanol então concentrada *in vacuo* dando um produto bruto que foi purificado em um coluna Biotage de sílica eluindo com misturas de diclorometano/ metanol ou diclorometano/ ácido acético/ metanol/ água.

5 MÉTODO F3

Redução de nitrola usando níquel de Raney

Uma mistura de amina protegida e níquel de Raney (tipicamente usada foi como uma suspensão em água) em solvente orgânico (por exemplo, N,N-dimetilformamida, etanol e/ou tetraidrofurano),
10 opcionalmente com base adicionada (por exemplo, solução de hidróxido de sódio aquosa ou amônia metanólica), foi hidrogenada a pressão atmosférica e a temperatura ambiente por 18-96 horas. Para alcançar redução completa, ocasionalmente requereu-se refrescar o catalisador durante este tempo. Quando o volume requisito de hidrogênio foi consumido, a reação foi filtrada
15 em sucção usando tanto uma almofada de celite quanto papel de filtro de fibra de vidro antes de concentrar para suprir a mina desprotegida desejada. Este material foi éter usado bruto ou purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com misturas de diclorometano, metanol, acético ácido e água.

MÉTODO G

20 Acoplamento de amida (EDC, método HOBt)

A uma solução agitada do ácido ou sal de sódio (1 equivalente) em DMF (10 ml) foi adicionado 1-hidroxibenzotriazol (1,2 equivalentes), a amina (1-1.2 equivalentes) e tanto diisopropiletilamina quanto trietilamina (1,2-2,2eq) seguido por cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)
25 carbodiimida (1,2 equivalentes). A mistura de reação foi tanto agitada a temperatura ambiente quanto aquecida a 50-60 °C durante toda a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com excesso de água/solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa, a camada orgânica foi separada e o solvente removido *in vacuo* para disponibilizar o produto. O produto foi tanto

tomado bruto quanto purificado por cromatografia em coluna em sílica (eluindo com misturas de acetato de etila em éter de petróleo).

MÉTODO H1

Remoção de um Grupo protetor carboxibenzila (Z) por hidrogenação

5 Uma mistura de amina protegida e paládio em carbono (tipicamente 10 %, úmido) em solvente orgânico (por exemplo, etanol), foi hidrogenada a pressão atmosférica e a temperatura ambiente por 18-96 horas. Para alcançar redução completa, ocasionalmente foi requerido refrescar o catalisador durante este tempo. Quando o volume requisitado de hidrogênio
10 foi consumido, a reação foi filtrada em sucção usando tanto uma almofada de celite quanto papel de filtro de fibra de vidro antes de concentrar para suprir a amina desprotegida desejada. Este material foi éter usado bruto ou purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com misturas de diclorometano, metanol, acético ácido e água.

MÉTODO H2

Remoção de um grupo protetor carboxibenzila (Z) por hidrogenação com proteção Boc *in-situ*

 A reação foi conduzida da forma descrita em H1 anteriormente, com um excesso de dicarbonato de di-terc-butila. Na
20 finalização, a amina BOC protegida foi isolada e foi opcionalmente purificada em coluna Biotage de sílica eluindo com misturas de acetato de etila/ petróleo.

MÉTODO H3

Remoção de um grupo protetor carboxibenzila (Z) em condições ácidas

25 A amina protegida foi dissolvida em ácido bromídrico em ácido acético (40 %) e agitada assim por 1-16 horas. Os ácidos foram então removidos *in vacuo* e o resíduo foi opcionalmente ré-concentrado a partir de metanol. O material bruto foi purificado em uma coluna Biotage de sílica eluindo com misturas de diclorometano, metanol, acético ácido e água.

MÉTODO I

Alquilação de amina

A uma solução de amina ou amina Z- protegida em N,N-dimetilformamida resfriada a 0°C foi adicionado em porções hidreto de sódio (1,5 equivalente). Depois da agitação por 10 minutos, uma solução de alquilamina (por exemplo, iodometano em éter terc-butildimetílico, 1-5 equivalentes) foi adicionada e a mistura aqueceu naturalmente a temperatura ambiente. O produto bruto foi isolado por extração aquosa e opcionalmente purificado em uma coluna Biotage de sílica.

10 MÉTODO J

Substituição nucleofílica de composto halo-bicíclico por composto piperidina em irradiação por microondas

Uma mistura de piperidina, halobiciclo (por exemplo, 6-cloro-9H-purina), trietilamina (2-10 equivalentes) e solvente orgânico (tipicamente n-butanol ou N-metilpirrolidin-2-ona) foi irradiada em um vaso de microondas selado a 100-200 °C por 1-5 horas. A reação foi tipicamente filtrada em sucção lavando com solventes orgânicos adequados (por exemplo, metanol, diclorometano) então concentrados. Finalização aquosa opcional foi assegurada seguido por purificação por coluna Biotage de sílica eluindo com acetato de etila/ petróleo, diclorometano/ ácido acético/ metanol/ água, ou diclorometano/ amônia metanólica para suprir o produto puro.

20 MÉTODO K

Proteção por carboxibenzila (Z)

A uma solução da amina em tetraidrofurano foi adicionada uma base aquosa em água (por exemplo, carbonato de sódio). A reação foi resfriada a 0 °C então cloroformato de benzila foi adicionado em gotas. A reação agitou por 6-24 horas, aquecendo lentamente a temperatura ambiente. A reação foi finalizada por adição de água então foi extraída com acetato de etila. As licores orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos

(MgSO₄) e concentrados para suprir um óleo incolor. Este material bruto foi purificado em uma coluna Biotage de sílica eluindo com misturas de acetato de etila/ petróleo.

MÉTODO L

5 Método geral para acoplamentos HATU para dar amidas

Uma solução de HATU (230 mg, 0,605 mmol) em DMA (2 mL) foi adicionada a uma mistura do substrato (0,55 mmol), DIPEA (0,287 mL, 1,65 mmol) e a amina em DMA (3 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante toda a noite, depois da qual análise LCMS
10 mostrou conversão completa aos produtos desejados em todos os casos. As misturas de reação foram então finalizadas por SCX e concentradas *in vacuo*. A mistura seca foi então dissolvida em uma solução 10 % de TFA em DCM, e agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Os produtos foram concentrados *in vacuo*, então purificados por prep LCMS (serviço de purificação).

15 MÉTODO YY1

Acoplamento de amida

A uma mistura de ácido carboxílico (1 equivalente), amina (1,1 equivalentes), 1-hidroxibenzotriazol (1,1 equivalentes) e trietilamina (2,2 equivalentes (ou 3,3 equivalentes se cloridrato de amina for usado)) em N-metilpirrolidinona foi adicionado cloridrato de (N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,1 equivalentes). A mistura foi então aquecida a 60°C com agitação por 16 horas. Mediante resfriamento a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 2 M, seguido por salmoura. A camada orgânica foi
20 separada, seca (MgSO₄) e o solvente foi removido *in vacuo* para disponibilizar o intermediário de amida bruta. O produto foi então tanto triturado a partir de éter dietílico quanto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel flash, tipicamente usando diclorometano/ metanol como eluente.
25

MÉTODO YY2

Desproteção Boc

À amina protegida, opcionalmente dissolvida em um solvente orgânico adequado (tipicamente diclorometano), foi adicionado ácido orgânico forte (por exemplo, ácido trifluoracético) ou inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico em 1, 4-dioxano). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente por entre 10 minutos e 18 horas para suprir a amina bruta como um sal. Se necessário, purificação pode ser alcançada por meio de cromatografia em coluna de sílica usando uma mistura de diclorometano, metanol, acético ácido e H₂O ou diclorometano, metanol e amônia, e/ ou por meio de cromatografia de troca iônica e/ ou por HPLC preparativa.

MÉTODO YY3

Formação de sal de HCl

A amina (1 equivalente) foi dissolvida ou suspensa em metanol e HCl 4 M em 1, 4-dioxano foi adicionada (1 equivalente). A mistura foi interrompida e agitada por 2 horas e foi então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi triturado usando éter dietílico e o sólido foi filtrado *in vacuo*, lavando com éter dietílico. O sólido foi então seco no forno a vácuo.

MÉTODO YY4

Redução de nitrila

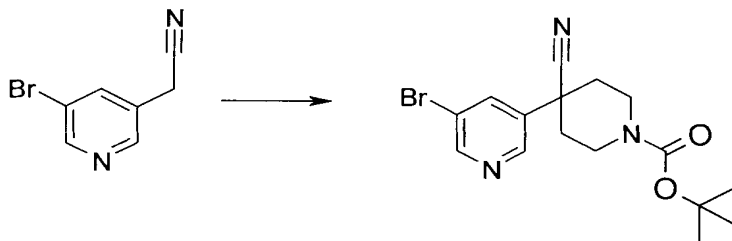
Uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1 M em tetraidrofurano (2 equivalentes) foi adicionalmente diluída com tetraidrofurano anidro e a solução foi resfriada para 0 °C em nitrogênio. O nitrila (1 equivalente) foi dissolvido em tetraidrofurano anidro e esta solução foi adicionada em gotas à solução de hidreto de alumínio e lítio em nitrogênio. A mistura resultante de reação foi agitada por 30 minutos a 0 °C e então tipicamente 1 hora a temperatura ambiente. A mistura de reação foi então resfriada para 0 °C e foi finalizada pela adição cuidadosa de água, seguido por solução aquosa de hidróxido de sódio 10 %, seguido por água. A

mistura foi agitada por 1 hora e foi então filtrada *in vacuo*. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e foi então purificado por cromatografia de troca iônica seguido por cromatografia em coluna de sílica usando uma mistura de diclorometano/ metanol como eluente.

5 PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS A-G

PREPARAÇÃO A

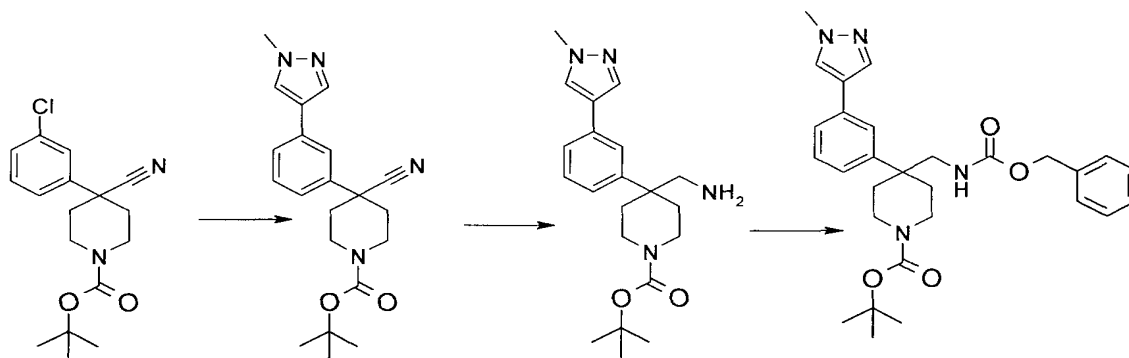
Éster terc-butílico do ácido 5-Bromo-4'-ciano-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



10 A uma solução de (5-bromo-piridin-3-il)-acetonitrila (3,62 g, 18,4 mmol) e éster terc-butílico do ácido bis-(2-cloro-etil)-carbâmico (preparado usando um método descrito em J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, p3444-3450, 4,05g, 16,7 mmol) em N,N-dimetilformamida seca (15 mL) a temperatura ambiente foi adicionado hidreto de sódio (1,53 g, 38,4 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C em nitrogênio. Depois de 3 horas mais 8 mL de N,N-dimetilformamida foram adicionados. Depois de mais 3 horas a reação resfriou naturalmente então água foi adicionada e a reação foi extraída com acetato de etila (x3). Os licores orgânicos foram combiandos e lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em uma coluna Biotage de sílica, eluindo 40-65 % de éter dietílico/ petróleo dando o composto título na forma de um óleo amarelo (3,55 g, 53 %).

PREPARAÇÃO B

25 éster terc-butílico do ácido 4-(benziloxicarboilamino-metil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico



B1. éster terc-butílico do ácido 4-ciano-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-(3-cloro-fenil)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico ácido (1,0 g, 3 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (904mg, 4 mmol), fosfato de potássio (2,3 g, 11 mmol), bis (tri-t-butilfosfina)-paládio (0) (96 mg, 0,18 mmol), etanol (5 mL), metanol (5 mL), tolueno (5 mL) e água (5 mL) foi aquecida a 95 °C em nitrogênio durante toda a noite. A reação resfriou naturalmente, água foi adicionada e a reação extraída em acetato de etila (x2). Os licorres orgânicos foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi purificado em uma coluna Biotage de sílica eluindo 30-60 % acetato de etila/ petrol. O produto foi obtido na forma de um óleo (1,1 g, 96 %).

B2. éster terc-butílico do ácido 4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-ciano-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (5,31 g, 14,5 mmol) em etanol (280 mL) e tetraidrofurano (70 mL) foi adicionada uma lama de níquel de Raney em água (~7 g) e solução de hidróxido de sódio (35 mL). Esta mistura foi hidrogenada a temperatura ambiente e pressão por 40 horas. A reação foi filtrada através de celite então concentrada. O resíduo foi umidificado com água e então extraído em acetato de etila (x3). Os licorres

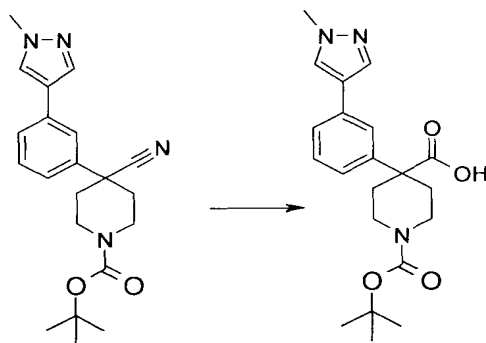
orgânicos foram combinados e secos (MgSO_4) antes de concentrar *in vacuo* (5,4 g, 100 %).

B3. éster terc-butílico do ácido c- 4-(Benziloxicarbonilamino-metil)-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

5 A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (5,4 g, 14,5 mmol) em tetraidrofurano (24 mL) foi adicionado carbonato de sódio em água (2,8 g, 36 mmol em 24 mL). A reação foi resfriada a 0 °C então cloroformato de benzila (2,5ml, 17,4 mmol) foi adicionado em gotas. A reação agitou
10 naturalmente durante toda a noite, aquecendo lentamente a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de água então foi extraída com acetato de etila (x2). Os licores orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados para suprir um óleo incolor. Este material bruto foi purificado em uma coluna Biotage de sílica eluindo 45-60
15 % acetato de etila/ petróleo dando o produto na forma de uma espuma branca (6,7 g, 91 %).

PREPARAÇÃO C

éster mono-terc-butílico do ácido 4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1,4-dicarboxílico



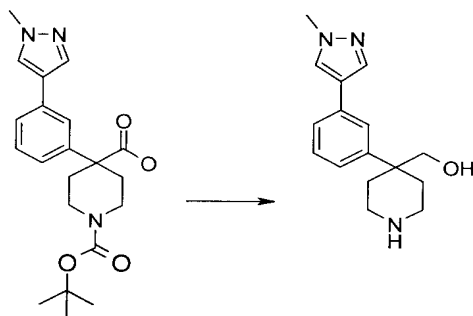
20

A uma suspensão de éster terc-butílico do ácido 4-ciano-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (sintetizado para a preparação B, 900 mg, 2,5 mmol) em água (2 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (2 mL). Esta mistura foi aquecida a 100 °C durante toda

a noite então resfriada naturalmente a temperatura ambiente. A reação foi diluída com água (36 mL) então o pH alterado para 13 com hidróxido de sódio sólido resfriando ao mesmo tempo a reação em gelo. À reação foi então adicionado tetraidrofurano (40 mL) e dicarbonato de di-*tert*-butila (1,5 g) e a
 5 mistura foi agitada rapidamente por 5 horas a temperatura ambiente. O pH foi alterado para 5 com clorídrico ácido 2 N então a mistura foi extraída com acetato de etila (x2). Os licores orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para suprir um sólido branco (1,0 g, 100 %).

10 PREPARAÇÃO D

{4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-metanol

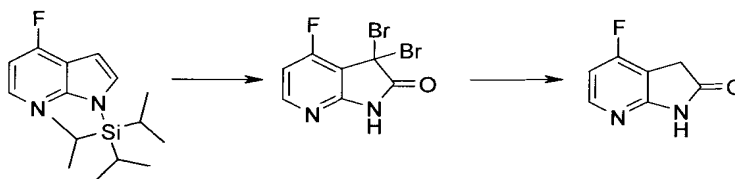


A uma solução de éster mono-*tert*-butílico do ácido 4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina-1,4-dicarboxílico (140 mg, 0,36
 15 mmol) em tetraidrofurano (2 mL) a temperatura ambiente e em uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano (solução 1 M, 727 µL, 0,727 mmol). A mistura foi aquecida a 50 °C por 3,5 horas então resfriada naturalmente. A reação foi finalizada pela adição sequencial de água (33 µL), solução de hidróxido de
 20 sódio (15 % aqueous, 33 µL), então água (99 µL). A mistura foi concentrada e umidificada com metanol antes da filtração em sucção. O sólido foi lavado com tetraidrofurano e metanol então concentrado *in vacuo*. O resíduo foi desprotegido agitando em ácido trifluoracético (1 mL) e diclorometano (3 mL) por 30 minutos antes de concentrar *in vacuo* e ré-concentrar a partir de

metanol. O resíduo foi purificado em uma coluna Biotage de sílica eluindo DMAW120 a DMAW90 dando o composto título (60 mg, 61 %).

PREPARAÇÃO E

4-Flúor-1,3-diidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona



5 E1. 3,3-Dibromo-4-flúor-1,3-diidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

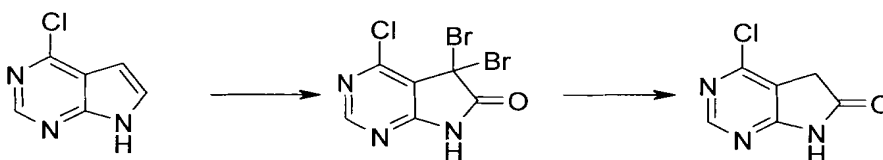
A uma solução de 4-flúor-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (*Org Lett* 2003, 5, 5023-5026, 1,0 g, 3,4 mmol) em *terc*-butanol (25 mL) foi adicionado em porções tribrometo de piridina (3,8 g, 11,97 mmol) e esta mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 dias. O solvente foi removido *in vacuo*, água e acetato de etila foi adicionado. A mistura foi filtrada em sucção então a camada orgânica foi separada. A fração aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila então os licores orgânicos foram combinados e concentrados. O produto bruto foi purificado em uma coluna Biotage de sílica, eluindo com petrol/ acetato de etila para suprir o produto claro (312 mg, 29 %).

E2. 4-Flúor-1,3-diidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona

Uma mistura de 3,3-dibromo-4-flúor-1,3-diidro-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona (312 mg, 1,0 mmol), acético ácido (4,5 mL), pó de zinco (658 mg, 10 mmol) e metanol (4,5 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Salmoura foi adicionada e a reação foi extraída com acetato de etila. Os licores orgânicos foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados para suprir o composto título (184 mg, contém ~40 % de produto desfluorado). Usado assim em reações adicionais.

PREPARAÇÃO F

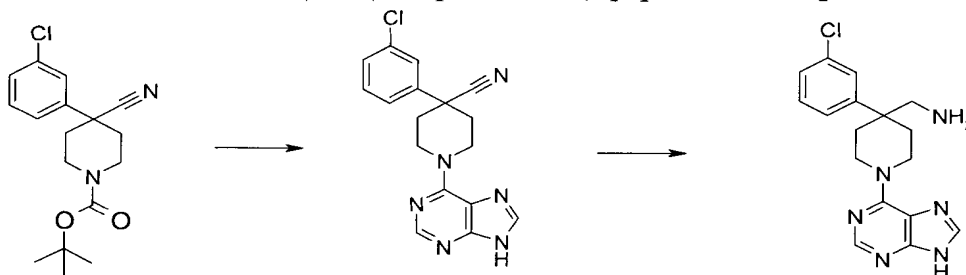
25 4-Cloro-5,7-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



Preparado de acordo com os protocolos em Preparação E usando 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina.

PREPARAÇÃO G

C-[4-(3-Cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina



G1. 4-(3-Cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carbonitrila

A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(3-cloro-fenil)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (965 mg, 3,0 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (4 mL). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos então concentrada *in vacuo* e re-concentrada a partir de metanol (x2). A este óleo foi adicionado 6-cloro-9H-purina (464 mg, 3,0 mmol), trietilamina (1,0 mL) e n-butanol (5 mL) então a mistura foi aquecida a 160 °C em um tubo selado no microondas por 3 horas. A reação foi concentrada *in vacuo*, triturada com metanol e o sólido foi seco em um forno a vácuo (672 mg, 66 %).

G2. C-[4-(3-Cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina

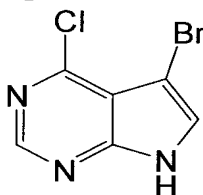
A uma solução de 4-(3-cloro-fenil)-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carbonitrila (672 mg, 1,98 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) a temperatura ambiente em nitrogênio foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (1 M em tetraidrofurano, 3,97 mL, 4 mmol). Um precipitado formou, então mais 20 mL de solvente foram adicionados. Depois da agitação assim durante toda a noite, a reação foi finalizada com água (200 µL), solução de hidróxido

de sódio (15 %, 200 μ L) e então água (600 μ L). Esta mistura foi agitada por 30 minutos então a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi umidificado com metanol e foi filtrado em sucção. Os licores orgânicos foram purificados em coluna Biotage de sílica eluindo DMAW120 a DMAW90.

- 5 Este material foi purificado por HPLC preparativa então ré-purificado em uma segunda coluna Biotage para suprir um sólido branco (131 mg, 19 %).

PREPARAÇÃO H

5-bromo-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



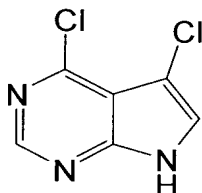
- 10 N-Bromosuccinimida (6,84 g, 38,42 mmol) foi adicionada em porções a 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (5 g, 32,56 mmol) em diclorometano, seca (125 mL) a 20 °C em nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a 20 °C por 1 hora. A mistura de reação foi evaporada e o sólido marrom resultante foi triturado com água para dar um sólido roxo que foi
- 15 coletado por filtração. O sólido bruto foi triturado com MeOH quente para dar um sólido que foi coletado por filtração. A trituração a quente foi repetida para dar 5-bromo-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (5,23 g, 69,1 %) na forma de um sólido creme.

- 20 RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (1H, s), 8,63 (1H, s), 12,95 (1H, s)

MS m/e MH^+ 232

PREPARAÇÃO I

4,5-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



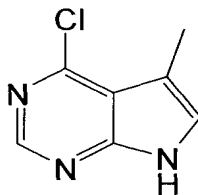
N-Clorosuccinimida (4,78 g, 35,81 mmol) foi adicionada em porções a uma suspensão agitada de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (5 g, 32,56 mmol) em DCM, seca (125 mL) a temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada por 1 hora então aquecida a refluxo por 5 horas, então resfriada naturalmente e agitada a temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação foi evaporada e suspensa em água (50 mL). A suspensão foi filtrada dando o produto bruto na forma de um sólido cinza. O sólido foi suspenso em metanol quente e filtrado. O sólido foi então suspenso em acetato de etila quente e filtrado para dar 4,5-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (4,87 g, 80 %) na forma de um sólido cinza.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (1H, s), 8,64 (1H, s), 12,87 (1H, s)

MS m/e MH^+ 188

PREPARAÇÃO J

4-cloro-5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



n-Butillítio (4,08 mL, 6,52 mmol) foi adicionado em gotas a 5-bromo-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (689 mg, 2,96 mmol) em tetraidrofurano (40 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por um período de 5 minutos em nitrogênio. A suspensão resultante foi agitada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 minutos. Iodeto de metila (0,295 mL, 4,74 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida naturalmente a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água (25 mL), e extraída com acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (25 mL) então seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 20 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-cloro-5-

metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (244 mg, 49,1 %) na forma de um sólido branco.

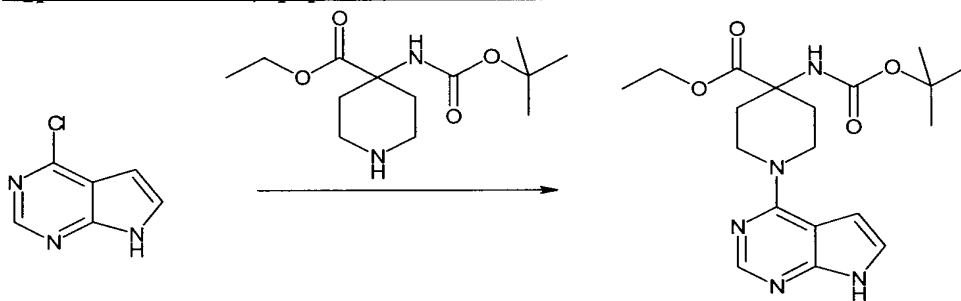
RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (3H, d), 7,43 (1H, d), 8,51 (1H, s), 12,22 (1H, s)

5 MS m/e MH^+ 168

PREPARAÇÃO P

Ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico

10 P1. éster etílico do ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico

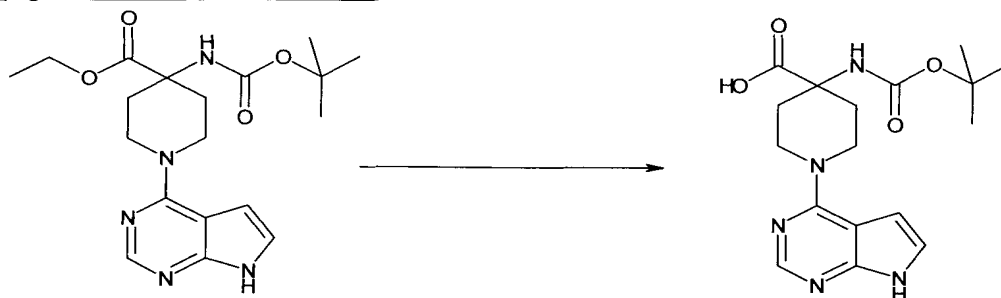


15 Éster etílico do ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidina-4-carboxílico (5 g, 19,4 mmol*) foi dissolvido em N-metilpirrolidinona (41 mL) e trietilamina (2,9mL, 21,3 mmol) foi adicionado seguido por 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (3,27 g, 21,3 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 110 °C em nitrogênio por 4 horas. A mistura de reação assentou naturalmente por 64 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e o orgânico foi lavado três vezes com água. O orgânico foi separado, seco (MgSO_4) e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por

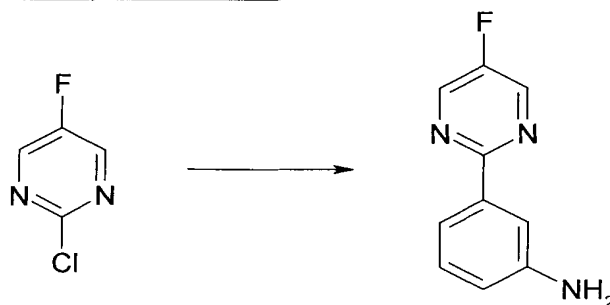
20 cromatografia em coluna em sílica gel flash, eluindo com 50/50 acetato de etila/ éter de petróleo para disponibilizar o composto título na forma de um óleo amarelo (9,70 g, >100 %).

* Comercialmente disponível da Astatech (catálogo número: 55743)

25 P2. ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-

piperidina-4-carboxílico

Éster etílico do ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico (7,28 g, 19,4 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de etanol e tetraidrofurano (100 mL em total). Uma solução de hidróxido de sódio (3,88 g, 97 mmol) em água (50 mL) foi preparada e isto foi adicionado à solução de éster etílico do ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico. A mistura resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. A reação resfriou naturalmente e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em água (100 mL) e foi acidificado cuidadosamente com HCl conc. A pH 4-5 com resfriamento em gelo. A aquosa foi extraída quatro vezes com acetato de etila, cada tempo garantindo um pH aquoso de 4-5. Os orgânicos foram combinados, secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para disponibilizar o composto título na forma de uma goma amarela (7,3 g, >100 %). O produto foi usado sem purificação adicional.

PREPARAÇÃO Q3-(5-Flúor-pirimidin-2-il)-fenilamina

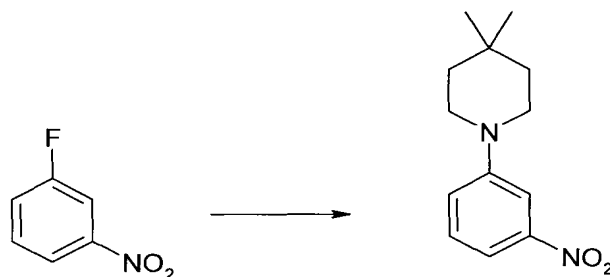
Uma mistura de 2-cloro-5-flúor-pirimidina (900 mg, 6,8 mmol), 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (1,63 g, 7,0

mmol), fosfato de potássio (3,6 g, 16,9 mmol) e (bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0) (175 mg, 0,34 mmol) em etanol/ metanol/ tolueno/ água (2 mL de cada) foi aquecida a 80 °C por 2 horas. A reação foi então concentrada *in vacuo* e particionada entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas em pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂), eluindo com uma mistura de acetato de etila/éter de petróleo para disponibilizar o produto desejado (1,3 g, 100 %)

10 PREPARAÇÃO R

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico

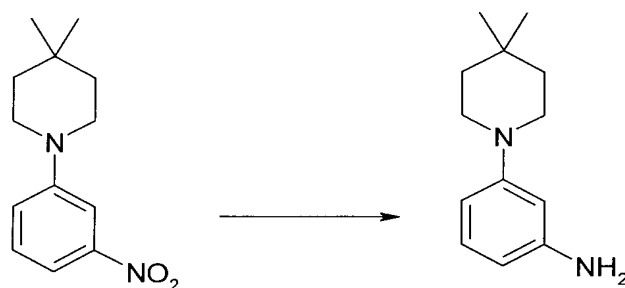
R1. 4,4-Dimetil-1-(3-nitro-fenil)-piperidina



15 1-Flúor-3-nitrobenzeno (1,49 g, 10,61 mmol), 4,4-dimetilpiperidina (1,20 g, 10,61 mmol) e carbonato de potássio (2,20 g, 15,92 mmol) foram dissolvidos em DMF (5 mL) e aquecidos a 90 °C por 18 horas. A mistura de reação foi então vertida em água e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos

20 (MgSO₄) e concentrados em pressão reduzida. O produto bruto foi adicionalmente purificado por cromatografia em coluna (SiO₂), eluindo com uma mistura de acetato de etila/hexano para disponibilizar o produto desejado como uma mistura 1:1 com 1-flúor-3-nitrobenzeno não reagido (1,9 g). Isto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

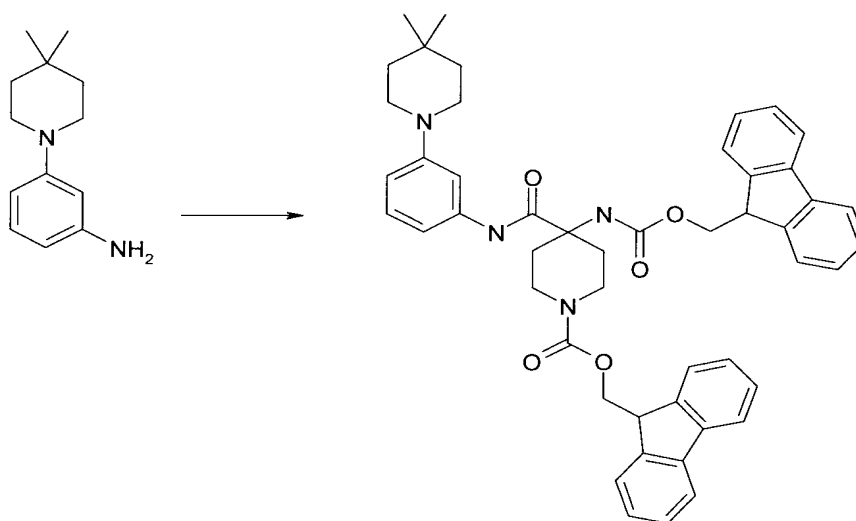
25 R2. 3-(4,4-Dimetil-piperidin-1-il)-fenilamina



4,4-Dimetil-1-(3-nitro-fenil)-piperidina (2,5 g de uma mistura 1:1 com 1-flúor-3-nitrobenzeno) foi dissolvido em etanol (20 mL) e paládio em carbono 10 % (100 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi então hidrogenada a pressão atmosférica e a temperatura ambiente por 4 horas. A

5 mistura de reação foi então filtrada através de uma almofada de celite, lavada com etanol e concentrada em pressão reduzida. O produto bruto foi adicionalmente purificado por cromatografia em coluna (SiO_2), eluindo com uma mistura de acetato de etila/hexano para disponibilizar o produto desejado na forma de um óleo, que cristalizou em repouso (0,75 g).

10 R3. éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido 4-[3-(4,4-Dimetil-piperidin-1-il)-fenilcarbamoil]-4-(9H-fluoren-9-ilmetóxicarbonilamino)-piperidina-1-carboxílico

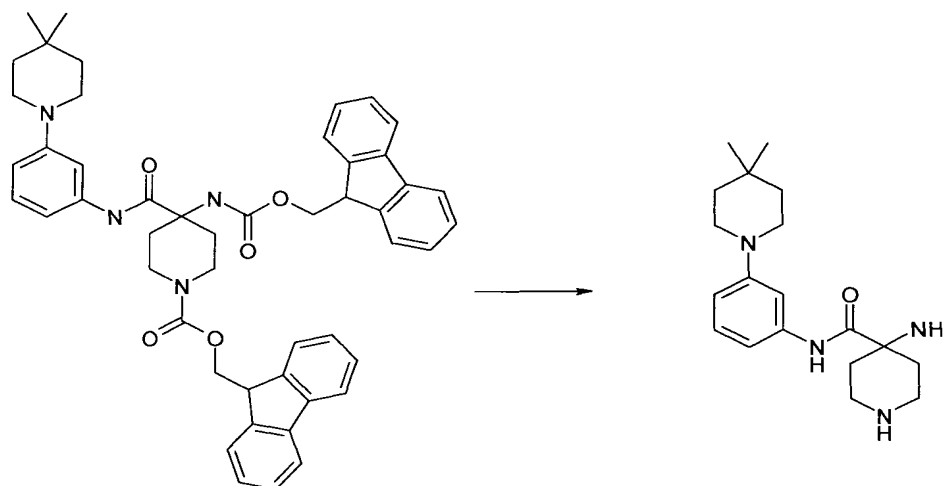


3-(4,4-Dimetil-piperidin-1-il)-fenilamina (0,7 g, 3,42 mmol),

15 FMOC-PIP(FMOC)OH (comercialmente disponível da BACChem (B-3195,0005), 2,0 g, 3,42 mmol), EDC (0,78 g, 4,1 mmol) e HOBT (0,63 g, 4,1

mmol) foram dissolvidos em DMF (20 mL) e agitados a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi então vertida em água e extraída com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados em pressão reduzida. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna (SiO_2), eluindo com uma mistura de acetato de etila/hexano (1:1) para disponibilizar o produto desejado (2,2 g, 83 %).

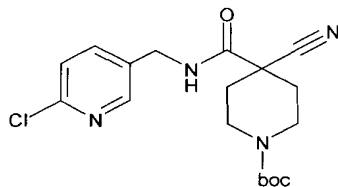
R4. [3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico



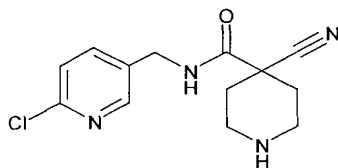
Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido 4-[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenilcarbamoil]-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-piperidina-1-carboxílico (2,2 g, 2,8 mmol) e diisopropiletilamina (5 mL) foram dissolvidos em DMF (20 mL) e agitados a 50 °C por 4 horas. Mediante resfriamento, a mistura de reação foi vertida em água e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados em pressão reduzida. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna (SiO_2), eluindo com uma mistura de acetato de etila/hexano para disponibilizar o produto desejado (0,5 g, 53 %).

EXEMPLO 1

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrol[2,3-

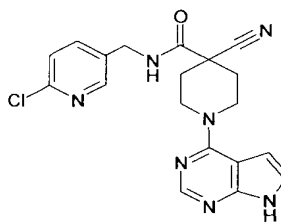
d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico1A. éster terc-butílico do ácido 4-(6-cloro-piridin-3-ilmetilcarbamoil)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico

5 5-Aminometil-2-cloropiridina (1,28 mmol) é adicionada a uma
solução de 4 éster mono-terc-butílico do ácido ciano-piperidina-1,4-
dicarboxílico (250 mg, 0,98 mmol), HATU (486 mg, 1,28 mmol) e base de
Hünig (0,86 mL, 4,92 mmol) em DMF (2,5 mL) e agitado a temperatura
ambiente em uma atmosfera de argônio. Depois da agitação for 17h, o mistura
de reação é partitioned entre diclorometano e água. O camada orgânicas são
10 então dried, filtered e evaporated. O material bruto pode ser purificado por
cromatografia em coluna de sílica flash, eluindo com 25 % de acetato de etila-
petróleo, para disponibilizar o composto título.

1B. (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-ciano-piperidina-4-carboxílico

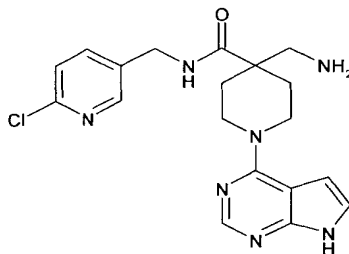
15 A uma solução do produto do exemplo 1A (0,83 mmol) em
metanol (30 mL) a rt é adicionado HCl 4 M em dioxano (30 mL). Depois da
agitação por 20 horas a solução é concentrada para dar a amina desprotegida
na forma do sal de cloridrato. O produto bruto pode ser adicionalmente
20 purificado em resina ácida SCX-II, eluindo com metanol então amônia 2 M –
metanol, para dar o composto título.

1C. 4-Ciano-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ácido (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida



Uma mistura desgaseificada de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-ciano-piperidina-4-carboxílico (0,80 mmol), 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (122 mg, 0,80 mmol), trietilamina (777 μ L, 5,57 mmol) e n-butanol (1,5 mL) é aquecida a 100 °C por 1,5 hora em um microondas. A mistura de reação é então particionada entre acetato de etila e solução de cloreto de amônio aquosa saturada. A camada orgânica é seca, filtrada e concentrada. A mistura bruta pode ser purificada por cromatografia em coluna de sílica flash, eluindo com 10 % metanol-diclorometano para disponibilizar o composto título.

1D. (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



Boroidreto de sódio (141 mg, 3,73 mmol) é adicionado em porções, lentamente, a uma solução agitada de (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-ciano-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico (0,37 mmol) e $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (177 mg, 0,75 mmol) em metanol (3 mL) a 0 °C. Depois de 15 minutos, a mistura de reação é aquecida naturalmente a temperatura ambiente e agitada por mais 17 horas. A mistura de reação é diluída com metanol e HCl concentrado adicionada (37,3 mmol). A mistura é então aquecida a refluxo por 1 hora. Mediante resfriamento, o solvente é removido *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica flash, eluindo com amônia 2 M 10 % em metanol –

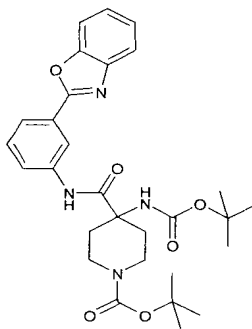
diclorometano para disponibilizar o composto título.

LC-MS m/z 400/402, RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 11,65 (1H, s), 8,64 (1H, t), 8,36 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,55 (1H, d), 4,35 (2H, d), 4,30-4,23 (2H, m), 3,45-3,35 (2H, m), 2,69 (2H, s), 2,12-2,05 (2H, m), 1,53-1,43 (2H, m).

EXEMPLO 2

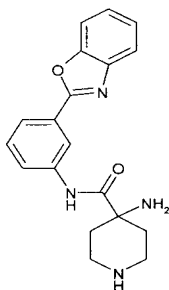
(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico ácido

2A. éster terc-butílico do ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-benzooxazol-2-il-fenilcarbamoil) -piperidina-1-carboxílico



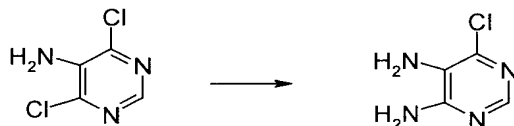
3-Benzooxazol-2-il-fenilamina (1,74 mmol) é adicionado a uma solução agitada de éster mono-terc-butílico do ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-piperidina-1,4-dicarboxílico (600 mg, 1,74 mmol), HATU (861 mg, 2,26 mmol) e base de Hunig (1,52 mL, 8,71 mmol) em DMF (5 mL) e agitada a temperatura ambiente em uma atmosfera de argônio. Depois da agitação por 17 horas, a mistura de reação é particionada entre diclorometano e água. As camadas orgânicas são então secas, filtradas e evaporadas. O material bruto pode ser purificado por cromatografia em coluna de sílica flash, eluindo com 25 % acetato de etila-petróleo, para disponibilizar o composto título.

2B. (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico



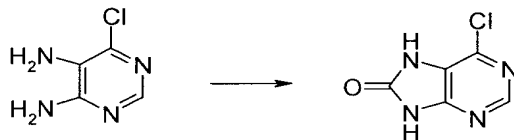
Ácido trifluoracético (0,5 mL, 6,7 mmol) é adicionado em gotas a uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-benzooxazol-2-il-fenilcarbamoil) -piperidina-1-carboxílico em diclorometano (1 mL). A solução é agitada a rt por 45 min. Os solventes são concentrados e a mistura bruta é purificada em resina ácida SCX-II, eluindo com metanol então amônia 2 M– metanol, para dar o composto título.

2C. 5,6-Diamino-4-cloropirimidina



Uma mistura de 4,6-dicloro-5-aminopirimidina (Aldrich Chemical Co.) (2,0 g, 12,2 mmol) e amônia aquosa concentrada (20 mL) foi aquecida a 100 °C em um tubo de vidro selado com agitação vigorosa por 18 horas. O tubo resfriado foi recarregado com amônia aquosa concentrada (8 mL), agregados foram desintegrados, e a mistura foi reaquecida a 100 °C por mais 28 horas. A mistura foi evaporada até seca e os sólidos foram lavados com água (20 mL) e secos para dar o produto na forma de cristais amarelos (1,71 g, 97 %). LC/MS (LCT1): R_t 1,59 $[M+H]^+$ 147, 145.

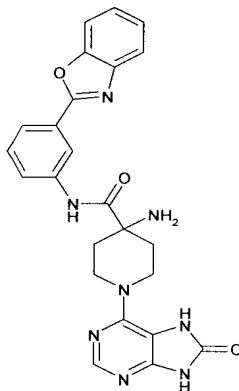
2D. 6-Cloro-7,9-diidropurin-8-ona



Uma mistura da 5,6-diamino-4-cloropirimidina do exemplo

6A (1,0 g, 6,92 mmol) e N,N'-carbonildiimidazol (2,13 g, 13,2 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) foi refluxada em argônio por 48 horas. A solução foi concentrada a um óleo marrom, que foi triturado e lavado com diclorometano para dar um sólido branco desbotado (1,02 g, 86 %) LC/MS (LCT1): R_t 2,45 [M+H]⁺ 173, 171.

2E. (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico

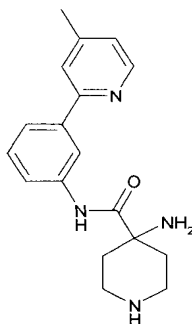


Uma mistura desgaseificada de (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico (0,32 mmol), 6-cloro-7,9-diidro-purin-8-ona (50,5 mg, 0,30 mmol), trietilamina (0,3 mL, 2,14 mmol) e n-butanol (3 mL) é agitada a 100 °C por 18 horas. Os solventes são removidos por evaporação e o material bruto é purificado em resina ácida SCX-II, eluindo com metanol então amônia 2 M -metanol para dar o composto título. LC-MS m/z 471, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,71 (1H, s), 8,14-8,07 (1H, m), 7,95-7,76 (4H, m), 7,56 (1H, t), 7,51-7,38 (2H, m), 4,04 (2H, d), 3,48-3,39 (2H, m), 2,15-2,01 (2H, m), 1,55 (2H, d).

EXEMPLO 3

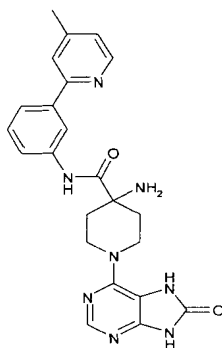
[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico

3A. [3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico



O composto título é preparado de acordo com os métodos descritos nos exemplos 2A e 2B, usando 3-(4-metil-piridin-2-il)-fenilamina em vez de 3-benzooxazol-2-il-fenilamina.

5 3B. [3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico

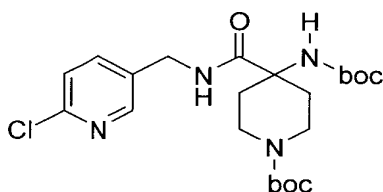


O composto título é preparado de acordo com os métodos descritos nos exemplos 2C a 2E. LC-MS *m/z* 445, RMN ¹H (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,47 (1H, d), 8,21-8,13 (2H, m), 7,75-7,66 (3H, m), 7,48 (1H, t), 7,25 (1H, d), 4,26-4,15 (2H, m), 3,59-3,47 (2H, m), 2,68 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,42-2,31 (2H, m), 1,74 (2H, d).

EXEMPLO 4

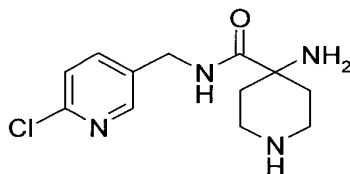
15 (6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico

4A. éster terc-butílico do ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(6-cloropiridin-3-ilmetilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico



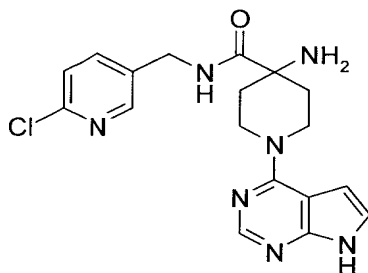
5-Aminometil-2-cloropiridina (4 mmol), composto éster mono-terc-butílico do ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidina-1,4-dicarboxílico (1,38 g, 4 mmol), HOBT (0,648g 4,8 mmol) e EDC (0,92 g, 4,8 mmol) em DMF (20 mls) são agitados a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação é particionada entre diclorometano e água. As camadas orgânicas são então secas, filtradas e evaporadas. O material bruto é purificado por cromatografia em coluna de sílica flash, eluindo com gradiente de éter de petróleo/acetato de etila, para disponibilizar o composto título.

10 4B. 6-cloropiridin-3-ilmetilamida do ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico



Éster terc-butílico do ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(6-cloropiridin-3-ilmetilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (3 mM) é dissolvido em diclorometano (30 mL) e ácido trifluoracético (15 mL). A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O solvente é evaporado e o resíduo carregado em um cartucho SCX de 10 g. O cartucho é eluído com metanol então amônia 2 M em metanol. A solução de amônia metanólica é evaporada em pressão reduzida para dar o composto título.

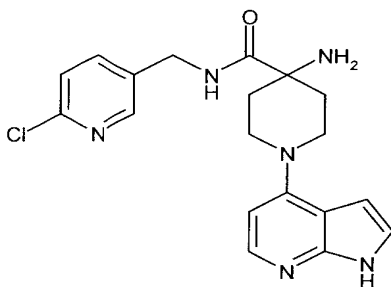
20 4C. (6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



6-cloropiridin-3-ilmetilamida do ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico (0,5 mmol) e 6-clorodeazapurina (76 mgs, 0,5 mmol) em n-butanol (10 mL) com trietilamina (0,28 mL 4 eq) são aquecidos a 120 °C por 66 horas. O solvente é evaporado e o resíduo carregado em um cartucho SCX de 10 g. O cartucho é eluído com metanol então amônia 2 M em metanol. A solução de amônia metanólica é evaporada em pressão reduzida para dar um óleo. O óleo é triturado com acetonitrila, o sólido obtido coletado por filtração para dar o composto título. LC-MS m/z 385, RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 11,65 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,72 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,16 (1H, t), 6,58 (1H, dd), 4,40 (2H, d), 4,29 (2H, d), 3,54 (2H, t), 2,21 (2H, s), 2,03-1,89 (2H, m), 1,45 (2H, d).

EXEMPLO 5

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



15

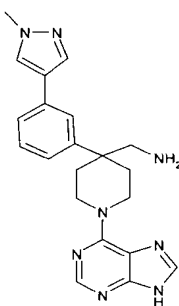
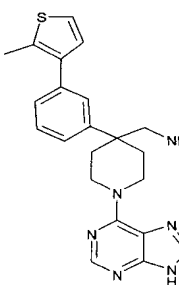
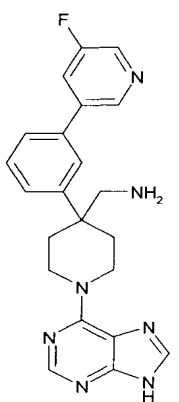
O composto título é preparado usando o método descrito no exemplo 4, mas usando 4-flúor-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (*Organic Letters* (2003), Vol. 5, No. 26, 5023-5025) em vez de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. LC-MS m/z 385, RMN ^1H (Me- d_3 -OD): 8,33 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,43 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,57-6,47 (2H, m),

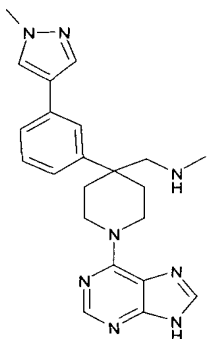
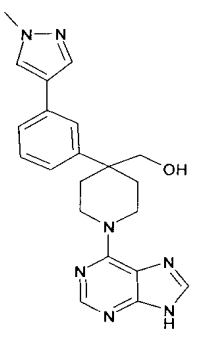
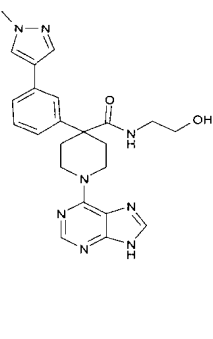
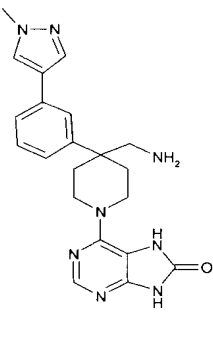
20

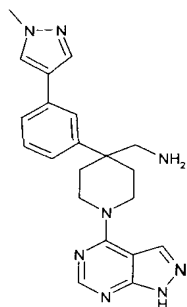
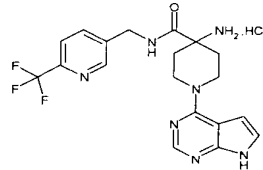
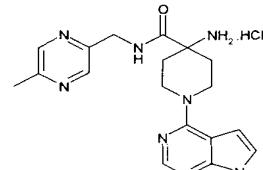
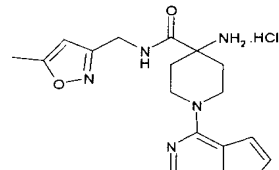
4,44 (2H, s), 3,93-3,80 (2H, m), 3,49-3,36 (2H, m), 2,41-2,26 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m).

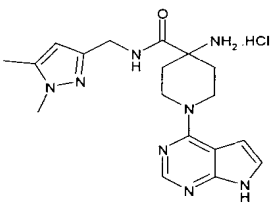
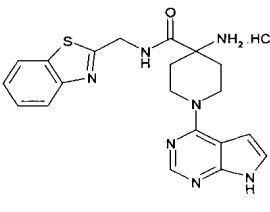
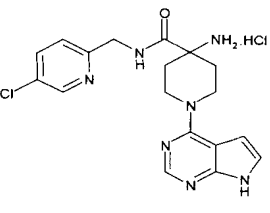
EXEMPLOS 6 a 13

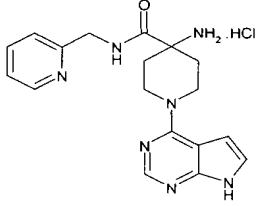
Usando os métodos e os intermediários descritos anteriormente, os compostos dos exemplos 6 a 13 foram preparados.

Número do exemplo	Composto	Nome químico	Método	Dados de RMN	M.S.
6		C-[4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina	1, Método J usando Preparação B e 6-cloro-9H-purina 2, Método H3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 8,19 (2H, s), 8,10 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,41 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,22 (1H, d), 4,70 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,65 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,25 (2H, m), 1,85 (2H, m)	M/z: 389
7		C-[4-[3-(2-Metil-tiofen-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina	Método C1 usando Preparação G & ácido 2-metil-tiofeno borônico	RMN ¹ H (Me-d ₃ -OD) 8,20 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,98 (1H, d), 4,92 (2H, m), 3,65 (2H, m), 2,91 (2H, s), 2,46 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,98 (2H, m)	M/z: 405
8		C-[4-[3-(5-Fluor-piridin-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina (sal de formato)	Método C1 usando Preparação G & ácido 3-fluorpiridina-5-borônico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8,85 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,72-7,64 (1H, m), 7,55 (2H, d), 3,68 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,88 (2H, s), 2,33 (2H, d), 2,00-1,86 (2H, m).	M/z: 404

Número do exemplo	Composto	Nome químico	Método	Dados de RMN	M.S.
9		Metil-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-ilmetil]-amina (sal de ácido acético)	1, Método I usando Preparação B & iodometano 2, Método J usando 6-cloro-9H-purina 3, Método H2 4, Método D	RMN ¹ H (Me-d ₃ -OD) 8,23 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,42 (1H, d), 5,00 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,63 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,55 (2H, m), 2,00 (5H, m)	M/z: 403
10		[4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metanol	Método J usando Preparação D & 6-cloro-9H-purina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8,19 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,49-7,32 (3H, m), 4,97 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,66-3,47 (4H, m), 2,39 (2H, d), 2,09-1,95 (2H, m).	M/z: 390
11		(2-hidróxi-etil)-amida do ácido 4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico (sal de ácido acético)	1, Método G usando Preparação C & 2-hidroxi-etil-amina 2, Método D 3, Método J usando 6-cloro-9H-purina	RMN ¹ H (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8,22 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,62 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,32 (1H, d), 5,03-4,93 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,81 (2H, t), 3,57 (2H, t), 3,36 (2H, d), 2,66 (2H, d), 2,22-2,10 (2H, m), 2,01 (5H, s).	M/z: 477
12		6-{4-Aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]piperidin-1-il}-7,9-diidro-purin-8-ona	1, Método J usando Preparação B e 6-cloro-7,9-diidro-purin-8-ona 2, Método H3	RMN ¹ H (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8,10 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,52-7,41 (2H, m), 7,34 (1H, d), 4,09-3,99 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m), 2,84 (2H, s), 2,44 (2H, d), 1,98-1,86 (2H, m).	M/z: 405

Número do exemplo	Composto	Nome químico	Método	Dados de RMN	M.S.
13		C-[4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-metilamina	1, Método J usando Preparação B e 4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina 2, Método H3	RMN ¹ H (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8,24 (2H, d), 8,03 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,54-7,42 (2H, m), 7,38 (1H, d), 4,49 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,63-3,51 (2H, m), 2,86 (2H, s), 2,52 (2H, d), 2,02-1,89 (2H, m).	M/z: 389
14		cloridrato de (6-trifluorometil-piridin-3-il)-amida do ácido amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico	1, Método YY1 usando o produto da preparação P e C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina como pares de acoplamento 2, Método YY2 3, Método YY3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 11,74 (1H, br s), 9,20 (1H, br s), 8,68 (1H, br s), 8,36-7,80 (5H, m), 7,21 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 4,59-4,29 (4H, m), 3,90-3,66 (2H, m), 2,38-2,16 (2H, m), 2,01-1,78 (2H, m).	M/z: 420
15		cloridrato de (5-metil-pirazin-2-il)-amida do ácido amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico	1, Método YY1 usando o produto da preparação P e C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina como pares de acoplamento 2, Método YY2 3, Método YY3	RMN ¹ H (Me-d ₃ -OD): 8,46 (2H, d), 8,21 (1H, s), 7,20 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,66-4,51 (4H, m), 3,83-3,70 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,50-2,37 (2H, m), 2,08-1,96 (2H, m).	M/z: 367
16		cloridrato de (5-metil-isoxazol-3-il)-amida do ácido amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico	1, Método YY1 usando o produto da preparação P e C-(5-metil-isoxazol-3-il)-metilamina como pares de acoplamento 2, Método YY2 3, Método YY3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 11,76 (1H, s), 9,09 (1H, t), 8,65 (2H, s), 8,18 (1H, s), 7,26-7,19 (1H, m), 6,67 (1H, d), 6,12 (1H, s), 4,51-4,38 (2H, m), 4,32 (2H, d), 3,84-3,66 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,34-2,20 (2H, m), 1,99-1,84 (2H, m).	M/z: 356

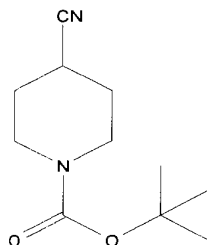
Número do exemplo	Composto	Nome químico	Método	Dados de RMN	M.S.
17		cloridrato de (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico	1, Método YY1 usando o produto da preparação P e C-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metilamina como pares de acoplamento 2, Método YY2 3, Método YY3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 11,73 (1H, s), 8,80 (1H, t), 8,21 (2H, br s), 8,17 (1H, s), 7,23-7,17 (1H, m), 6,68 (1H, d), 5,87 (1H, s), 4,53-4,38 (2H, m), 4,17 (2H, d), 3,77-3,59 (5H, m), 2,32-2,14 (5H, m), 1,90-1,78 (2H, m).	M/z: 369
18		cloridrato de (benzotiazol, 2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico	1, Método YY1 usando o produto da preparação P e C-benzotiazol-2-il-metilamina hydrochloride como pares de acoplamento 2, Método YY2 3, Método YY3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 11,74 (1H, s), 9,48 (1H, br s), 8,18 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,56-7,38 (2H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 6,73-6,63 (1H, m), 4,82-4,68 (2H, m), 4,58-4,42 (2H, m), 3,83-3,67 (2H, m), 2,39-2,23 (2H, m), 1,98-1,82 (2H, m).	M/z: 408
19		cloridrato de (5-cloropiridin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico	1, Método YY4 usando 5-cloropiridina-2-carbonitrila as material de partida 2, Método YY1 usando o produto da preparação P e C-(5-cloropiridin-2-il)-metilamina (da etapa 1) como pares de acoplamento 3, Método YY2 4, Método YY3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 11,74 (1H, br s), 9,19-9,01 (1H, m), 8,64-8,47 (1H, m), 8,17 (1H, s), 7,96-7,85 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,27-7,13 (1H, m), 6,75-6,58 (1H, m), 4,59-4,32 (4H, m), 3,82-3,60 (2H, m), 2,38-2,18 (2H, m), 1,97-1,76 (2H, m).	M/z: 386

Número do exemplo	Composto	Nome químico	Método	Dados de RMN	M.S.
20		cloridrato de (piridin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico	1, Método YY4 usando 5-cloro-piridina-2-carbonitrila as material de partida (isto gerou o produto do lado sobre-reduzido: C-piridin-2-il-metilamina) 2, Método YY1 usando o produto da preparação P e C-piridin-2-il-metilamina (da etapa 1) como pares de acoplamento 3, Método YY2 4, Método YY3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 11,73 (1H, br s), 9,12-8,94 (1H, m), 8,50 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,84-7,68 (1H, m), 7,37-7,13 (3H, m), 6,74-6,59 (1H, m), 4,54-4,36 (4H, m), 3,81-3,62 (2H, m), 2,35-2,18 (2H, m), 1,94-1,73 (2H, m).	M/z: 352

EXEMPLO 21

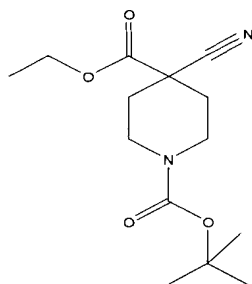
4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

21A. 4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila



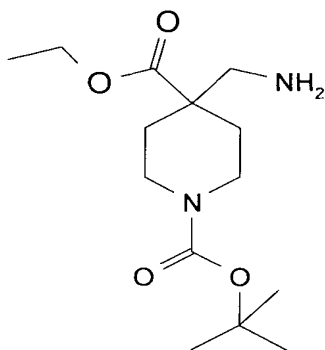
5 Piperidina-4-carbonitrila (98 g, 889,64 mmol) foi dissolvido em DCM (1200 mL), a este foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (204 g, 934,12 mmol) em porções. A reação foi agitada a 25 °C por uma hora antes de ser evaporada até secura. A goma bruta foi dissolvida em isoexano (300 mL), resfriada em um banho de gelo e agitada para dar um sólido que foi
10 coletado por filtração e seco em vácuo para dar 4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (155 g, 83 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (9H, s), 1,59 - 1,65 (2H, m), 1,80 - 1,85 (2H, m), 3,03 (1H, q), 3,14 - 3,19 (2H, m), 3,51 - 3,57 (2H, m)

21B. 1-terc-Butil 4-etil 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato

Uma solução de LDA (107 mL, 214,01 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (30 g, 142,67 mmol) em THF (250 mL) a -78 °C, em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a -78 °C por 30 minutos. Cloroformato de etila (16,37 mL, 171,21 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada e aquecida naturalmente a temperatura ambiente. A mistura de reação foi finalizada com NaHCO₃ saturada (250 mL), extraída com DCM, e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada (100 mL) então seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar o material bruto na forma de um óleo laranja. Este material foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição EtOAc 10 % em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 1-terc-butil 4-etil 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato (20,80 g, 51,6 %) na forma de um óleo amarelo.

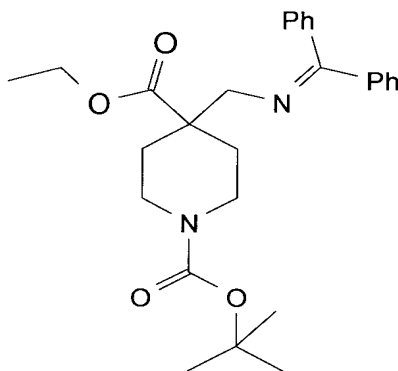
RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, t), 1,46 (9H, s), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,04 - 2,08 (2H, m), 3,12 (2H, s), 4,09 - 4,14 (2H, m), 4,29 (2H, q).

21C. 1-terc-Butil 4-etil 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato

Óxido de platina(IV) (0,724 g, 3,19 mmol) e 1-terc-butil 4-etil 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato (9 g, 31,88 mmol) em ácido acético (100 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 5 bar e 25 °C por 1 dia. O produto bruto foi filtrado através de celite e o filtrado purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 1-terc-butil 4-etil 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato (7,59 g, 83 %) na forma de um óleo incolor.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,27 - 1,28 (3H, m), 1,30 - 1,37 (2H, m), 1,41 (2H, s), 1,45 (9H, s), 2,10 (2H, d), 2,78 (2H, s), 2,91 - 2,97 (2H, m), 3,89 (2H, s), 4,21 (2H, q).

21D. 1-terc-Butil 4-etil 4-((difenilmetileneamino)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato



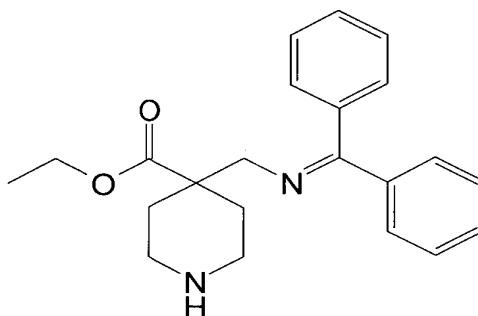
1-terc-Butil 4-etil 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato (7 g, 24,44 mmol), benzofenona imina (4,10 mL, 24,44 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (1,263 g, 7,33 mmol) foram adicionados a DCM (200 mL) e agitados a 25 °C por 3 dias. A mistura de reação foi finalizada com NaHCO₃ saturado (100 mL), extraída com DCM (3 x 100 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar goma amarela. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, eluição 0 a 10 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 1-terc-butil 4-etil 4-((difenilmetileneamino)metil)piperidina-

1,4-dicarboxilato (5,86 g, 53,2 %) na forma de uma goma incolor.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t), 1,44 (9H, s),
2,11 - 2,14 (2H, m), 3,00 (2H, t), 3,46 (2H, s), 3,79 - 3,81 (2H, m), 4,20 (2H,
q), 7,10 - 7,12 (2H, m), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,34 - 7,38 (1H, m), 7,44 - 7,50
5 (3H, m), 7,56 - 7,58 (2H, m)

MS m/e MH^+ 451

21E. 4-((difenilmetileneamino)metil)piperidina-4-carboxilato de etila

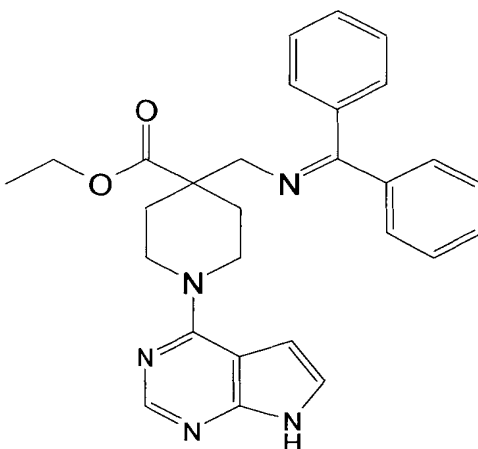


Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (10,52 mL, 42,08
10 mmol) foi adicionado a 1-terc-butil 4-etil 4-
((difenilmetileneamino)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato (2,37 g, 5,26
mmol) em dioxano (10 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura
ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de
troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da
15 coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura
para disponibilizar 4-((difenilmetilene-amino)metil)piperidina-4-carboxilato
de etila (1,530 g, 83 %) na forma de uma goma amarela.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t), 1,45 (2H, d),
2,12 - 2,15 (2H, m), 2,71 - 2,77 (2H, m), 2,86 - 2,91 (2H, m), 3,48 (2H, s),
20 4,20 (2H, q), 7,10 - 7,13 (2H, m), 7,27 - 7,38 (3H, m), 7,40 - 7,48 (3H, m),
7,57 - 7,60 (2H, m)

MS m/e MH^+ 351

21F. 4-((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etila

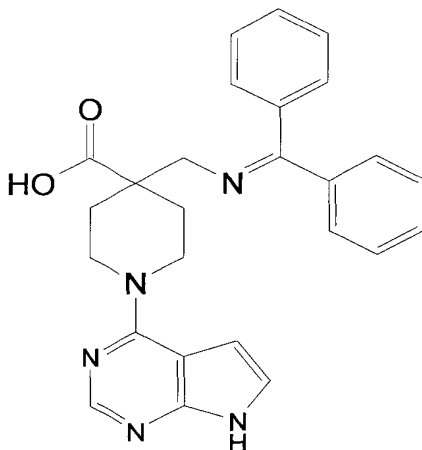


N-Etildiisopropilamina (0,982 mL, 5,68 mmol) foi adicionada
 a 4-((difenilmetileneamino)metil)piperidina-4-carboxilato de etila (1,53 g,
 4,37 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,670 g, 4,37 mmol) em
 5 BuOH (20 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 24 horas. A
 mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente
 com água (50 mL) e salmoura saturada (25 mL). A camada orgânica foi seca
 sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O sólido
 bruto foi triturado com MeOH para dar um sólido que foi coletado por
 10 filtração e seco em vácuo para dar 4-((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-
 pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etila (1,440 g, 70,5 %)
 na forma de uma goma amarela.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, t), 1,56 - 1,63
 (2H, m), 2,16 (2H, d), 3,33 - 3,43 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,15 (2H, q), 4,30 -
 15 4,34 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,15 - 7,18 (3H, m), 7,35 - 7,54 (8H, m), 8,12 (1H,
 s), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 468

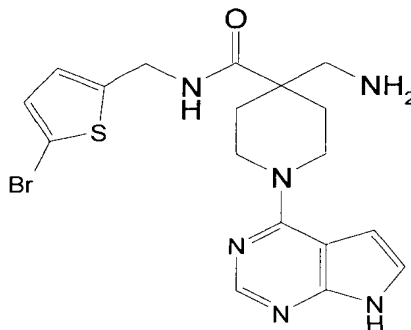
21G. ácido 4-((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-
 il)piperidina-4-carboxílico



Hidróxido de lítio monoidratado (0,646 g, 15,40 mmol) foi adicionado a 4-((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etyila (1,44 g, 3,08 mmol) em água (7,50 mL), THF (30 mL) e etanol (30,0 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 7 dias. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar ácido 4-(((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (1,320 g, 98 %) na forma de uma goma amarela.

MS m/e MH^+ 440

21H. 4-(Aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



15

HATU (419 mg, 1,10 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((difenilmetilene-amino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (440 mg, 1,00 mmol), cloridrato de (5-

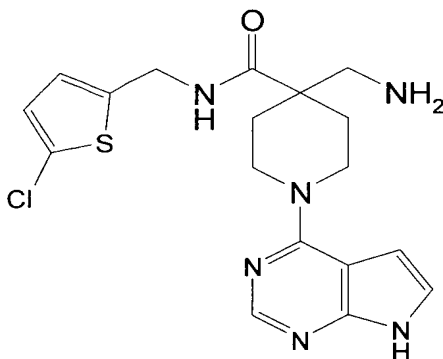
bromotiofen-2-il)metanamina (229 mg, 1,00 mmol) e DIPEA (0,699 mL, 4,00 mmol) em DMA (5 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 10 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-4-((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida. O produto foi dissolvido em IPA (5,00 mL), água (1 mL) e cloreto de hidrogênio 6 N em isopropanol (1,669 mL, 10,01 mmol). A solução foi agitada a 20 °C por 24 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar. A goma bruta foi triturada com Et₂O para dar um sólido que foi coletado por filtração e seco em vácuo para dar 4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (134 mg, 29,8 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 - 1,51 (2H, m), 1,79 (2H, s), 2,07 - 2,10 (2H, m), 2,66 (2H, s), 3,40 (2H, d), 4,28 (2H, q), 4,42 (2H, d), 6,56 (1H, d), 6,82 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,15 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,71 (1H, t), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 451

EXEMPLO 22

4-(Aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (419 mg, 1,10 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (440 mg, 1,00 mmol) (Exemplo 21 G), cloridrato de (5-clorotiofen-2-il)metanamina (184 mg, 1,00 mmol) e DIPEA (0,699 mL, 4,00 mmol) em DMA (5 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 5 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-4-((difenilmetileneamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida. O produto foi dissolvido em IPA (5,00 mL), água (1 mL) e cloreto de hidrogênio 6 N em isopropanol (1,669 mL, 10,01 mmol) adicionado. A solução foi agitada a 20 °C por 24 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura. A goma foi triturada com Et₂O para dar um sólido que foi coletado por filtração e seco em vácuo para dar 4-(aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (117 mg, 28,9 %) na forma de um sólido branco.

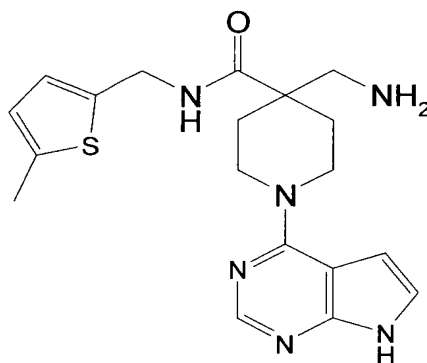
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 - 1,51 (2H, m), 2,08

(2H, d), 2,66 (2H, s), 3,40 (2H, s), 4,28 (2H, d), 4,40 - 4,41 (2H, m), 6,56 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,15 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 405

5 EXEMPLO 23

4-(Aminometil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (419 mg, 1,10 mmol) foi adicionado em uma porção a
 10 ácido 4-((difenilmetileno-amino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (440 mg, 1,00 mmol) (Exemplo 21 G), (5-metiltiofen-2-il)metanamina (127 mg, 1,00 mmol) e DIPEA (0,525 mL, 3,00 mmol) em DMA (5 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc
 15 (100 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 10 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-
 20 ((difenilmetilenoamino)metil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida. O produto foi dissolvido em IPA (5,00 mL), água (1 mL) e cloreto de hidrogênio 6 N em isopropanol (1,669 mL, 10,01 mmol) adicionado. A solução foi agitada a 20 °C por 24 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma

coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar. A goma foi triturada com Et₂O para dar um sólido que foi coletado por filtração e seco em vácuo para dar 4-(aminometil)-N-((5-metil-2-tiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (80 mg, 20,78 %) na forma de um sólido branco.

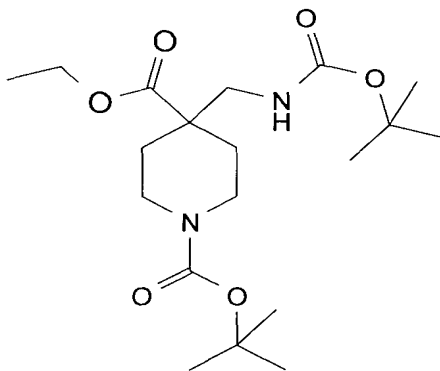
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 - 1,49 (2H, m), 1,66 (2H, s), 2,07 - 2,11 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,65 (2H, s), 3,38 - 3,45 (2H, m), 4,25 - 4,30 (2H, m), 4,41 (2H, d), 6,55 (1H, d), 6,59 - 6,60 (1H, m), 6,73 (1H, d), 7,14 - 7,16 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,61 (1H, t), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 385

EXEMPLO 24

4-(Aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

24A. 1-terc-Butil 4-etil 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato

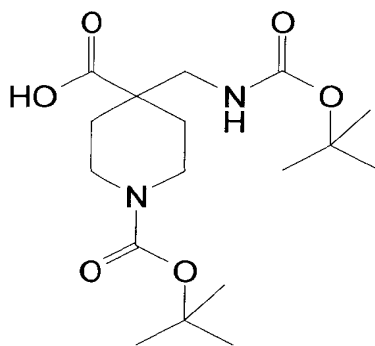


1-terc-Butil 4-etil 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato (7 g, 24,44 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (5,90 mL, 25,67 mmol) foram adicionados a DCM (200 mL) e agitados a 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi finalizada com NaHCO₃ saturado (100 mL), extraída com DCM (2 x 100 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar goma amarela. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, eluição 15 % de EtOAc em isoexano. Frações

puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 1-terc-butil 4-etil 4-
 ((terc-butoxicarbonilamino)metil)piperidina-1,4-dicarboxilato (8,54 g, 90 %) na forma de uma goma incolor.

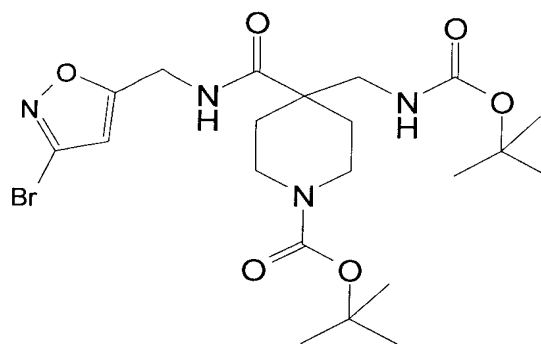
RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t), 1,44 (18H, d),
 2,01 - 2,06 (2H, m), 3,08 (2H, d), 3,30 (2H, d), 3,75 (2H, d), 4,19 (4H, m),
 4,74 (1H, s)

24B. ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)piperidina-4-carboxílico



Hidróxido de lítio monoidratado (4,61 g, 109,97 mmol) foi
 adicionado a 1-terc-butil 4-etil 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)piperidina-
 1,4-dicarboxilato (8,5 g, 21,99 mmol) em água (20,00 mL), metanol (80 mL)
 e THF (80 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3
 horas. A mistura de reação foi evaporada até secura e redissolvida em EtOAc
 (100 mL), e lavada com água (50 mL). O aquoso foi acidificado com cítrico
 ácido 1 M e extraído com acetato de etila (2 x 100 mL). Os orgânicos foram
 secos (MgSO_4), filtrados e evaporados para disponibilizar produto bruto ácido
 1-(terc-butoxicarbonil)-4-((terc-butoxicarbonilamino)-metil)piperidina-4-
 carboxílico (4,65 g, 59,0 %) na forma de uma goma amarela que foi usado na
 etapa seguinte sem purificação.

24C. 4-((3-bromoisoxazol-5-il)metilcarbamoil)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

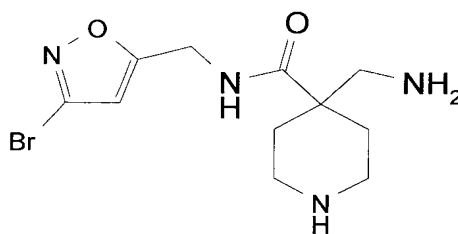


Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (1,909 g, 5,02 mmol) foi adicionado a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)piperidina-4-carboxílico (1,2 g, 3,35 mmol), cloridrato de (3-bromoisoxazol-5-il)metanamina (0,715 g, 3,35 mmol) e N-Etildiisopropilamina (2,317 mL, 13,39 mmol) em DMA (20 mL) a 20 °C por um período de 1 minuto em ar. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 1 dia. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 10 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até seca para disponibilizar terc-butil 4-((3-bromoisoxazol-5-il)metilcarbamoil)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)piperidina-1-carboxilato (0,355 g, 20,49 %) na forma de uma goma amarela.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,87 - 1,93 (2H, m), 3,29 - 3,34 (4H, m), 3,58 - 3,64 (2H, m), 4,55 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,26 (1H, s), 6,53 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 517

24D. 4-(Aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)piperidina-4-carboxamida

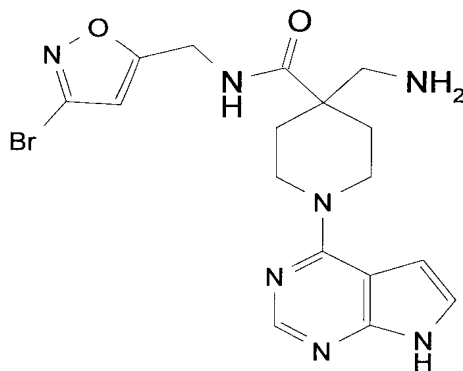


Ácido clorídrico 6 N em isopropanol (2,287 mL, 13,72 mmol) foi adicionado a 4-((3-bromoisoxazol-5-il)metilcarbamoil)-4-((terc-butoxicarbonilamino)-metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (355 mg, 0,69 mmol) em IPA (2 mL). A suspensão resultante foi agitada a 20 °C por 18 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)piperidina-4-carboxamida (196 mg, 90 %) na forma de uma goma amarela.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,40 - 1,47 (2H, m), 1,99 - 2,04 (2H, m), 2,83 (2H, s), 2,92 - 2,95 (4H, m), 4,53 - 4,55 (2H, m), 6,25 (1H, s), 8,72 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 317

24E. 4-(Aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



N-Etilidiisopropilamina (0,129 mL, 0,74 mmol) foi adicionada a 4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)piperidina-4-carboxamida (196 mg, 0,62 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (95 mg, 0,62 mmol) em butan-1-ol (2 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 3

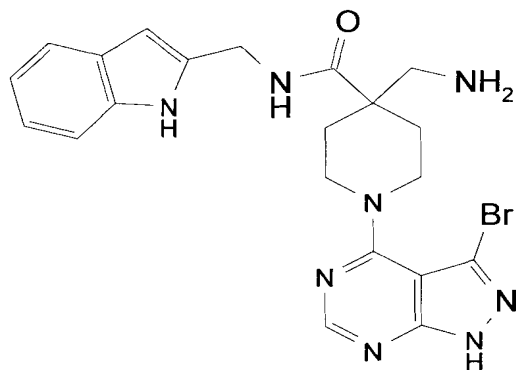
horas. A mistura de reação foi evaporada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações contendo produto foram evaporadas até secar. O produto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 15 % de MeOH em DCM com amônia. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (117 mg, 43,6 %) na forma de um sólido branco depois de trituração com éter dietílico.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 - 1,52 (4H, m), 2,07 - 2,10 (2H, m), 2,69 (2H, s), 3,42 (2H, d), 4,24 - 4,29 (2H, m), 4,48 (2H, s), 6,56 (1H, d), 6,66 (1H, s), 7,15 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 434

EXEMPLO 25

N-((1H-Indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



N-Etildiisopropilamina (0,066 mL, 0,38 mmol) foi adicionada a 3-bromo-4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (73,4 mg, 0,31 mmol) e N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidina-4-carboxamida (90 mg, 0,31 mmol) em butan-1-ol (2 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 3 horas. A mistura de reação foi evaporada e o produto bruto foi purificado por preparative HPLC (coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 19

mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 0,1 % TFA) e MeCN como eluentes então repetido usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o
 5 composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (36,0 mg, 23,70 %) na forma de um sólido branco.

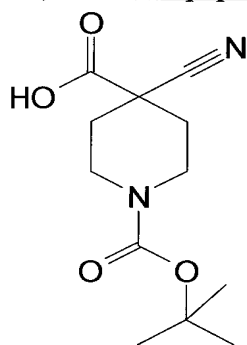
RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,57 - 1,64 (2H, m), 2,22
 10 (2H, d), 2,78 (2H, s), 3,47 (2H, d), 4,15 (2H, d), 4,52 (2H, d), 6,24 (1H, s), 6,91 - 6,95 (1H, m), 6,99 - 7,03 (1H, m), 7,32 - 7,35 (1H, m), 7,43 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,58 (1H, t), 11,15 (1H, s)

MS m/e MH^+ 483

EXEMPLO 26

15 N-((1H-Indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

26A. ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico

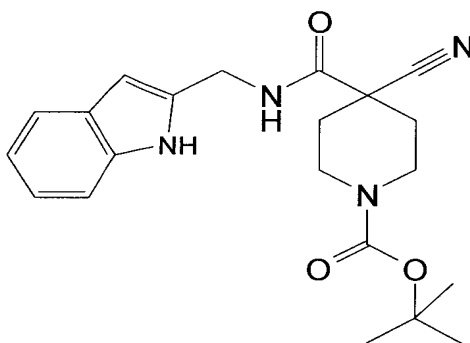


Uma solução de hidróxido de lítio (21,25 mL, 42,50 mmol)
 20 em água foi adicionada a uma solução agitada de 1-terc-butil 4-etil 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato (3 g, 10,63 mmol), em THF (42,5 mL) a 25 °C. A mistura resultante foi agitada a 25 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com Et_2O (100 mL), e lavada com água (50 mL). As camadas aquosas foram combinadas e então acidificadas com cítrico ácido (1 N, 50

mL). O produto foi extraído em DCM. A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (2,73 g, 101 %) na forma de um líquido amarelo.

5 RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (9H, s), 1,78 - 1,85 (2H, m), 2,04 (2H, d) 2,95 (2H, t), 3,96 (2H, d), 13,9 (1H, s)

26B. 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila



10 HATU (2224 mg, 5,85 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (1352 mg, 5,32 mmol), (1H-Indol-2-ilmetil)amina (933 mg, 6,38 mmol) e DIPEA (2,79 mL, 15,96 mmol) em DMA (15 mL) a 20°C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída

15 com EtOAc (100 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 20 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura para

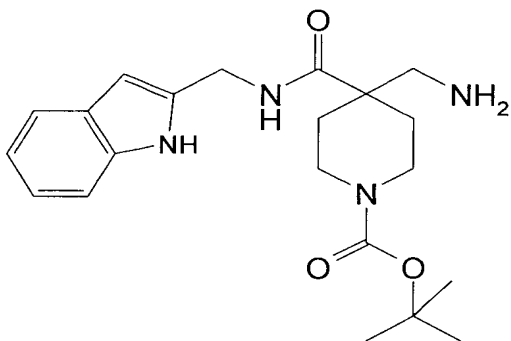
20 disponibilizar 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (930 mg, 45,7 %) na forma de um sólido creme.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,90 (2H, d), 2,06 - 2,14 (2H, m), 3,00 (2H, s), 4,22 (2H, s), 4,56 (2H, d), 6,38 - 6,39 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,09 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,56 (1H, d), 8,64

(1H, s)

MS m/e M-H 381

26C. 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



5

Óxido de platina (IV) (55,2 mg, 0,24 mmol) e 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (930 mg, 2,43 mmol) em ácido acético (30 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atmosfera de pressão e 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi filtrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (891 mg, 95 %) na forma de uma goma incolor.

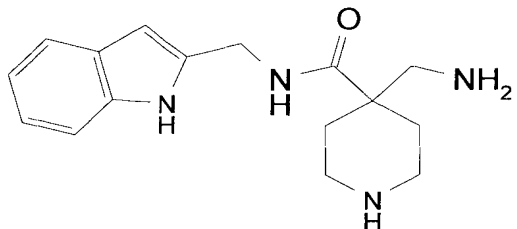
15

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,44 - 1,45 (9H, m), 2,01 - 2,06 (2H, m), 2,79 - 2,82 (2H, m), 2,88 - 2,92 (1H, m), 3,28 (2H, d), 3,66 - 3,69 (2H, m), 4,52 - 4,55 (2H, m), 6,30 (1H, s), 7,04 - 7,08 (1H, m), 7,12 - 7,16 (1H, m), 7,30 - 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, d), 8,26 (1H, s), 9,24 (1H, s)

MS m/e M-H 385

20

26D. N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidina-4-carboxamida

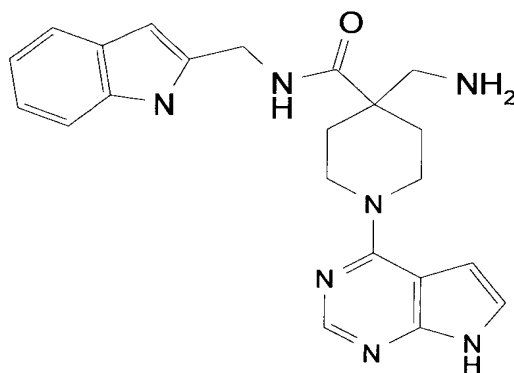


Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (2001 μL , 57,63 mmol) foi adicionado a 4-((1H-indol-2-il)metilcarbamoil)-4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (891 mg, 2,31 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O mistura de reação foi dissolvida em metanol e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidina-4-carboxamida (639 mg, 97 %) na forma de uma goma amarela.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,38 - 1,45 (2H, m +H₂O), 2,00 - 2,05 (2H, m), 2,82 (2H, s), 2,86 - 2,89 (4H, m), 4,54 (2H, s), 6,30 (1H, d), 7,04 - 7,08 (1H, m), 7,11 - 7,15 (1H, m), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,95 (1H, s), 9,37 (1H, s)

MS m/e MH^+ 287

26E. N-((1H-Indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



N-Etildiisopropilamina (0,109 mL, 0,63 mmol) foi adicionado a N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)piperidina-4-carboxamida (150 mg, 0,52 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (80 mg, 0,52 mmol) em butan-1-ol (2 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. A mistura de reação foi evaporada e o produto bruto foi purificado por preparative HPLC (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas

decrementemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (74,0 mg, 35,0 %) na forma de um sólido branco.

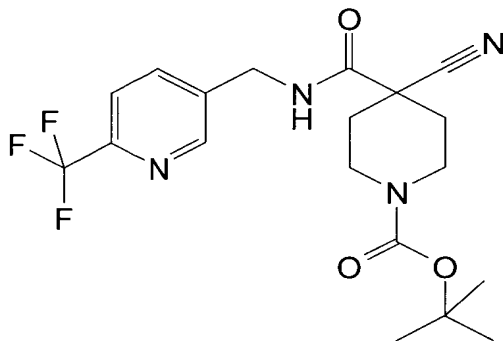
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 - 1,53 (2H, m), 2,16 (2H, d), 2,73 (2H, s), 3,48 (2H, t), 4,27 - 4,30 (2H, m), 4,52 (2H, d), 6,23 (1H, s), 6,57 (1H, d), 6,91 - 6,95 (1H, m), 6,98 - 7,03 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,32 - 7,34 (1H, m), 7,43 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,58 (1H, d), 11,17 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 404

EXEMPLO 27

4-(Aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida

27A. 4-ciano-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



HATU (3,29 g, 8,65 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (2 g, 7,87 mmol), 3-aminometil-6-(trifluorometil)piridina (1,385 g, 7,87 mmol) e DIPEA (4,12 mL, 23,60 mmol) em DMA (20 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄,

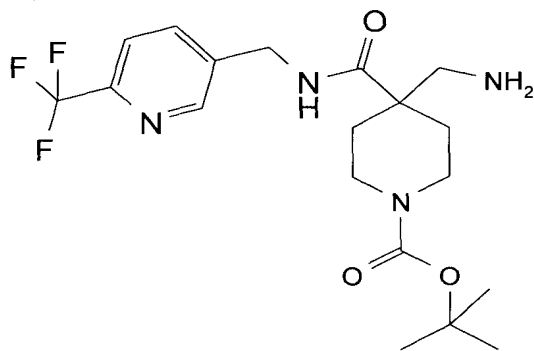
filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 20 to 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar

4-ciano-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,760 g, 54,3 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 1,92 (2H, d), 2,06 - 2,14 (2H, m), 3,02 (2H, t), 4,22 (2H, s), 4,57 - 4,59 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,79 - 7,82 (1H, m), 8,66 (1H, d)

MS m/e M-H 411

27B. 4-(aminometil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



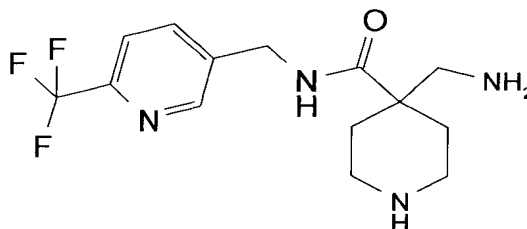
Óxido de platina (IV) (0,097 g, 0,43 mmol) e 4-ciano-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,76 g, 4,27 mmol) em ácido acético (30 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi filtrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando

NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar

4-(aminometil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,200 g, 67,5 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e M-H 415

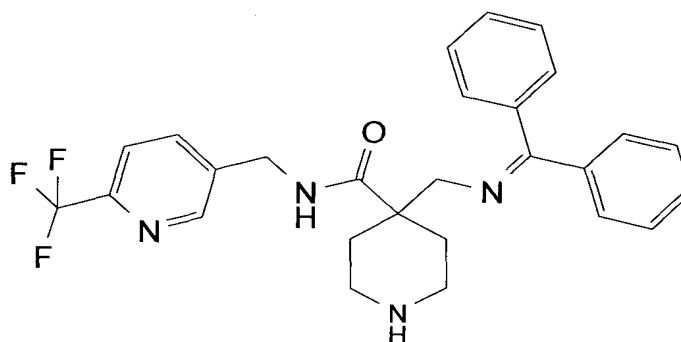
27C. 4-(Aminometil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida



Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (5,76 mL, 23,05 mmol) foi adicionado a 4-(aminometil)-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,2 g, 2,88 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O mistura de reação foi dissolvida em metanol e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da
coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida (0,670 g, 73,5 %) na forma de uma goma amarela.

MS m/e MH⁺ 317

27D. 4-((Difenilmetilenoamino)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida

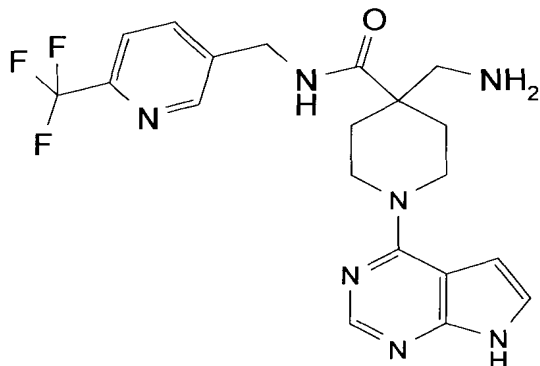


4-(aminometil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida (500 mg, 1,58 mmol), benzofenona imina (0,265 mL, 1,58 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (82 mg, 0,47 mmol) foram adicionados a DCM (10 mL) e agitados a 25 °C por 1 dia. A mistura de

reação foi finalizada com NaHCO_3 saturado (20 mL), extraída com DCM (3 x 20 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar goma amarela. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, eluição 0 a 10 % de MeOH em DCM então 10 % de metanol em DCM com amônia. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-((difenilmetilenoamino)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida (352 mg, 46,3 %) na forma de uma película seca incolor.

MS m/e MH^+ 481

10 27E. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida



N-Etildiisopropilamina (0,153 mL, 0,88 mmol) foi adicionada a 4-((difenilmetilenoamino)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida (352 mg, 0,73 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (112 mg, 0,73 mmol) em butan-1-ol (4 mL). A solução resultante foi agitada a 80 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (50 mL) e salmoura saturada (25 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 2 a 4 % de MeOH em DCM com amônia. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-((difenilmetilenoamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida na

forma de uma goma incolor.

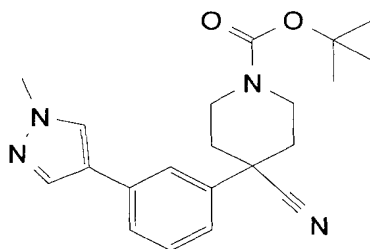
4-((Difenilmetilenoamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida (0,00 µg) foi suspensa em água (1 mL) e cloreto de hidrogênio 6 N em isopropanol (1,221 mL, 7,33 mmol) e agitada a temperatura ambiente por 24 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações contendo produto foram evaporadas até seca. O produto bruto foi purificado por preparative HPLC (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até seca. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 2 a 10 % de MeOH em DCM com amônia. Frações puras foram evaporadas até seca para disponibilizar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida (87 mg, 27,4 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47 - 1,54 (2H, m), 2,08 - 2,11 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,42 (2H, d), 4,25 - 4,28 (2H, m), 4,46 (2H, d), 6,56 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,68 (1H, t), 8,71 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 434

EXEMPLO 28

(1-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina
28A. 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

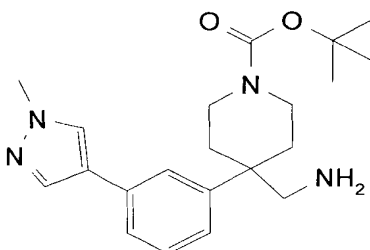


4-(3-bromofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (5,49 g, 15,04 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (0,544 g, 0,75 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (3,13 g, 15,04 mmol) e fosfato de potássio, tribásico (12,77 g, 60,17 mmol) foram dissolvidos em dioxano (40 mL) e aquecidos a 75 °C durante toda a noite. A reação foi evaporada até securo, finalizada com água (50 mL), extraída com éter dietílico (3 x 75 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar sólido preto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 to 5 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até securo para disponibilizar 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (4,32 g, 78 %) na forma de uma goma laranja.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (9H, d), 1,91 - 2,02 (2H, m), 2,10 (2H, t), 3,19 - 3,25 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,29 (2H, s), 7,29 - 7,31 (1H, m), 7,38 - 7,48 (2H, m), 7,56 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,76 - 7,76 (1H, m)

MS m/e (M-tBu)⁺ 311

28B. 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

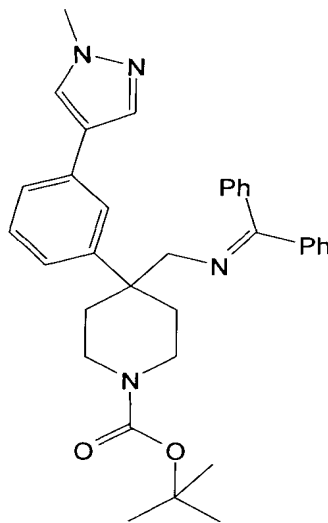


4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,74 g, 7,48 mmol) e óxido de platina (IV) (0,3 g, 1,32 mmol) em ácido acético (50 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 5 bar a 25 °C por 16 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,350 g, 85 %) na forma de uma goma amarela.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, d), 1,69 - 1,76 (2H, m), 2,20 (2H, d), 2,79 (2H, s), 3,08 - 3,14 (2H, m), 3,73 (2H, d), 3,95 (3H, s), 7,15 - 7,18 (1H, m), 7,32 - 7,38 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,74 (1H, s)

MS m/e (M-tBu)⁺ 315

28C. 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



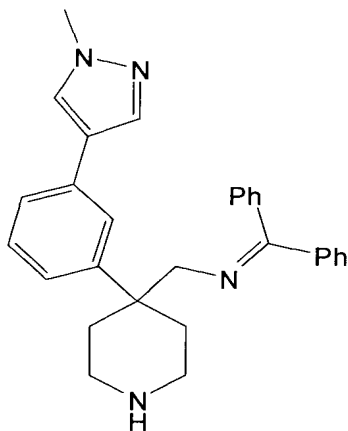
4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,34 g, 6,32 mmol), benzofenona imina (1,060 mL, 6,32 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (0,326 g, 1,89 mmol) foram adicionados a DCM (60 mL) e agitados a 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi finalizada com NaHCO₃ saturado (20 mL), extraída com DCM (3 x

20 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar goma amarela. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, eluição 0 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar terc-butil 4-
 5 ((difenilmetilenoamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato (2,450 g, 72,5 %) na forma de uma goma incolor.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,98 - 2,05 (2H, m), 2,30 (2H, d), 3,09 - 3,16 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,75 (2H, d), 3,89 (3H, s), 6,65 - 6,68 (2H, m), 7,09 - 7,12 (1H, m), 7,25 - 7,42 (10H, m), 7,51 -
 10 7,54 (2H, m), 7,61 - 7,62 (1H, m)

MS m/e MH^+ 535

28D. N-(Difenilmetileno)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



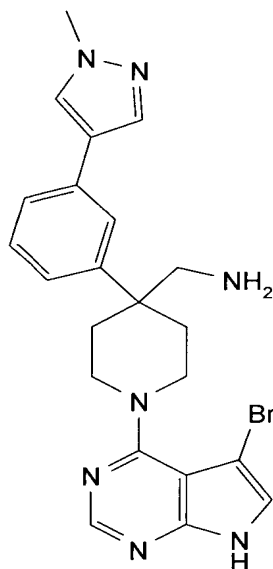
15 Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (9,16 mL, 36,66 mmol) foi adicionado a 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (2,45 g, 4,58 mmol) em dioxano (15 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi dissolvida em metanol e purificada por
 20 cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar N-(difenilmetileno)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (1,790 g, 90 %) na

forma de uma película seca amarela.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 2,03 - 2,09 (2H, m), 2,30 (2H, d), 2,78 - 2,84 (2H, m), 2,94 - 3,00 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,89 (3H, s), 6,65 - 6,68 (2H, m), 7,11 - 7,15 (1H, m), 7,27 - 7,34 (8H, m), 7,24 - 7,36 (2H, m), 7,51 - 7,54 (2H, m), 7,62 - 7,62 (1H, m)

MS m/e MH^+ 435

28E. (1-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



N-Etildiisopropilamina (0,125 mL, 0,72 mmol) foi adicionada a 5-bromo-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (139 mg, 0,60 mmol) (Preparação H) e N-(difenilmetileno)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (260 mg, 0,60 mmol) em butan-1-ol (4 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 4 dias. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 5 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 1-(1-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)-N-(difenilmetileno)metanamina na forma

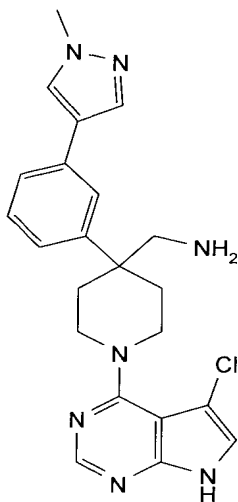
de uma goma amarela. O material foi dissolvido em IPA (4,00 mL) e água (1 mL). Cloreto de hidrogênio 6 N em isopropanol (0,997 mL, 5,98 mmol) foi added e a solução agitada a 20 °C por 18 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura. A goma foi triturada com Et₂O para dar um sólido que foi coletado por filtração e seco em vácuo para dar (1-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (128 mg, 45,9 %) na forma de um sólido creme.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (2H, t), 2,32 (2H, d), 2,76 (2H, s), 3,83 (5, d), 7,24 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,23 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 466

EXEMPLO 29

(1-(5-Cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



N-Etildiisopropilamina (0,120 mL, 0,69 mmol) foi adicionada a 4,5-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (108 mg, 0,58 mmol) (Preparação I) e N-(difenilmetileno)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (250 mg, 0,58 mmol) (Exemplo 28D) em butan-1-ol (4 mL). A

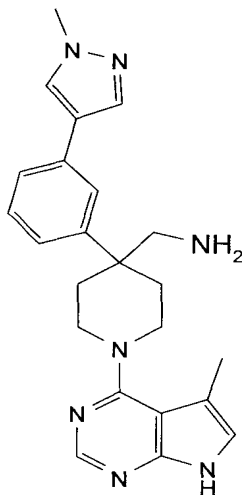
solução resultante foi agitada a 110 °C por 2 horas. Cloreto de hidrogênio 6 N em isopropanol (0,959 mL, 5,75 mmol) e água (1 mL) foram adicionados e o aquecimento continuou por 10 minutos. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações contendo produto foram evaporadas até secura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar (1-(5-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (81 mg, 33,4 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,98 - 2,01 (2H, m), 2,26 (2H, s), 2,72 (2H, s), 3,87 (5H, s), 7,24 (1H, s), 7,35 (1H, t), 7,40 - 7,42 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,87 - 7,88 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,21 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 422

EXEMPLO 30

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



N-Etildiisopropilamina (0,120 mL, 0,69 mmol) foi adicionada

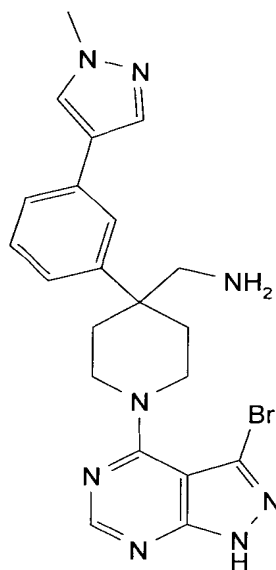
a 4-cloro-5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (96 mg, 0,58 mmol) (Preparação J) e N-(difenilmetileno)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (250 mg, 0,58 mmol) (Exemplo 28D) em butan-1-ol (4 mL). A solução resultante foi agitada a 110 °C por 2 horas. Cloreto de hidrogênio 6 N em isopropanol (0,959 mL, 5,75 mmol) e água (1 mL) foram adicionados e o aquecimento continuou por 10 minutos. O produto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações contendo produto foram evaporadas até seca. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até seca para disponibilizar (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (41,0 mg, 17,75 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,95 - 2,01 (2H, m), 2,26 - 2,30 (2H, m), 2,36 - 2,37 (3H, m), 2,72 (2H, s), 3,19 (2H, t), 3,67 - 3,71 (2H, m), 3,87 (3H, s), 7,03 (1H, s), 7,23 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,87 - 7,87 (1H, m), 8,16 (2H, d), 11,44 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 402

EXEMPLO 31

(1-(3-Bromo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



N-Etildiisopropilamina (0,120 mL, 0,69 mmol) foi adicionada a 3-bromo-4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (134 mg, 0,58 mmol) e N-(difenilmetileno)-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-

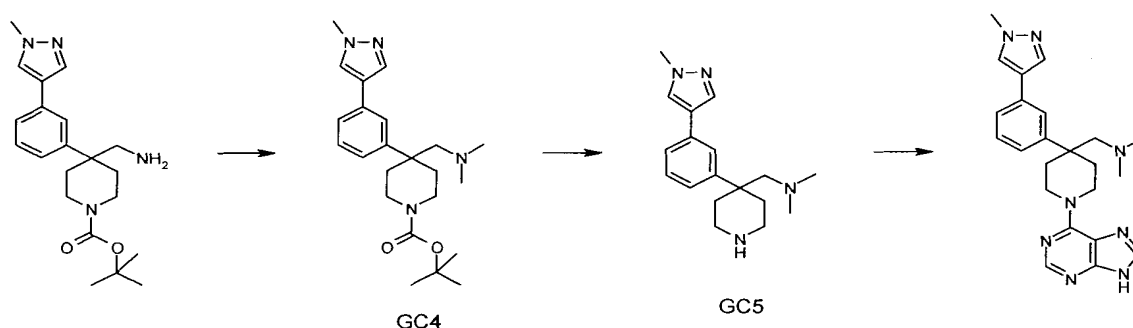
5 il)metanamina (250 mg, 0,58 mmol) (Exemplo 28D) em butan-1-ol (4 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 4 horas. HCl 6 N em isopropanol (1 mL, 0,41 mmol) e água (0,5 mL) foram adicionados e a reação agitada por 18 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto bruto foi eluído da coluna usando NH₃ 7
10 M/MeOH. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar improduto
15 puro na forma de uma goma amarela. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 5 % de MeOH em DCM com amônia. Frações puras foram evaporadas até secura. Trituração com éter dietílico deu (1-(3-bromo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (78 mg, 29,0 %) na forma de um
20 sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,96 - 2,02 (2H, m), 2,32 (2H, d), 2,74 (2H, s), 3,44 (2H, d), 3,87 (3H, s), 4,06 - 4,10 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,36 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,28 (1H, s)

5 MS m/e MH^+ 467

EXEMPLO 32

Preparação de N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina



32A. (GC4). 4-((dimetilamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

10

Formaldeído (solução aquosa 37 %) (2,010 mL, 26,99 mmol) foi adicionado a 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,54 mmol (Preparação B2 anterior) e ácido acético (0,031 mL, 0,54 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos então triacetoxiboroidreto de sódio (343 mg, 1,62 mmol) adicionado em uma porção e a mistura de reação agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi concentrada e o pH ajustado para pH 7 com NaHCO_3 saturado então extraída com DCM (20 mL) e filtrada através de um copo de transferência de fases. Tanto a camada aquosa quanto orgânica foram submetidas a cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto bruto foi eluído da coluna usando NH_3 2 M / MeOH então purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 5 % de MeOH em

15

20

DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-((dimetilamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (119 mg, 55,3 %) na forma de uma goma incolor; Espectro de massa: $M+H^+$ 399.

5 32B. (GC5). N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina

TFA (2 mL) foi adicionado a 4-((dimetilamino)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (119 mg, 0,30 mmol) em DCM (2 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 2 M / MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (83 mg, 93 %) na forma de uma goma incolor; Espectro de massa: $M+H^+$ 299.

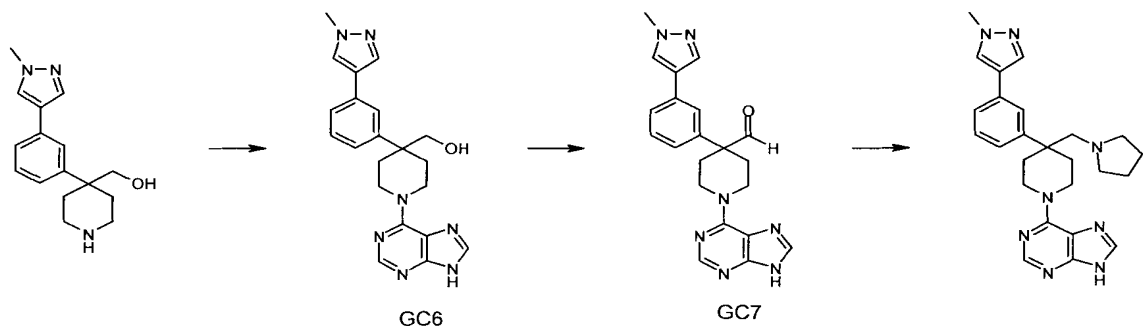
15 32C. N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina

N,N-Dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (83 mg, 0,28 mmol), 6-cloropurina (45,1 mg, 0,29 mmol) e trietilamina (0,194 mL, 1,39 mmol) foram dissolvidos em butan-1-ol (2 mL) e aquecidos a 100 °C. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e os solventes evaporados. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar o desired N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina (69 mg, 59,6 %) na forma de um sólido branco; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 2,03 (8H, m), 2,39 (2H, m), 2,49 (2H, s), 3,68 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,95 (2H, m), 7,32 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,76

(1H, m), 7,90 (1H, s), 8,34 (1H, s); Espectro de massa: $M+H^+$ 417.

EXEMPLO 33

Preparação de 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina



5 33A. GC6, 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanol

(4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanol

(454 mg, 1,67 mmol, (descrito na preparação D anterior), 6-cloropurina (272 mg, 1,76 mmol) e trietilamina (1,166 mL, 8,37 mmol) foram dissolvidos em butan-1-ol (15 mL) e aquecidos a 100 °C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada então evaporada até secar e redissolvida em DCM e MeOH (50 mL), e lavada com água (20 mL) e salmoura saturada (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e evaporada ao produto bruto. A goma bruta foi triturada com Et_2O para dar um sólido que foi coletado por filtração e seco em vácuo forte a 60 °C por 16 horas para dar o composto título na forma de um sólido amarelo (620 mg, 95 %); Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,86 (2H, m), 2,13 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,56 (1H, m), 4,78 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,10 (2H, m), 12,88 (1H, s); Espectro de massa: $M+H^+$ 390.

20 33B. (GC7). 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbaldeído

Dess-Martin Periodinane (692 mg, 1,63 mmol) foi adicionado

em uma porção a (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanol (489 mg, 1,26 mmol) em diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (10 mL) e lavada com NaOH 2 M (25 mL). A camada aquosa foi acidificada com HCl 2 M a pH 8 então extraída em DCM (2 x 50 mL) então os orgânicos combinados foram secos sobre MgSO_4 , filtrados e evaporados para disponibilizar produto bruto. Qualquer material insolúvel foi dissolvido em MeOH e adicionado ao produto bruto então re-evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 5 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbaldeído (144 mg, 29,6 %) na forma de um sólido branco; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,99 (2H, m), 2,48 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,89 (2H, m), 7,11 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,82 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,13 (2H, m), 9,52 (1H, s), 12,94 (1H, s); Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 388.

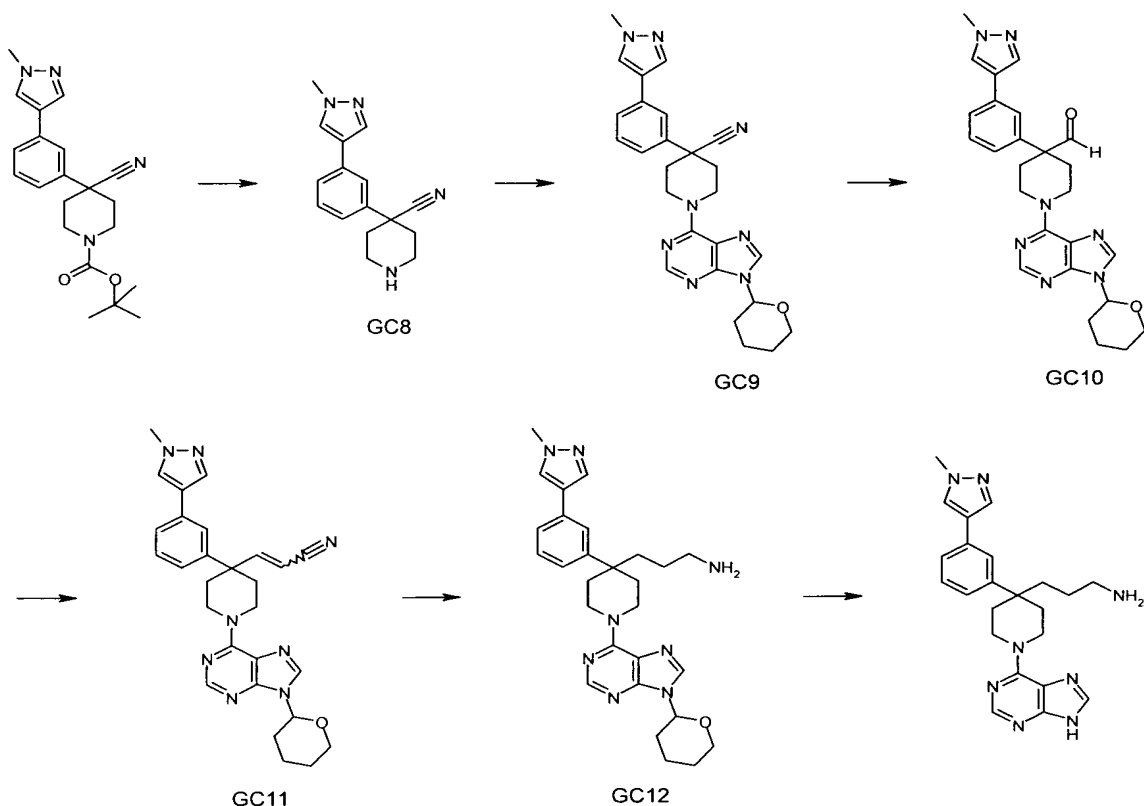
33C. 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina

Pirrolidina (0,415 mL, 4,97 mmol) foi adicionada a 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbaldeído (77 mg, 0,20 mmol) e seca em peneiras moleculares 3A em uma mistura de MeOH (3 mL) e EtOH (3 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Os solventes foram evaporados então DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (5 mL) foram adicionados aos resíduos seguido por boroidreto de sódio (22,56 mg, 0,60 mmol) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL), e foi acidificada com ácido acético então adicionada a uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 2 M/MeOH então

combinadas com a camada orgânica evaporada e solventes re-evaporados para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secar para disponibilizar 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina (56,0 mg, 63,7 %) na forma de um sólido bege; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,43 (4H, m), 1,85 (2H, m), 2,17 (6H, m), 2,63 (2H, s), 3,62 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,65 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,11 (2H, m), 12,43 (1H, s); Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 443.

EXEMPLO 34

Preparação de 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina



34A. GC8, 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-4-carbonitrila

TFA (5 mL) foi adicionado a 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-

pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1 g, 2,73 mmol) (Preparação B1 anterior) em DCM (5 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado
 5 foi eluído da coluna usando NH_3 2 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-4-carbonitrila (0,708 g, 97 %) na forma de uma goma amarela; Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 308 (MeCN aduto).

34B. GC9, 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila

4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-4-carbonitrila (708 mg, 2,66 mmol), 6-cloro-9-(tetraidro-2-piranoil)purina (666 mg, 2,79 mmol) e trietilamina (1,853 mL, 13,29 mmol) foram dissolvidos em butan-1-ol (10 mL) e aquecidos a 100 °C por 16 horas. A mistura de reação foi
 15 resfriada a temperatura ambiente então evaporada até secura e redissolvida em DCM (20 mL) e lavada com água (10 mL). A camada orgânica foi evaporada para disponibilizar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash em neutral sílica, gradiente de eluição 0 a 5 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para
 20 disponibilizar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila (938 mg, 75 %) na forma de um sólido amarelo claro; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,53 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,89 (2H, m), 2,13 (3H, m), 2,24 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,96 (1H, m), 5,58 (3H, m), 7,34 (2H, m),
 25 7,48 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,35 (1H, s); Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 469.

34C. GC10, 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidina-4-carbaldeído

Uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (1 M em

tolueno) (15,88 mL, 15,88 mmol) foi adicionada em gotas a uma solução agitada de 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila (3,46 g, 7,38 mmol) em tolueno (115 mL) a -78 °C, por um período de 15 minutos em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a -78 °C por 3 horas então -40 °C por 2 horas. A mistura de reação foi finalizada com MeOH (50 mL) seguido por cloreto de amônio saturado (50 mL) e aquecida naturalmente a temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação foi filtrada através de celite lavando com EtOAc (3 x 100 mL) e DCM (3 x 100 mL) então evaporada até secar e redissolvido em DCM (200 mL), então lavada com água (200 mL), seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 5 % de MeOH em DCM. Frações contendo produto foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidina-4-carbaldeído (1,880 g, 54,0 %) na forma de um sólido branco; Espectro de massa: $M+H^+$ 472.

34D. GC11, 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)acrilonitrila

Uma solução de éster dietílico do ácido cianometilfosfônico (103 mg, 0,58 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada em gotas a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (25,4 mg, 0,58 mmol) em THF (5 mL) a temperatura ambiente em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos então uma solução de 4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidina-4-carbaldeído (250 mg, 0,53 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada e a solução foi agitada por 3 horas. A mistura de reação foi finalizada com MeOH (0,5 mL), evaporada até secar e redissolvida em DCM (20 mL) e lavada com água (20 mL). A camada aquosa foi re-extraída com DCM (20 mL) então as camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre $MgSO_4$, filtradas e

evaporadas para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 40 a 60 % de EtOAc em DCM. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)acrilonitrila (192 mg, 73,2 %) na forma de um sólido branco; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,52 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,88 (2H, m), 2,15 (5H, m), 3,61 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,94 (1H, m), 4,04 (2H, m), 4,34 (2H, m), 5,59 (1H, m), 5,66 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,15 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,82 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,30 (1H, s); Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 495.

34E. GC12, 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina

3-(4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)acrilonitrila (192 mg, 0,39 mmol) e Níquel de Raney (R) 50 % de lama em água (4 g, 23,34 mmol) em etanol (50 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 bar e 25 °C por 1 hora.

O catalisador foi filtrado e lavado com EtOH (20 mL) e os solventes evaporados para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 20 % de amônia 2 M em MeOH em DCM. Frações foram evaporadas até secar para disponibilizar 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina (118 mg, 60,7 %) na forma de uma goma incolor; Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 501,

34F. 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina

TFA (1 mL) foi adicionado a 3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9-(tetraidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina (118 mg, 0,24 mmol) em DCM (1 mL). A solução resultante foi

•

2

mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi evaporada até secar e redissolvida em EtOAc (25 mL), e lavada sequencialmente com água (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL), e salmoura saturada (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄,
 5 filtrada e evaporada para disponibilizar 4-((2-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 99 %) na forma de uma goma amarela que foi usado sem purificação adicional; Espectro de massa: M+H⁺ 528.

10 35B. GC14, 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida

TFA (2 mL) foi adicionado a 4-((2-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,38 mmol) em DCM
 15 (2 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 2 M / MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida
 20 (92 mg, 74,1 %) na forma de uma goma incolor; Espectro de massa: M+H⁺ 328.

35C. 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida

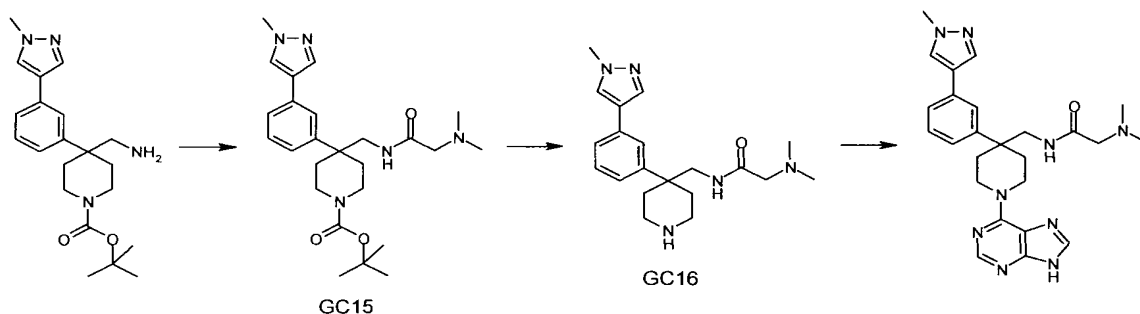
2-Amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida (92 mg, 0,28 mmol), 6-cloropurina (45,6 mg, 0,30 mmol) e trietilamina (196 µL, 1,41 mmol) foram dissolvidos em butan-1-ol (3 mL) e aquecidos a 60 °C por 90 minutos. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e os solventes evaporados. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 %

de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secar para disponibilizar a 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida

desejada (69 mg, 55,1 %) na forma de um sólido branco; Espectro RMN:
 5 RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,81 (2H, m), 2,16 (2H, m), 3,12 (2H, s), 3,33 (2H, d), 3,66 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,66 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,59 (1H, t), 7,84 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,12 (2H, s) Purina NH e NH_2 faltando; Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 446.

EXEMPLO 36

10 Preparação de 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida



36A. GC15, 4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

15 Uma solução de 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (142 mg, 0,38 mmol) (descrito na preparação B2 anterior) em DMF (1 mL) foi adicionada a uma solução agitada de N,N-Dimetilglicina (47,4 mg, 0,46 mmol), Hexaflúor-Fosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-Tetrametilurônio (175 mg, 0,46 mmol)
 20 e N,N-Diisopropiletilamina (0,200 μL , 1,15 μmol) em DMF (2 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi evaporada até secar e redissolvida em EtOAc (25 mL), e lavada sequencialmente com água (20 mL), NaHCO_3 saturado (20 mL), e salmoura saturada (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e
 25 evaporada para disponibilizar 4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-

metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (201 mg, 115 %) na forma de uma goma amarela que foi usado sem purificação adicional; Espectro de massa: $M+H^+$ 456.

36B. GC16, 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida

TFA (2 mL) foi adicionado a 4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (201 mg, 0,44 mmol) em DCM (2 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas.

A mistura de reação foi purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 2 M / MeOH e frações puras foram evaporadas até seca para disponibilizar 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida (121 mg, 77 %) na forma de uma goma incolor; Espectro de massa: $M+H^+$ 356.

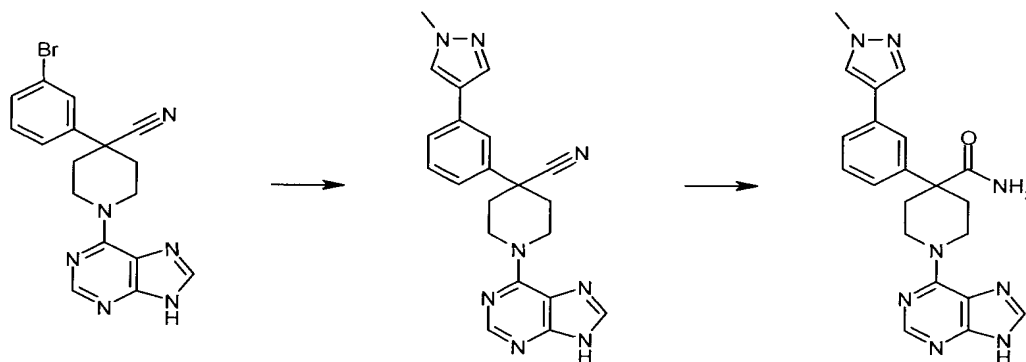
36C. 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida

2-(Dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)acetamida (121 mg, 0,34 mmol), 6-cloropurina (55,2 mg, 0,36 mmol) e trietilamina (237 μ L, 1,70 mmol) foram dissolvidos em butan-1-ol (3 mL) e aquecidos a 100 °C por 90 minutos. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e os solventes evaporados. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até seca para disponibilizar a 2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida desejada (22 mg, 13,65 %) na forma de um sólido branco; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,79 (2H, m), 2,00 (6H, s), 2,14 (2H, m), 2,77 (2H, s), 3,32 (2H, m), 3,65

(2H, m), 3,80 (3H, s), 4,65 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,12 (2H, m), 12,89 (1H, s); Espectro de massa: $M+H^+$ 474.

EXEMPLO 37

5 Preparação de 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida



37A. GC17, 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila

10 4-(3-Bromofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila
(300 mg, 0,783 mmol (preparada por um método similar ao descrito para 4-(3-clorofenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila na preparação G1 above), 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (212 mg, 1,018 mmol) e ortofosfato de tri-potássio (600 mg, 2,82 mmol) foram
15 suspensos em uma mistura de MeOH / EtOH / tolueno / água (1:1:1:1, 8 mL) e borbolhado com nitrogênio por 5 minutos. Bis(tri-t-butilfosfina)-paládio(0) (24 mg, 0,047 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida a 95 °C por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente então diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (100 mL) então a camada orgânica
20 foi seca sobre $MgSO_4$ e os solventes evaporados. O produto bruto foi pré-absorvido em sílica e purificado por cromatografia de sílica flash eluindo com um gradiente de 0 – 5 % de MeOH em DCM. Frações contendo produto foram combinadas e evaporadas para dar 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-

(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila (123 mg, 41 %) na forma de um sólido branco; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 2,09 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,61 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 13,00 (s, 1H); Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 385.

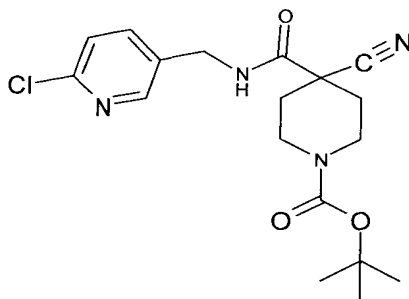
37B. 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida

4-[3-(1-Metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carbonitrila (117 mg, 0,304 mmol) foi adicionada a dioxano (15 mL) e aquecida a 80 °C. Água (5 mL) e hidróxido de sódio aquoso 2 M (900 μL) foram adicionados e a mistura aquecida a 100 °C por 20 horas. Mais hidróxido de sódio aq 2 M (3 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a 100 °C por mais 72 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e os solventes evaporados. Os resíduos foram suspensos em água (10 mL), hidróxido de sódio aq 2 M (10 mL) foi adicionado e o material insolúvel removido por filtração. O filtrado foi acidificado a pH 6 com HCl aq 2 M e o precipitado branco resultante foi coletado por filtração e seco para dar o produto bruto, que foi purificado por HPLC preparativa usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida (45 mg, 37 %) na forma de um sólido branco; Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,81 (2H, m), 2,55 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,79 (3H, s), 5,00 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,16 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,34 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,12 (1H, s), 12,91 (1H, s); Espectro de massa: $\text{M}+\text{H}^+$ 403.

EXEMPLO 38

4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

38A. 4-((6-cloropiridin-3-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila

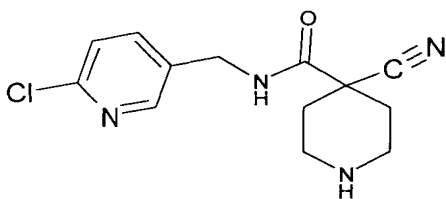


HATU (1,255 g, 3,30 mmol) foi adicionado em uma porção a
 5 ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (0,763 g, 3
 mmol), (6-cloropiridin-3-il)metanamina (0,428 g, 3,00 mmol) e DIPEA
 (1,572 mL, 9,00 mmol) em DMA (20 mL) a 25 °C em nitrogênio. A solução
 resultante foi agitada a 60 °C por 4 horas. A mistura de reação foi evaporada
 até seca e redissolvida em DCM (150 mL), e lavada sequencialmente com
 10 cítrico ácido (50 mL), água (50 mL), e NaHCO₃ saturado (100 mL). A
 camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para
 disponibilizar produto bruto. O produto bruto assim obtido foi concentrado,
 então purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a
 100 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas para
 15 disponibilizar 4-((6-cloropiridin-3-il)metilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-
 carboxilato de terc-butila (0,451 g, 39,7 %) na forma de uma goma incolor
 que solidificada na secagem em forte vácuo. Adicionalmente, a amina
 desprotegida, N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-cianopiperidina-4-carboxamida
 (0,240 g, 28,7 %), também foi recuperada.

20 RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (9H, s), 1,81 - 1,89
 (2H, m), 2,05 (2H, d), 2,90 - 3,00 (2H, m), 3,98 (2H, d), 4,34 (2H, d), 7,49
 (1H, d), 7,72 - 7,74 (1H, m), 8,32 (1H, d), 8,94 (1H, t).

MS m/e MH⁺ 277.

38B. N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-cianopiperidina-4-carboxamida

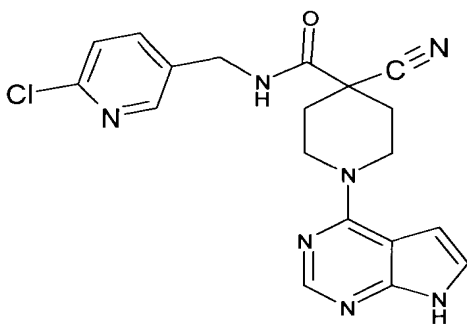


O composto título foi isolado da preparação do derivado Boc do exemplo 38A. Desproteção do derivado Boc também pode ser efetuada pela reação com ácido clorídrico.

5 RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,76 - 1,83 (2H, m), 1,93 (2H, d), 2,61 - 2,74 (2H, m), 2,91 - 2,98 (2H, m), 4,34 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 8,87 (1H, t).

MS m/e MH^+ 279.

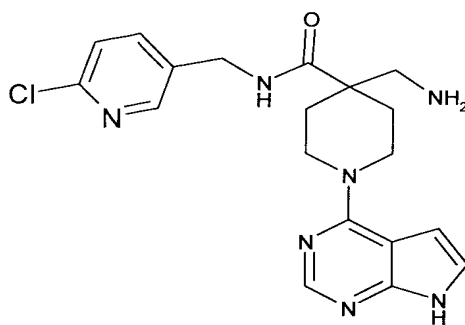
10 38C. N-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-4-ciano-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



N-etildiisopropilamina (0,384 mL, 2,15 mmol) foi adicionada a N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-cianopiperidina-4-carboxamida (240 mg, 0,86 mmol) e 6-cloro-7-deazapurina (132 mg, 0,86 mmol) em DMA (20 mL) a 25 °C. A solução resultante foi agitada a 90 °C por 3 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar, para dar N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-ciano-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (66,0 %). O produto foi usado bruto na etapa seguinte sem purificação adicional.

MS m/e MH^+ 396.

20 38D. 4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-ciano-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (340 mg, 0,86 mmol), níquel de Raney (200 mg, 2,33 mmol) e hidróxido de sódio 2,0 N (3 mL, 6,00 mmol) foram adicionados a etanol (30 mL). Amônia 7 N /etanol (10 mL) foi adicionada. Isto foi colocado em um balão de hidrogênio e agitado por 4 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o solvente evaporado até securo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 10 % de amônia/MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até securo para disponibilizar 4-(aminometil)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (64,0 mg, 18,61 %) na forma de uma goma incolor.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 - 1,52 (2H, m), 2,06 - 2,10 (2H, m), 2,68 (2H, s), 3,41 (2H, t), 4,23 - 4,29 (2H, m), 4,35 (2H, d), 6,55 (1H, d), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 8,12 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,60 (1H, t), 11,62 (1H, s).

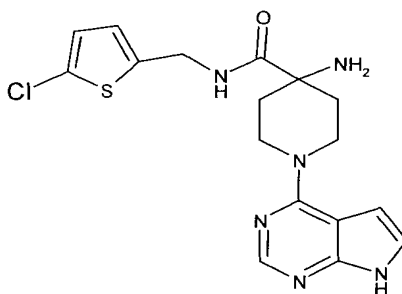
MS m/e MH^+ 400,

EXEMPLOS 39 a 45

Usando o procedimento de acoplamento de amida HATU descrito no método L anterior e os procedimentos descritos no exemplo 38, mas com a heteroarilametil amina apropriada no lugar de (6-cloropiridin-3-il)metanamina, os compostos dos exemplos 39 a 45 foram preparados.

EXEMPLO 39

4-Amino-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-

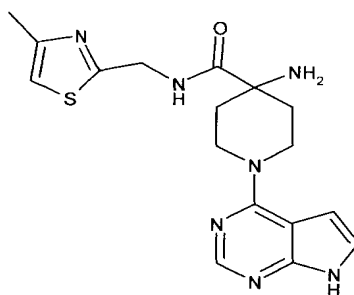
il)piperidina-4-carboxamida

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,43 (2H, d), 1,93 - 2,00 (2H, m), 2,10 (2H, s), 3,51 - 3,58 (2H, m), 4,35 - 4,41 (4H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,15 - 7,17 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,66 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 391.

EXEMPLO 40

4-Amino-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

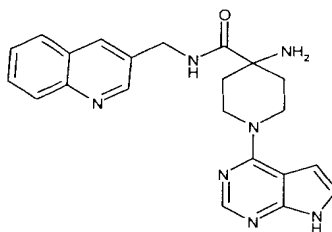


RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,48 (2H, d), 1,96 - 2,03 (2H, m), 2,32 (3H, d), 3,55 - 3,62 (2H, m), 4,38 - 4,41 (2H, m), 4,50 (2H, s), 6,58 - 6,60 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,15 - 7,17 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 372.

EXEMPLO 41

4-Amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(quinolin-3-ilmetil)piperidina-4-carboxamida

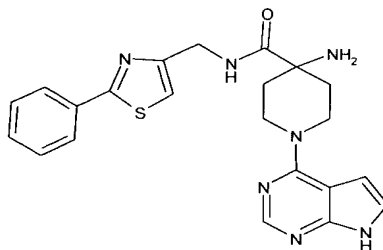


RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 (2H, d), 1,97 - 2,04 (2H, m), 2,18 (2H, s), 3,53 - 3,60 (2H, m), 4,40 - 4,43 (2H, m), 4,50 (2H, d), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,15 - 7,16 (1H, m), 7,58 - 7,62 (1H, m), 7,70 - 7,75 (1H, m), 7,94 - 7,96 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,72 (1H, s), 8,84 (1H, d), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 402.

EXEMPLO 42

4-Amino-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

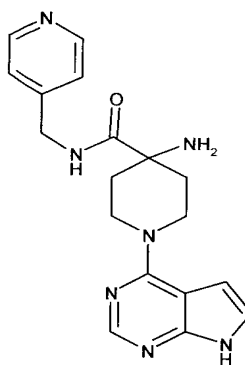


RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50 (2H, d), 1,98 - 2,06 (2H, m), 2,21 (2H, s), 3,54 - 3,61 (2H, m), 4,40 (1H, d), 4,44 (3H, d), 6,58 - 6,60 (1H, m), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,48 - 7,52 (3H, m), 7,92 - 7,93 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,62 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 434.

EXEMPLO 43

4-Amino-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

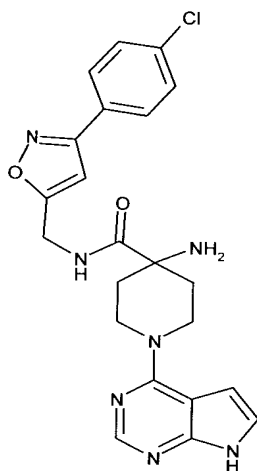


RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50 (2H, d), 1,96 - 2,03 (2H, m), 2,19 (2H, s), 3,53 - 3,60 (2H, m), 4,31 (2H, d), 4,40 - 4,43 (2H, m), 6,58 - 6,60 (1H, m), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,22 - 7,24 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,47 - 8,49 (2H, m), 8,62 - 8,68 (1H, m), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 352.

EXEMPLO 44

4-amino-N-[[3-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

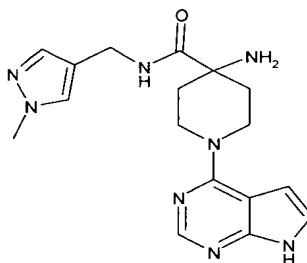


RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50 (2H, d), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,18 (2H, s), 3,54 - 3,61 (2H, m), 4,39 - 4,42 (2H, m), 4,47 (2H, s), 6,58 - 6,60 (1H, m), 6,83 (1H, s), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,57 - 7,59 (2H, m), 7,87 - 7,90 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 452.

EXEMPLO 45

4-amino-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-

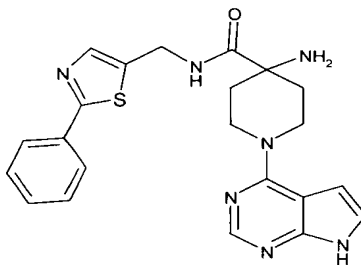
il)piperidina-4-carboxamida

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,41 (2H, d), 1,93 - 2,00 (2H, m), 2,09 (2H, s), 3,49 - 3,56 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,09 (2H, d), 4,38 - 4,42 (2H, m), 6,57 - 6,58 (1H, m), 7,15 - 7,16 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,52 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,24 (1H, s), 11,62 (1H, s).

MS m/e MH^+ 355,51.

EXEMPLO 46

(2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-
d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico

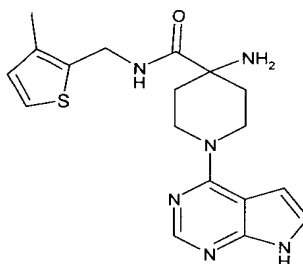


Ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-1-(7H-pirrol[2,3-
d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em DMA (10 mL) e à solução resultante foram adicionados HATU (228 mg, 0,60 mmol), C-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina (114 mg, 0,60 mmol) e DIPEA (0,30 mL, 1,65 mmol). A mistura de reação foi agitada durante toda a noite antes de ser evaporada até secura. A goma resultante foi redissolvida em acetonitrila (5 mL) e tratada com HCl 6,0 N em propan-2-ol (5 mL) e aquecida a 60 °C por 2 horas. A reação foi finalizada com NaOH 2,0 N (30 mL), extraída com DCM (3 x 30 mL), seca (MgSO_4) e solvente removido *in vacuo* para render um semi-sólido. O sólido foi triturado com acetonitrila

quente para disponibilizar ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico (2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-amida (28 mg, 12 %) na forma de um sólido branco desbotado que foi filtrado e seco. LC-MS *m/z* 432/434, RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,54 - 1,51 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 2,55-2,85 (vbrs, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 4,45 - 4,41 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 4H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

EXEMPLO 47

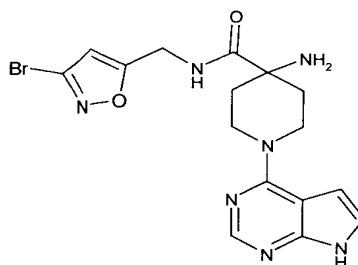
(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



Seguindo o método descrito no exemplo 46, mas usando *C*-(3-metil-tiofen-2-il)-metilamina no lugar de *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, deu o composto título 4-amino-1-(7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ácido (3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida (65 mg, 32 %). LC-MS *m/z* 369/371, RMN ¹H (400,132 MHz, CDCl₃) δ 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,66 (brs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 2H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 4,61 - 4,46 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

EXEMPLO 48

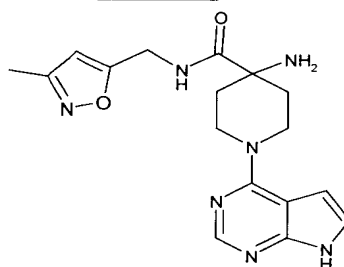
(3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



Seguindo o método descrito no exemplo 46, mas usando *C*-(3-bromo-isoxazol-5-il)-metilamina no lugar de *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, deu o composto título (3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico (60 mg, 26 %). LC-MS *m/z* 419/421, RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,49 - 1,46 (m, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 2,21 (brs, 2H), 3,59 - 3,53 (t, 2H), 4,43 - 4,37 (m, 4H), 6,59 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,70 (vbrs, 1H), 11,62 (s, 1H).

10 EXEMPLO 49

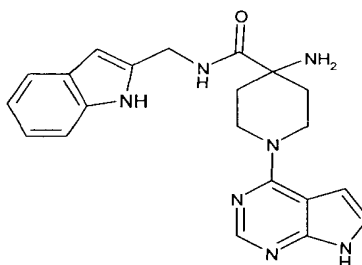
(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



Seguindo o método descrito no exemplo 46, mas usando *C*-(3-metil-isoxazol-5-il)-metilamina no lugar de *C*-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, deu o composto título (155 mg, 44 %). LC-MS *m/z* 354/356, RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,48 - 1,44 (m, 2H), 1,96 (ddd, 2H), 2,15 (brs, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 4,41 - 4,35 (m, 4H), 6,12 (s, 1H), 6,59 - 6,58 (m, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

20 EXEMPLO 50

(1*H*-indol-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-

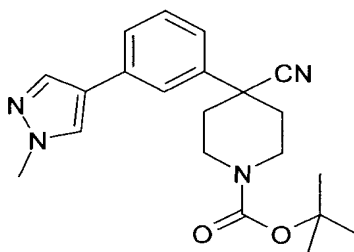
il)-piperidina-4-carboxílico

Seguindo o método descrito no exemplo 46, mas usando C-(1*H*-indol-2-il)-metilamina no lugar de C-(2-fenil-tiazol-5-il)-metilamina, deu o composto título (56 mg, 14 %). LC-MS *m/z* 388/390, RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,43 - 1,40 (m, 2H), 2,02 (ddd, 2H), 2,17 (brs, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 4,44 - 4,41 (m, 4H), 6,58 - 6,58 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 10,89 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

EXEMPLO 51

(4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

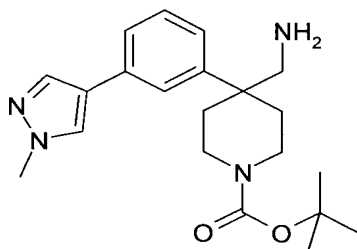
51A. 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



4-(3-bromofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,000 g, 2,74 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (0,099 g, 0,14 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (0,854 g, 4,11 mmol) e Fosfato de potássio, tribásico (2,325 g, 10,95 mmol) foram dissolvidos em dioxano (40 mL) e aquecidos a 75 °C durante toda a noite. A

reação foi evaporada até secura, finalizada com água (50 mL), extraída com éter dietílico (3 x 75 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar sólido preto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 5 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-ciano-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,750 g, 74,8 %) na forma de um sólido branco; m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 367$; HPLC $t_R = 2,34$ min; RMN ^1H (400,132 MHz, CDCl_3) δ 1,51 (9H, s), 2,04 - 1,98 (2H, m), 2,15 - 2,12 (2H, m), 3,31 - 3,17 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,44 - 4,24 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,42 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,80 (1H, s).

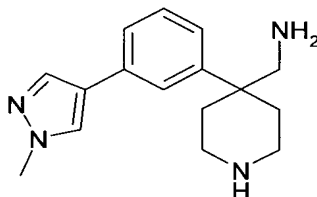
51B. 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



O produto do exemplo 51A foi submetido a hidrogenação sobre um catalisador de óxido de platina e a mistura resultante de reação foi filtrada e o solvente evaporado até secura para disponibilizar uma goma laranja. A mistura de reação foi então finalizada com NaOH 2 M (15 mL), extraída com éter dietílico (3 x 100 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar goma amarela. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 10 % de MeOH em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,640 g, 84 %) na forma de uma goma amarela; m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 371$; HPLC $t_R = 1,84$ min; RMN ^1H (400,132 MHz,

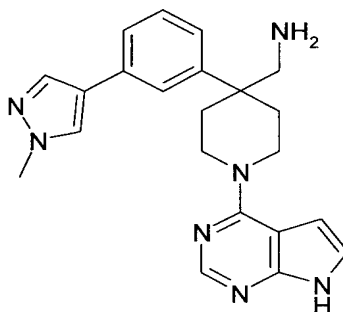
CDCl₃) δ 1,02 (2H, s), 1,44 (9H, s), 1,76 - 1,69 (2H, m), 2,21 - 2,18 (2H, m), 4,01 (2H, s), 3,14 - 3,07 (2H, m), 3,73 (2H, d), 3,94 (3H, s), 7,17 - 7,15 (1H, m), 7,38 - 7,34 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,73 (1H, s).

51C. dicloridrato de (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina



4-(aminometil)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,640 g, 1,73 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (15 mL). Ácido clorídrico (10 mL, 60,00 mmol) foi adicionado à solução resultante e a mistura de reação foi agitada por 1 hora. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com MeCN (20 mL) e seco em ar para disponibilizar dicloridrato de (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (0,490 g, 83 %) na forma de um sólido branco, que foi usado sem purificação adicional; m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 271; HPLC tR = 2,50 min.

51D. (4-(3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

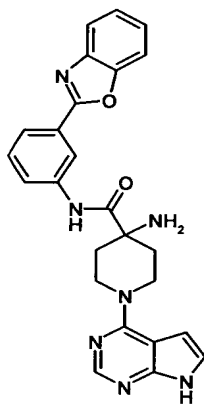


Dicloridrato de (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina (0,200 g, 0,58 mmol), 6-cloro-7-deazapurina (0,098 g, 0,64 mmol) e N-etildiisopropilamina (0,403 mL, 2,33 mmol) foram dissolvidos em DMF (25 mL) e aquecidos a 80 °C durante toda a noite. A mistura de reação

foi evaporada até secura e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH para disponibilizar uma espuma amarela. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de AcOH) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar (4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,042 g, 18,61 %) na forma de uma espuma branca; m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 388; HPLC tR = 1,53 min; RMN ¹H (400,132 MHz, CDCl_3) δ 2,00 - 1,93 (2H, m), 2,43 - 2,39 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,66 - 3,60 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,39 - 4,35 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,28 - 7,26 (1H, m), 7,43 - 7,36 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,33 (1H, s).

EXEMPLO 52

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



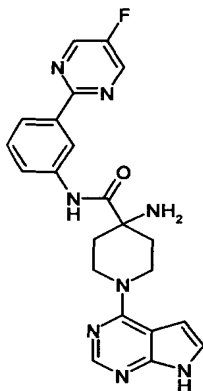
Intermediário 2B e 6-cloro-7-deaza purina foram acoplados da forma descrita no exemplo 2E. Purificação foi realizada usando uma coluna Biotage de sílica eluindo com 0-15 % de MeOH/ DCM.

RMN ¹H (400 MHz, Me-d₃-OD): 8,61 (1H, t), 8,18 (1H, s), 8,04-8,00 (1H, m), 7,87-7,83 (1H, m), 7,78-7,74 (1H, m), 7,74-7,69 (1H, m), 7,57 (1H, t), 7,47-7,41 (2H, m), 7,16 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,64-4,56 (2H, m),

3,73 (2H, t), 2,39-2,32 (2H, m), 1,73 (2H, d). M/z: 454

EXEMPLO 53

[3-(5-flúor-pirimidin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



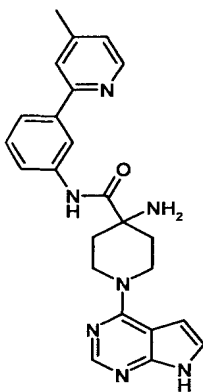
5

O produto da preparação Q reagiu de acordo com os exemplos 2A, 2B e 2E, mas substituindo 6-cloro-7,9-diidro-purin-8-ona por 6-cloro-7-deaza purina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11,68 (1H, s), 8,98 (2H, s), 8,70 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,17 (1H, t), 6,62 (1H, s), 4,45 (2H, d), 3,60 (2H, t), 2,03-2,12 (2H, m), 1,57 (2H, d). M/z: 433

EXEMPLO 54

[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico



15

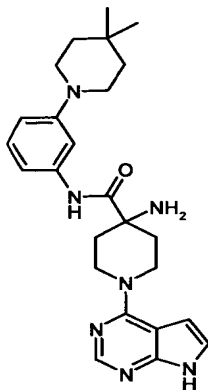
Intermediário 3A e 6-cloro-7-deaza purina foram acoplados da forma descrita no exemplo 2E. Purificação usando coluna Biotage de sílica

eluindo com 0-8 % MeOH/ DCM foi requerida.

RMN ^1H (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8,50-8,42 (1H, m), 8,21-8,14 (2H, m), 7,76-7,64 (3H, m), 7,47 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,16 (1H, d), 6,67 (1H, d), 4,66-4,54 (2H, m), 3,77-3,63 (2H, m), 2,51-2,42 (3H, m), 2,42-2,28 (2H, m), 1,72 (2H, d). M/z: 428

EXEMPLO 55

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico

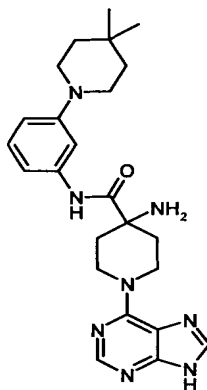


O produto da preparação R reagiu de acordo com o exemplo 2E, mas substituindo 6-cloro-7,9-diidro-purin-8-ona por 6-cloro-7-deaza purina.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 11,67 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,14-7,00 (2H, m), 6,62 (2H, d), 4,47 (2H, d), 4,09 (1H, q), 3,56 (2H, t), 3,18 (2H, d), 3,12 (4H, t), 2,17-1,96 (2H, m), 1,53 (2H, d), 1,42 (4H, t), 0,95 (6H, s). M/z: 448

EXEMPLO 56

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico

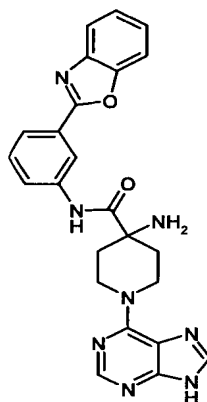


O produto da preparação R reagiu de acordo com o exemplo 2E, mas substituindo 6-cloro-7,9-diidro-purin-8-ona por 6-cloropurina.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,21 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,15-7,01 (2H, m), 6,64 (1H, d), 5,30-4,97 (2H, br s), 4,09 (1H, q), 3,60 (2H, br s), 3,18 (2H, d), 3,12 (4H, t), 2,10-1,95 (2H, m), 1,53 (2H, d), 1,42 (4H, t), 0,95 (6H, s). M/z: 449

EXEMPLO 57

10 (3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico



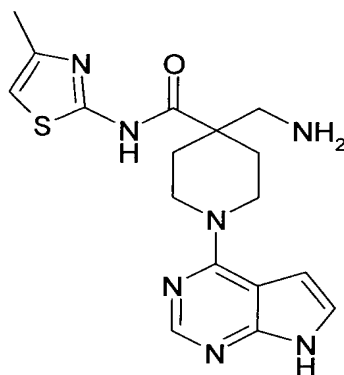
Intermediário 2B e 6-cloropurina foram acoplados da forma descrita no exemplo 2E. Purificação foi realizada usando um coluna Biotage de sílica eluindo com DMAW90.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,06-12,97 (1H, m), 8,71 (1H, t), 8,23 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,95-7,84 (2H, m), 7,84-7,76 (2H, m), 7,56 (1H, t), 7,49-7,39 (2H, m), 3,68 (2H, s), 2,14-2,01 (2H, m), 1,91 (2H, s), 1,61

(2H, d). M/z: 455

EXEMPLO 58

4-(Aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



5

HATU (111 mg, 0,29 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil-amino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,27 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (30,4 mg, 0,27 mmol) e di-isopropiletilamina (140 μ L, 0,80 mmol) em DMA (666 μ L) a 25 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 60 °C por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (200 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (75 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. Isto foi então dissolvido em DCM (666 μ L) e ácido trifluoracético (152 mg, 1,33 mmol) adicionado e a reação agitada a temperatura ambiente por 6 horas. O solvente foi removido em pressão reduzida para dar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 0,1 % de TFA) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secar e a goma obtida dissolvida em diclorometano (5 mL) e basificadas com bicarbonato de sódio (5 mL). A fase orgânica foi coletada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada

10

15

20

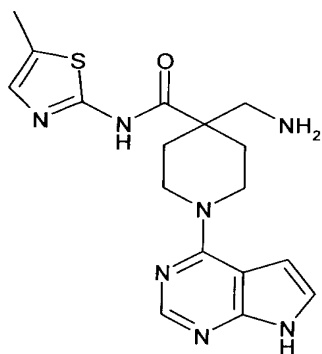
e concentrada para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (7,00 mg, 7,0 %) na forma de uma goma.

5 RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,54 - 1,59 (2H, m), 2,11 - 2,17 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,17 (2H, d), 3,64 - 3,69 (2H, m), 4,15 - 4,19 (2H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,17 (1H, t), 8,13 (1H, s), 11,69 (1H, s)

MS m/e MH^+ 372

EXEMPLO 59

10 4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (334 mg, 0,88 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (300 mg, 0,80 mmol) e DIPEA (0,419 mL, 2,40 mmol) em DMA (5 mL) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. 5-metiltiazol-2-amina (91 mg, 0,80 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada a 50 °C por 24 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar terc-butil 4-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato. Este material foi então dissolvido em DCM (5,00 mL) e ácido trifluoracético (0,616 mL, 7,99 mmol) adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por

cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (117 mg, 39,4 %) na forma de um sólido branco.

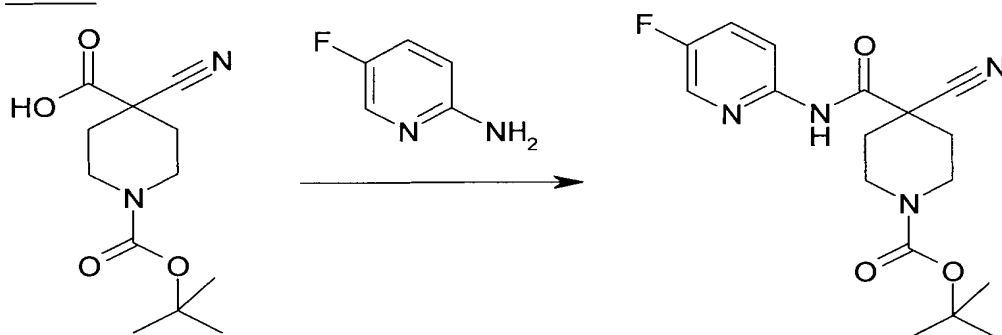
RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 - 1,60 (2H, m), 2,08 - 2,14 (2H, m), 2,33 (3H, d), 2,87 (2H, s), 3,65 - 3,71 (2H, m), 4,12 - 4,18 (2H, m), 5,95 (2H, s), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,16 - 7,18 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 372

EXEMPLO 60

4-(aminometil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

60A. 4-ciano-4-(5-fluorpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



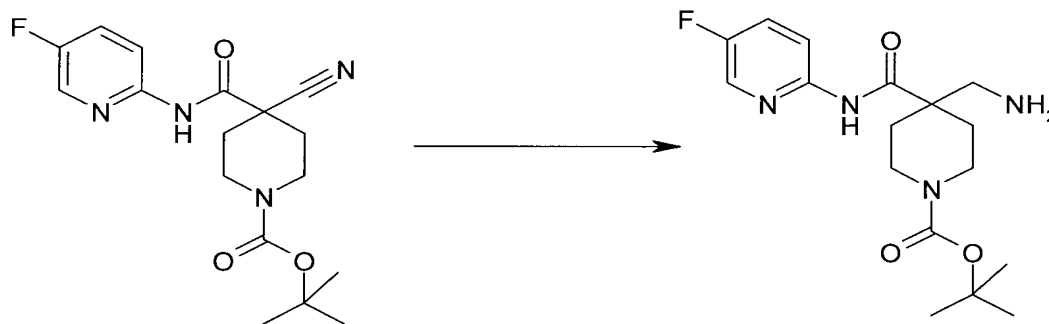
HATU (1121 mg, 2,95 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Exemplo 26A) (500 mg, 1,97 mmol) e DIPEA (1,030 mL, 5,90 mmol) em DMA (5 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 10

minutos então 2-amino-5-fluorpiridina (265 mg, 2,36 mmol) adicionada. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 horas então a 20 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 10 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar e trituradas com éter dietílico para disponibilizar 4-ciano-4-(5-fluorpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (611 mg, 89 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,21 - 2,24 (2H, m), 2,97 (2H, s), 4,01 - 4,05 (2H, m), 7,78 - 7,83 (1H, m), 8,00 - 8,03 (1H, m), 8,41 (1H, d), 10,98 (1H, s)

MS m/e M-H 347

60B. 4-(aminometil)-4-(5-fluorpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

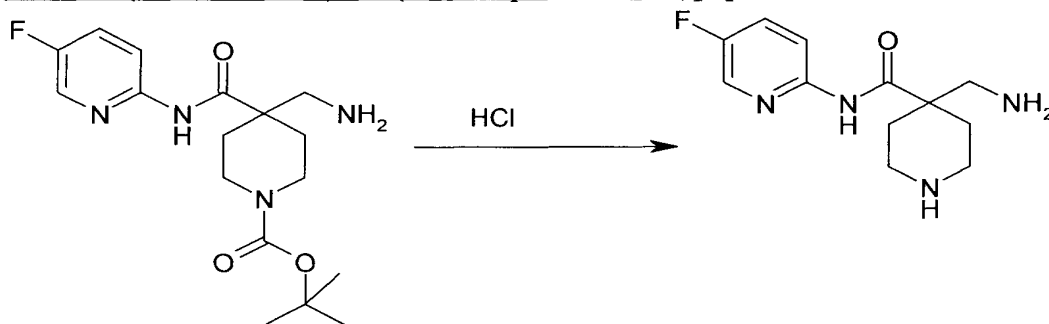


Óxido de platina (IV) (39,8 mg, 0,18 mmol) e 4-ciano-4-(5-fluorpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (611 mg, 1,75 mmol) em ácido acético (10 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando

NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(5-fluorpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (600 mg, 97 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e MH^+ 353

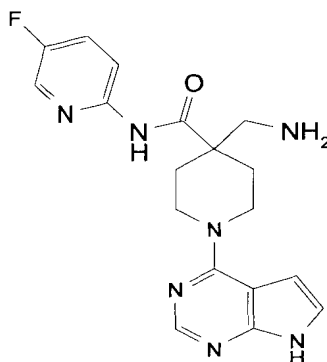
5 60C. 4-(Aminometil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (2,128 mL, 8,51 mmol) foi adicionado a 4-(aminometil)-4-(5-fluorpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (600 mg, 1,70 mmol) em dioxano (5 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 3 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (330 mg, 77 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e M-H 251

15 60D. 4-(Aminometil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



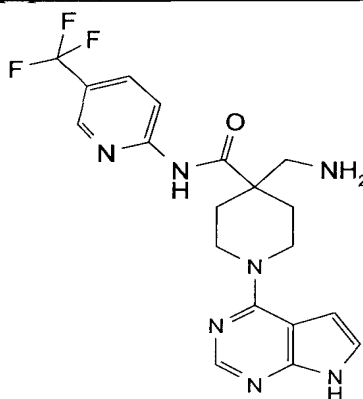
N-Etildiisopropilamina (0,684 mL, 3,92 mmol) foi adicionada a 4-(aminometil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (330 mg, 1,31 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (241 mg, 1,57 mmol) em DMA (5 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações contendo produto foram evaporadas até secura. O produto impuro foi dissolvido em DMF (2 mL) e um sólido precipitou que foi coletado por filtração, lavado com metanol e forno a vácuo seco a 40 °C durante toda a noite para dar 4-(aminometil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (65,0 mg, 13,4 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 - 1,58 (2H, m), 2,08 - 2,12 (2H, m), 2,87 (2H, s), 3,78 - 3,80 (2H, m), 4,09 - 4,11 (2H, m), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,70 - 7,75 (1H, m), 8,12 - 8,15 (2H, m), 8,29 (1H, d), 11,67 (1H, s)

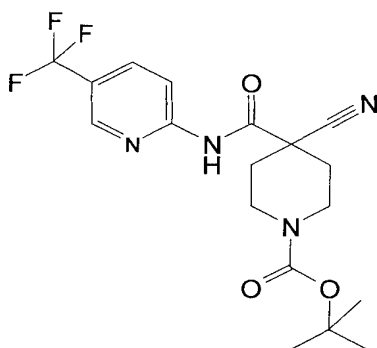
MS m/e MH⁺ 370

EXEMPLO 61

4-(Aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



61A. 4-ciano-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

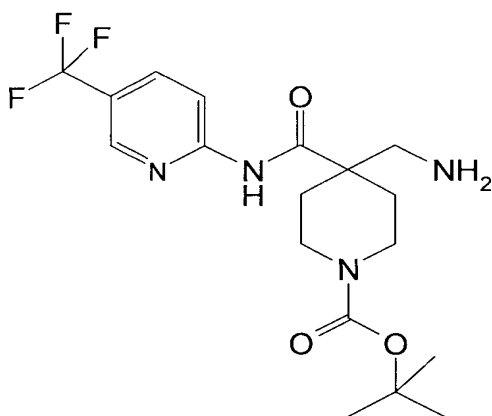


HATU (1121 mg, 2,95 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Exemplo 26A) (500 mg, 1,97 mmol) e DIPEA (1,030 mL, 5,90 mmol) em DMA (5 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 10 minutos então 2-amino-5-(trifluorometil)piridina (383 mg, 2,36 mmol) adicionada. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 horas então a 20 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 20 a 40 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar e trituradas com éter dietílico para disponibilizar 4-ciano-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (554 mg, 70,7 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (9H, s), 2,00 - 2,07 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,97 (2H, s), 4,04 (2H, d), 8,19 - 8,27 (2H, m), 8,80 (1H, t), 11,38 (1H, s)

MS m/e M-H 397

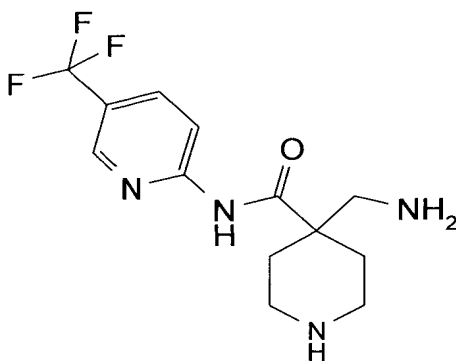
61B. 4-(aminometil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



Óxido de platina (IV) (31,6 mg, 0,14 mmol) e 4-ciano-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (554 mg, 1,39 mmol) em ácido acético (20 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (450 mg, 80 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e M-H 401

61C. 4-(Aminometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



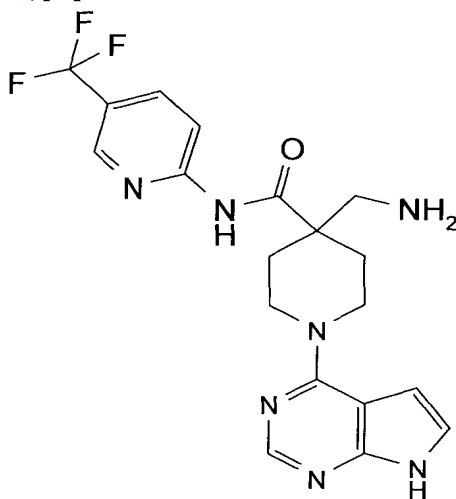
15

Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (1,367 mL, 5,47 mmol) foi adicionado a 4-(aminometil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-

ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (440 mg, 1,09 mmol) em dioxano (5 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 3 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (359 mg, 109 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e MH⁺ 303

61D. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



N-Etildiisopropilamina (0,621 mL, 3,56 mmol) foi adicionada a 4-(aminometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (359 mg, 1,19 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (219 mg, 1,43 mmol) em DMA (5 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações contendo produto foram evaporadas até secura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Águas XTerra C18 column, 5 µ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 0,1 % TFA) e MeCN

como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram agitados com MP-carbonato então evaporados até secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram

5 evaporadas até secura, trituradas com metanol, filtradas e lavadas com éter dietílico para disponibilizar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (109 mg, 21,9 %) na forma de um sólido branco.

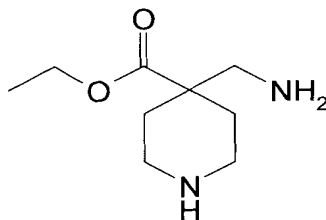
RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 - 1,60 (2H, m), 2,08
 10 - 2,14 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,76 - 3,83 (2H, m), 4,08 - 4,14 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,17 - 7,18 (1H, m), 8,13 - 8,18 (2H, m), 8,28 (1H, d), 8,67 - 8,68 (1H, m), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 420

EXEMPLO 62

15 4-(Aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

62A. 4-(aminometil)piperidina-4-carboxilato de etila

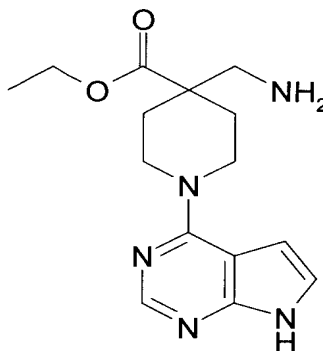


Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (33,2 mL, 132,7
 20 mmol) foi adicionado a 4-etil 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (Exemplo 21C) (7,6 g, 26,5 mmol) em dioxano (35 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 3 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras

25 foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)piperidina-4-carboxilato de etila (3,34 g, 67,6 %) na forma de um líquido amarelo.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,23 - 1,30 (3H, m), 1,26 - 1,37 (2H, m), 2,12 (2H, d), 2,65 - 2,72 (2H, m), 2,77 (2H, s), 2,94 - 2,99 (2H, m), 4,21 (2H, q).

62B. 4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etila

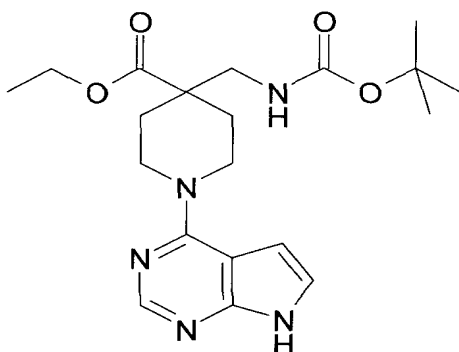


N-Etildiisopropilamina (3,70 mL, 21,26 mmol) foi adicionada a 4-(aminometil)piperidina-4-carboxilato de etila (Exemplo 62A) (3,3 g, 17,7 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (2,72 g, 17,72 mmol) em DMA (35 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar etil 4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato (5,08 g, 95 %) na forma de um sólido bege.

RMN ^1H (400,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,22 (3H, t), 1,44 - 1,51 (2H, m), 2,04 - 2,07 (2H, m), 2,67 (2H, d), 3,23 - 3,30 (2H, m), 4,15 (2H, q), 4,39 - 4,44 (2H, m), 6,59 (1H, t), 7,16 - 7,17 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 304,

62C. 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etila

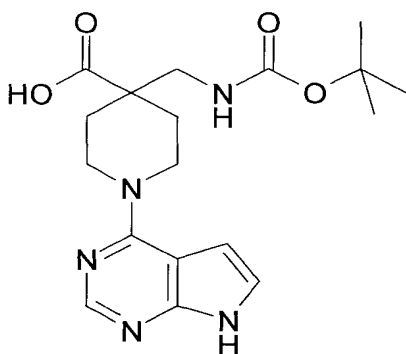


Dicarbonato de di-terc-butila (470 mg, 2,15 mmol) foi adicionado a 4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etila (Exemplo 62B) (653 mg, 2,15 mmol) e trietilamina (0,300 mL, 2,15 mmol) em DCM (10 mL). A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL), e lavada sequencialmente com água (50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 20 a 100 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etila (468 mg, 53,9 %) na forma de um óleo incolor que solidificou em repouso.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, t), 1,36 - 1,38 (9H, m), 1,42 - 1,49 (2H, m), 2,05 (2H, d), 3,13 (2H, d), 3,20 (2H, t), 4,09 - 4,14 (2H, m), 4,45 (2H, d), 6,58 (1H, d), 6,94 (1H, t), 7,16 (1H, d), 8,13 (1H, d), 11,65 (1H, s).

MS m/e MH⁺ 404.

62D. ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico

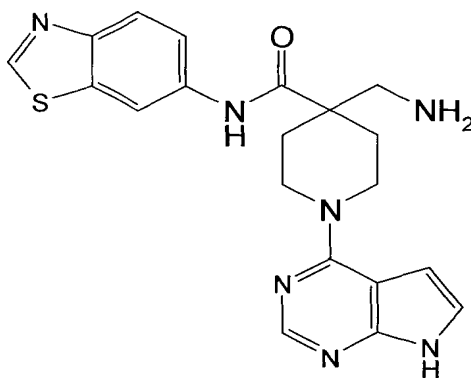


Hidróxido de lítio monoidratado (0,556 g, 13,26 mmol) foi adicionado a 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etila (Exemplo 62C) (1,07 g, 2,65 mmol) em água (6,25 mL), THF (25 mL) e etanol (25,00 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 1 dia. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com água (20 mL). A aquosa foi ajustada a pH 5 com ácido cítrico 1 M solução então extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Os extratoss orgânicos foram lavados com salmoura saturada (25 mL) então secos sobre MgSO₄, filtrados e evaporados para disponibilizar produto desejado ácido 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (0,628 g, 63,1 %) na forma de uma espuma branca.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (9H, s), 1,44 - 1,51 (2H, m), 1,99 - 2,04 (2H, m), 3,14 (2H, d), 3,25 (2H, s), 4,43 - 4,46 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,84 (1H, t), 7,21 (1H, s), 8,16 (1H, s), 11,82 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 376,

62E. 4-(Aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (223 mg, 0,59 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0,53 mmol) e DIPEA (0,279 mL, 1,60 mmol) em DMA (5 mL) e a reação agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Benzo[d]tiazol-6-amina (80 mg, 0,53 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada a 50 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (25 mL), e lavada sequencialmente com NaOH 2 M (20 mL), água (20 mL), e salmoura saturada (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar 4-(benzo[d]tiazol-6-ilcarbamoi)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila bruto. O produto bruto foi dissolvido em DCM (5,00 mL) e ácido trifluoracético (0,410 mL, 5,33 mmol) adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas então foi purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters Águas XTerra C18, 5 μ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (61,0 mg, 28,1 %) na forma de um

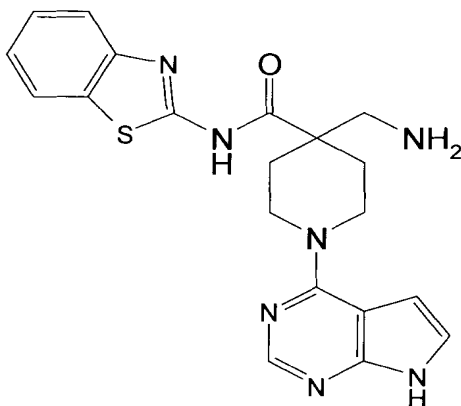
sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,55 - 1,62 (2H, m), 2,20 (2H, s), 2,87 (2H, s), 3,64 - 3,70 (2H, m), 4,22 - 4,26 (2H, m), 6,59 - 6,60 (1H, m), 7,16 - 7,17 (1H, m), 7,61 - 7,64 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,54 (1H, d), 9,25 (1H, s), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 408

EXEMPLO 63

4-(Aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (223 mg, 0,59 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((*tert*-butoxicarbonil-amino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Exemplo 62D) (200 mg, 0,53 mmol) e DIPEA (0,279 mL, 1,60 mmol) em DMA (5 mL) e a reação agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Benzo[d]tiazol-2-amina (80 mg, 0,53 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada a 50 °C por 24 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até *secura* para disponibilizar 4-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de *tert*-butila. Este material foi então dissolvido em DCM (5,00 mL) e ácido trifluoracético (0,410 mL, 5,33 mmol) adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi

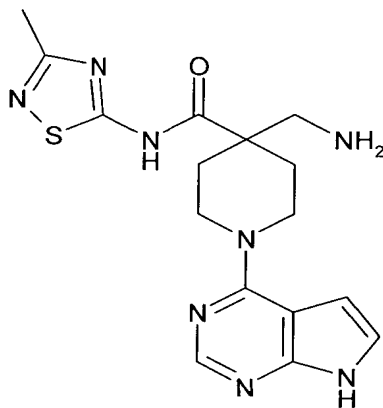
purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (54,0 mg, 24,8 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56 - 1,63 (2H, m), 2,14 - 2,19 (2H, m), 2,95 (2H, s), 3,73 - 3,78 (2H, m), 4,13 - 4,17 (2H, m), 6,59 - 6,61 (1H, m), 7,17 - 7,18 (1H, m), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,89 - 7,92 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 408

EXEMPLO 64

4-(Aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (223 mg, 0,59 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)-metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Exemplo 62D) (200 mg, 0,53 mmol) e DIPEA (0,279 mL, 1,60 mmol) em DMA (4 mL) e a reação agitada a temperatura

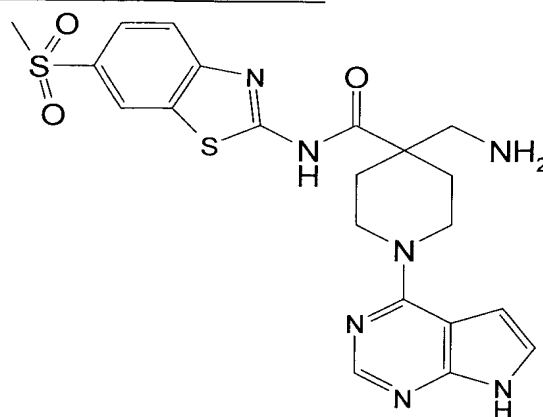
ambiente por 10 minutos. 5-Amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (61,3 mg, 0,53 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada a 50 °C por 24 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar *terc*-butil (4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbamoyl)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato. Isto foi então dissolvido em DCM (4,00 mL) e ácido trifluoracético (0,410 mL, 5,33 mmol) adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) column, 5 µ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura, trituradas com éter dietílico para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (20,0 mg, 10,1 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 - 1,61 (2H, m), 2,14 - 2,18 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,97 (2H, s), 3,69 - 3,74 (2H, m), 4,13 - 4,17 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,17 (1H, s), 8,13 (1H, s), 11,64 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 373

EXEMPLO 65

4-(Aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

HATU (223 mg, 0,59 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((terc-butoxicarbonil-amino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Exemplo 62D) (200 mg, 0,53 mmol) e DIPEA (0,279 mL, 1,60 mmol) em DMA (5 mL) e a reação agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. 6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-amina (122 mg, 0,53 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada a 50 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (25 mL), e lavada sequencialmente com água (20 mL), e salmoura saturada (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar 4-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila bruto. O produto bruto foi dissolvido em DCM (5,00 mL) e ácido trifluoracético (0,410 mL, 5,33 mmol) adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Phenomenex Gemini C18 110A (axial), 5 µ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secar para disponibilizar produto

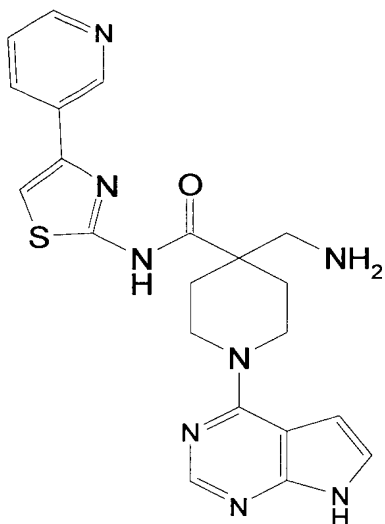
bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (48,0 mg, 18,6 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,58 - 1,62 (3H, m), 2,17 - 2,21 (2H, m), 2,45 (1H, s), 3,03 (2H, s), 3,20 (3H, s), 3,80 - 3,85 (2H, m), 4,11 - 4,15 (2H, m), 6,60 (1H, d), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,77 - 7,80 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,34 (1H, d), 11,64 (1H, s)

MS m/e MH^+ 486

EXEMPLO 66

4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (223 mg, 0,59 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Exemplo 62D) (200 mg, 0,53 mmol) e DIPEA (0,279 mL, 1,60 mmol) em DMA (5 mL) e a reação agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. 4-(Piridin-3-il)tiazol-2-amina (94 mg, 0,53 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada a 50°C por 24 horas. A

mistura de reação foi diluída com EtOAc (25 mL), e lavada sequencialmente com NaOH 2 M (20 mL), água (20 mL), e salmoura saturada (20 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar (4-(2-etilfenilcarbamoil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato *de terc*-butila bruto. O produto bruto foi dissolvido em DCM (5,00 mL) e ácido trifluoracético (0,410 mL, 5,33 mmol) added. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações foram evaporadas para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até *secura* para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (6,00 mg, 2,6 %) na forma de um sólido branco.

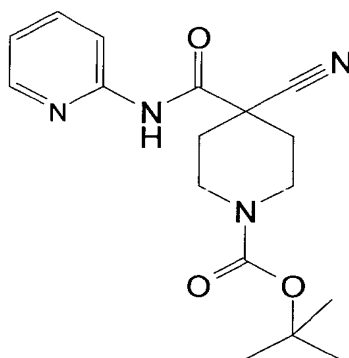
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58 - 1,64 (2H, m), 2,17 - 2,21 (2H, m), 2,94 (2H, s), 3,69 - 3,74 (2H, m), 4,15 - 4,22 (2H, m), 6,59 - 6,60 (1H, m), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,43 - 7,47 (1H, m), 7,75 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,22 - 8,25 (1H, m), 8,51 - 8,52 (1H, m), 9,12 (1H, d), 11,65 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 435

EXEMPLO 67

4-(Aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

67A. 4-ciano-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato *de terc*-butila

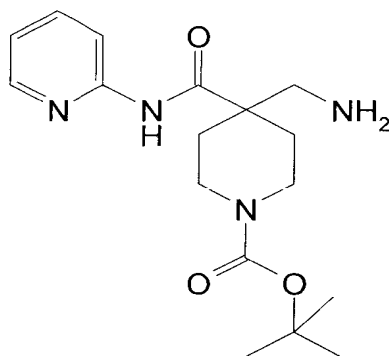


HATU (1121 mg, 2,95 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Exemplo 26A) (500 mg, 1,97 mmol) e DIPEA (1,030 mL, 5,90 mmol) em DMA (5 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 10 minutos então 2-aminopiridina (222 mg, 2,36 mmol) adicionada. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 horas então a 20 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 10 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar e trituradas com éter dietílico para disponibilizar 4-ciano-4-(piridin-2-ilcarbamoyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (535 mg, 82 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (9H, s), 1,98 - 2,05 (2H, m), 2,22 - 2,25 (2H, m), 2,97 (2H, s), 4,02 - 4,05 (2H, m), 7,18 - 7,21 (1H, m), 7,82 - 7,86 (1H, m), 7,97 - 8,00 (1H, m), 8,38 - 8,40 (1H, m), 10,85 (1H, s)

MS m/e M-H 329

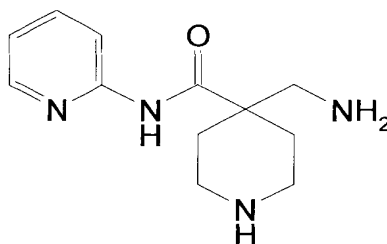
67B. Preparação de 4-(aminometil)-4-(piridin-2-ilcarbamoyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



Óxido de platina (IV) (36,8 mg, 0,16 mmol) e 4-ciano-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (535 mg, 1,62 mmol) em ácido acético (20 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi filtrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (500 mg, 92 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e MH⁺ 335

67C. Preparação de 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

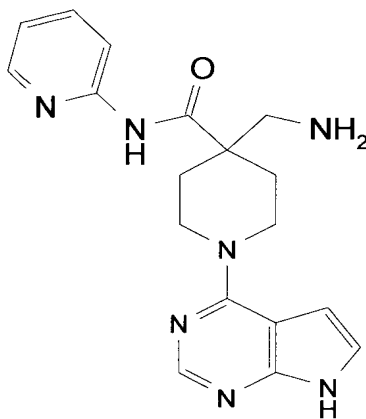


Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (1,869 mL, 7,48 mmol) foi adicionado a 4-(aminometil)-4-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (500 mg, 1,50 mmol) em dioxano (5 mL). A solução resultante foi agitada a 20 °C por 3 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(piridin-2-

il)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 57,1 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e MH^+ 235

67D. Preparação de 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



5

N-Etildiisopropilamina (0,446 mL, 2,56 mmol) foi adicionada a 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 0,85 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (157 mg, 1,02 mmol) em DMA (5 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com água (500 mL) e extracted com EtOAc (3 x 500 mL). Os extratos orgânicos foram lavados sequencialmente com água (500 mL) e salmoura saturada (200 mL). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Phenomenex Gemini C18 110A (axia), 5 μ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH_3) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (17,0 mg, 5,7 %) na forma de um sólido branco.

20

RMN ^1H (400,13 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,52 - 1,59 (2H, m), 2,10 - 2,14 (2H, m), 2,89 (2H, d), 3,75 - 3,82 (2H, m), 4,09 - 4,14 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,06 - 7,09 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,74 - 7,78 (1H, m), 8,09 (1H, d),

8,13 (1H, s), 8,28 - 8,30 (1H, m), 11,63 (1H, s)

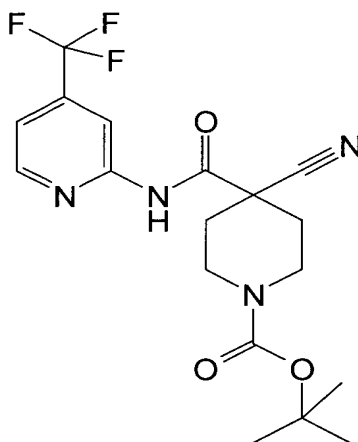
MS m/e MH⁺ 352

EXEMPLO 68

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-

5 (trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

68A. 4-ciano-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-
carboxilato de terc-butila

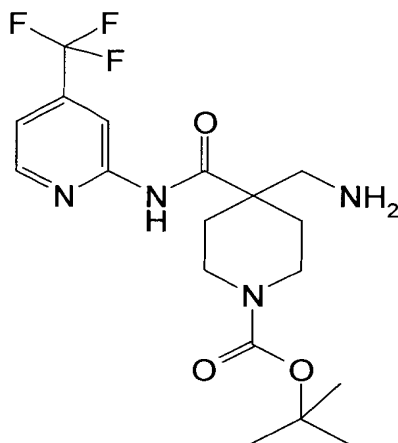


HATU (1121 mg, 2,95 mmol) foi adicionado em uma porção
10 a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (Exemplo
26A) (500 mg, 1,97 mmol) e DIPEA (1,030 mL, 5,90 mmol) em DMA (5
mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 10
minutos então 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (319 mg, 1,97 mmol)
adicionada. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 horas então a 20 °C
15 por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada
sequencialmente com água (2 x 50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A
camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para
disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia
de sílica flash, gradiente de eluição 20 a 40 % de EtOAc em isoexano.
20 Frações puras foram evaporadas até secar e trituradas com éter dietílico para
disponibilizar 4-ciano-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-
carboxilato de terc-butila (569 mg, 72,6 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (9H, s), 1,99 - 2,08 (2H, m), 2,23 - 2,26 (2H, m), 2,98 (2H, s), 4,02 - 4,06 (2H, m), 7,58 - 7,59 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,68 - 8,69 (1H, m), 11,39 (1H, s)

MS m/e M-H 397

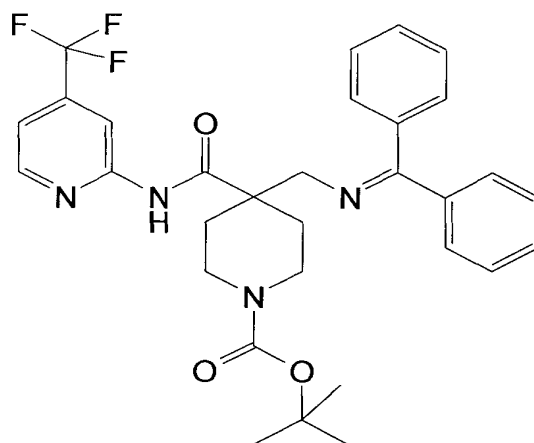
5 68B. 4-(aminometil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



Óxido de platina (IV) (32,4 mg, 0,14 mmol) e 4-ciano-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (569 mg, 1,43 mmol) em ácido acético (20 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (464 mg, 81 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e M-H 401

20 68C. 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



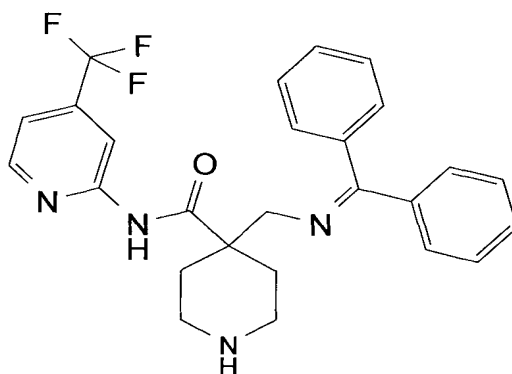
4-(aminometil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-

ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (464 mg, 1,15 mmol),
benzofenona imina (0,193 mL, 1,15 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (59,6
5 mg, 0,35 mmol) foram adicionados a DCM (10 mL) e agitados a 25 °C
durante toda a noite. A mistura de reação foi finalizada com NaHCO₃
saturado (25 mL), extraída com DCM (3 x 25 mL), a camada orgânica foi
seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar goma amarela. O
produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, eluição 10-40
10 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até *secura* para
disponibilizar 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-
ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (367 mg, 56,2 %) na forma
de uma goma incolor.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,13 - 2,19
15 (2H, m), 3,41 - 3,50 (6H, m), 7,15 - 7,17 (2H, m), 7,22 - 7,24 (1H, m), 7,39 -
7,53 (6H, m), 7,79 - 7,82 (2H, m), 8,48 (1H, d), 8,55 (1H, d), 11,54 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 567

68D. 4-((Difenilmetilenoamino)metil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-
il)piperidina-4-carboxamida

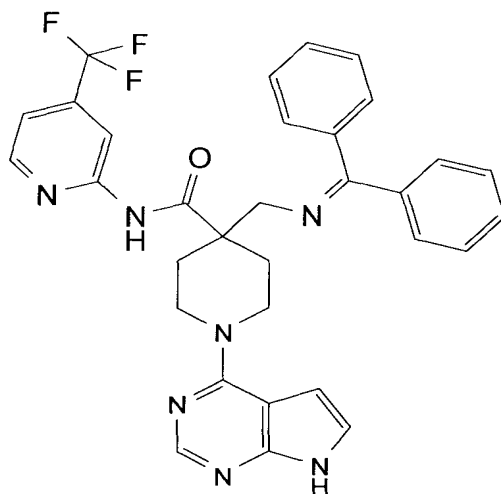


Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (1,232 mL, 4,93 mmol) foi adicionado a 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoi)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (349 mg, 0,62 mmol) em dioxano (5 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi dissolvida em metanol e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-((difenilmetilenoamino)metil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (278 mg, 97 %) na forma de uma goma amarela.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 2,12 - 2,18 (2H, m), 2,73 - 2,79 (2H, m), 2,92 - 2,98 (2H, m), 3,52 (2H, s), 7,15 - 7,18 (2H, m), 7,20 - 7,22 (1H, m), 7,37 - 7,52 (7H, m), 7,78 - 7,81 (2H, m), 8,47 (1H, d), 8,57 (1H, s), 11,36 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 467

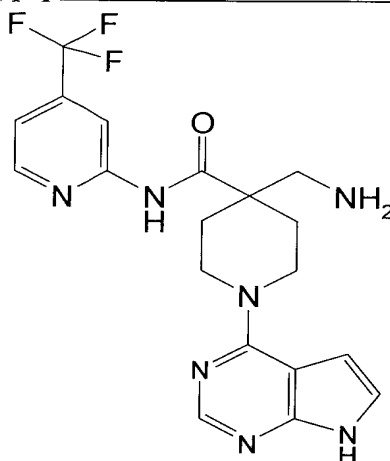
68E. 4-((difenilmetilenoamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



N-Etildiisopilamina (0,311 mL, 1,79 mmol) foi adicionada a 4-((difenilmetileno-amino)metil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (278 mg, 0,60 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (110 mg, 0,72 mmol) em butan-1-ol (3 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (50 mL) e salmoura saturada (25 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 80 a 100 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-((difenilmetilenoamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (247 mg, 71,0 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58 - 1,64 (2H, m), 2,30 - 2,34 (2H, m), 3,62 - 3,67 (4H, m), 4,08 (2H, m), 6,57 (1H, s), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,37 - 7,41 (2H, m), 7,43 - 7,53 (5H, m), 7,55 - 7,57 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,64 (1H, d), 11,09 (1H, s), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 584
68F. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-

(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida

Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (0,846 mL, 3,39 mmol) foi added to 4-((difenilmetilenoamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]
 5 pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (247 mg, 0,42 mmol) em dioxano (5 mL) e água (1 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi dissolvida em metanol e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃
 10 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura e trituradas com éter dietílico para disponibilizar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (118 mg, 66,5 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,55 - 1,61 (2H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,76 - 3,83 (2H, m), 4,09 - 4,15 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,44 - 7,45 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,58 (1H, d), 11,64 (1H, s);
 15

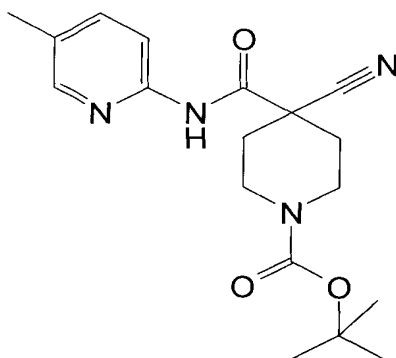
MS m/e MH⁺ 420,

EXEMPLO 69

20 4-(Aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

69A. 4-ciano-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-

butila

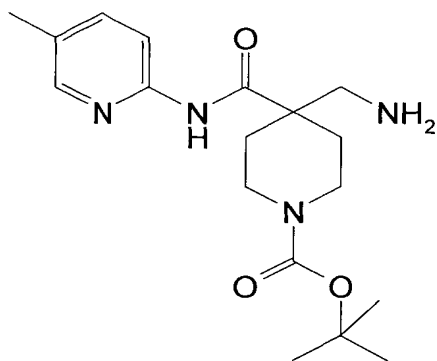


HATU (1121 mg, 2,95 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol) e DIPEA (1,030 mL, 5,90 mmol) em DMA (5 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 10 minutos então 5-metilpiridin-2-amina (213 mg, 1,97 mmol) adicionada. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 6 horas então a 20 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 20 a 40 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura e triturated com éter dietílico para disponibilizar 4-ciano-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (508 mg, 75 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 - 1,47 (9H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,20 - 2,23 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,96 - 3,00 (2H, s), 4,02 (2H, t), 7,64 - 7,67 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,22 - 8,23 (1H, m), 10,75 (1H, s)

MS m/e M-H 343

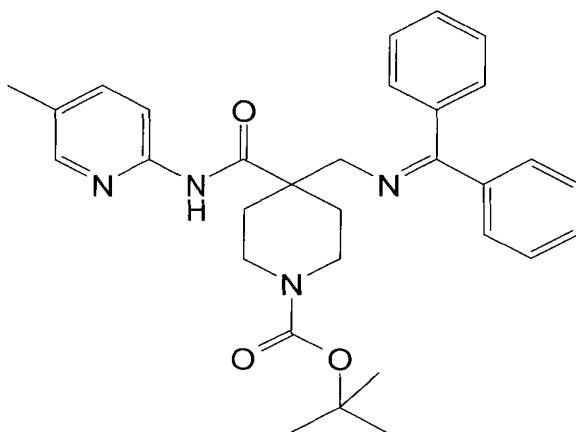
69B. 4-(aminometil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



Óxido de platina (IV) (33,5 mg, 0,15 mmol) e 4-ciano-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (508 mg, 1,47 mmol) em ácido acético (20 mL) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 1 dia. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (479 mg, 93 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e MH⁺ 349

69C. 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



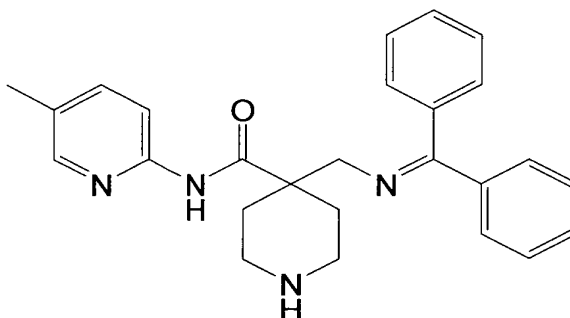
4-(aminometil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (479 mg, 1,37 mmol), benzofenona imina (0,231

mL, 1,37 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (71,0 mg, 0,41 mmol) foram adicionados a DCM (10 mL) e agitados a 25 °C durante toda a noite. A mistura de reação foi finalizada com NaHCO₃ saturado (25 mL), extraída com DCM (3 x 25 mL), a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar goma amarela. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, eluição 10-40 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar terc-butil 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato (435 mg, 61,7 %) na forma de uma goma incolor.

10 RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,14 - 2,20 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,47 - 3,50 (8H, m), 7,13 - 7,16 (2H, m), 7,36 - 7,45 (3H, m), 7,46 - 7,52 (4H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m), 8,10 - 8,15 (2H, m), 10,80 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 513

15 69D. 4-((Difenilmetilenoamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida



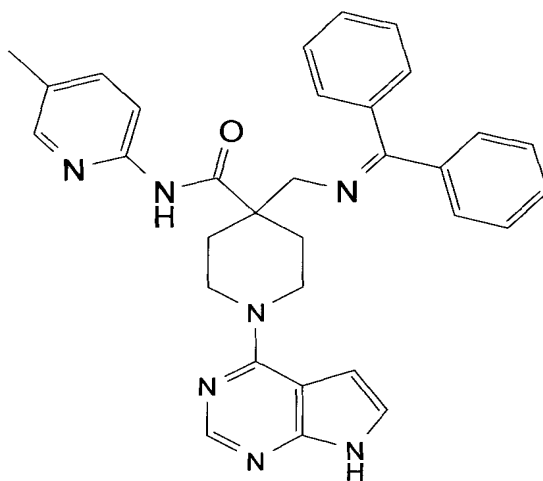
20 Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (1,697 mL, 6,79 mmol) foi adicionado a 4-((difenilmetilenoamino)metil)-4-(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (435 mg, 0,85 mmol) em dioxano (5 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi dissolvida em metanol e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 7 M/MeOH e frações puras foram

evaporadas até secar para disponibilizar 4-((difenilmetilenoamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (310 mg, 89 %) na forma de uma goma amarela.

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,46 - 1,52 (2H, m), 2,10 (1H, s), 2,13 - 2,19 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,74 - 2,80 (2H, m), 2,90 - 2,97 (2H, m), 3,50 (2H, s), 7,13 - 7,16 (2H, m), 7,35 - 7,43 (3H, m), 7,43 - 7,52 (4H, m), 7,77 - 7,80 (2H, m), 8,13 - 8,15 (2H, m), 10,59 (1H, s)

MS m/e MH^+ 413

69E. 4-((Difenilmetilenoamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



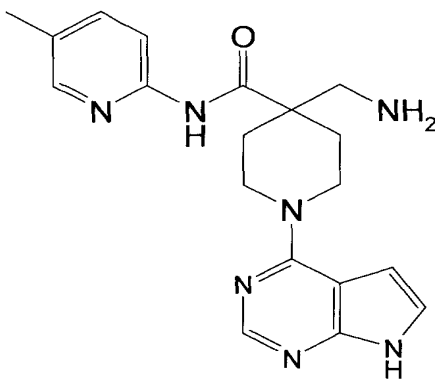
N-Etildiisopropilamina (0,393 mL, 2,25 mmol) foi adicionada a 4-((difenilmetilenoamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (310 mg, 0,75 mmol) e 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (138 mg, 0,90 mmol) em butan-1-ol (3 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (50 mL), e lavada sequencialmente com água (50 mL) e salmoura saturada (25 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 80 a 100 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-((difenilmetilenoamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (296 mg, 74,4 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56 - 1,63 (2H, m), 2,26 - 2,31 (5H, m), 3,60 - 3,65 (4H, m), 4,06 (2H, t), 6,57 (1H, d), 7,14 - 7,15 (1H, m), 7,19 - 7,21 (2H, m), 7,37 - 7,53 (6H, m), 7,57 - 7,63 (3H, m), 8,03 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,18 - 8,19 (1H, m), 10,50 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MS m/e MH^+ 530

69F. 4-(Aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (1,118 mL, 4,47 mmol) foi adicionado a 4-((difenilmetilenoamino)metil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (296 mg, 0,56 mmol) em dioxano (5 mL) e água (1 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi dissolvida em metanol e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até seca e trituradas com éter dietílico para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (150 mg, 73,4 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 - 1,59 (2H, m), 2,09 - 2,15 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,87 (2H, s), 3,74 - 3,80 (2H, m), 4,09 - 4,15

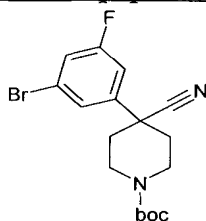
(2H, m), 6,58 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,57 - 7,59 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,12 - 8,13 (2H, m), 11,63 (1H, s)

MS m/e MH^+ 366

EXEMPLO 70

5 (4-(3-flúor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

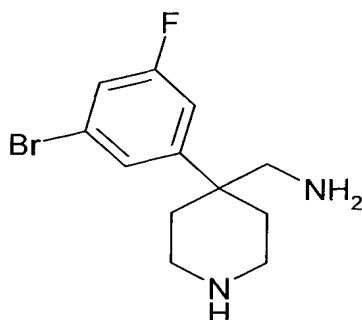
70A. 4-(3-bromo-5-fluorfenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



Hidreto de sódio (60 % de óleo mineral) (2,78 g, 69,51 mmol)
 10 foi adicionado em porções a bis(2-cloroetil)carbamato de *terc*-butila (6,38 g, 26,36 mmol) e 2-(3-bromo-5-fluorfenil)acetonitrila (5,13 g, 23,97 mmol) em DMF (35 mL) em nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 65 – 70 °C por 1 hora e então a temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação foi vertida em gelo/água (250 mL) e extraída com EtOAc (x3). Os
 15 extratos combinados foram lavados com água seguido por salmoura saturada, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 5 a 15 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas *in vacuo* para disponibilizar 4-(3-bromo-5-fluorfenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato (de
 20 *terc*-butila 3,83 g, 41,7 %) na forma de uma goma marrom clara.

RMN ^1H (399,9 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (9H, s), 1,87 - 1,93 (2H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 3,10 - 3,28 (2H, m), 4,20 - 4,40 (2H, bs), 7,13 - 7,16 (1H, m), 7,23 - 7,26 (1H, m), 7,42 (1H, m)

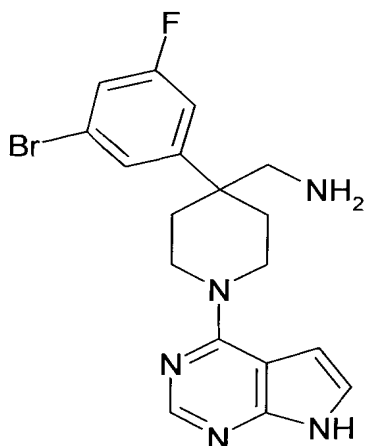
70B. (4-(3-Bromo-5-fluorfenil)piperidin-4-il)metanamina



Complexo borano tetraidrofurano (27 mL, 27,4 mmol) foi adicionado a 4-(3-bromo-5-fluorfenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2,100 g, 5,48 mmol) em THF (20 mL) por um período de 5 minutos, em nitrogênio, e a solução resultante agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi finalizada com metanol (50 mL), uma solução 4 M de HCl em dioxano (50 mL) adicionada e a mistura agitada a refluxo por 3 horas. A mistura foi resfriada e o produto bruto purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 2 M/MeOH e frações puras foram evaporadas *in vacuo* para disponibilizar (4-(3-bromo-5-fluorfenil)piperidin-4-il)metanamina (1,170 g, 74,3 %) na forma de uma goma incolor.

RMN ¹H (399,9 MHz, CDCl₃) δ 1,70 - 1,77 (2H, m), 1,30 (2H, bs), 2,02 - 2,08 (2H, m), 2,69 - 2,75 (2H, m), 2,77 (2H, s), 2,90 - 2,96 (2H, m), 6,95 - 6,99 (1H, m), 7,11 - 7,14 (1H, m), 7,24 (1H, m).

70C. (4-(3-Bromo-5-fluorfenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

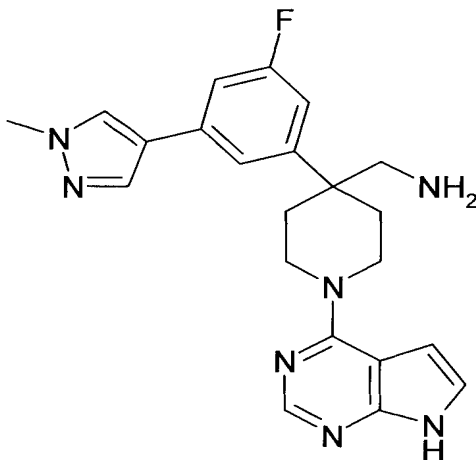


DIPEA (0,937 mL, 5,36 mmol) foi adicionado a 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,412 g, 2,68 mmol) e (4-(3-bromo-5-fluorfenil)piperidin-4-il)metanamina (0,77 g, 2,68 mmol) em n-BuOH (10 mL) e a mistura resultante agitada a 80 °C por 6 horas. A mistura foi evaporada até seca e o resíduo triturado com metanol para disponibilizar (4-(3-bromo-5-fluorfenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (467 mg, 1,16 mmol, 43,1 %) na forma de um sólido branco. O solvente metanol foi evaporado *in vacuo* e o resíduo triturado com acetona para dar uma segunda colheita de (4-(3-bromo-5-fluorfenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina. (170 mg, 0,42 mmol, 15,7 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 - 1,98 (2H, m), 2,27 - 2,30 (2H, m), 3,12 (2H, s), 3,42 - 3,48 (2H, m), 4,23 - 4,26 (2H, m), 6,60 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,50 - 7,54 (2H, m), 7,70 - 7,73 (2H, m), 8,15 (1H, s), 11,69 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 404, 406

70D. (4-(3-Flúor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



Bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (7,66 mg, 0,01 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução cuidadosamente desgaseificada de (4-(3-bromo-5-fluorfenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-

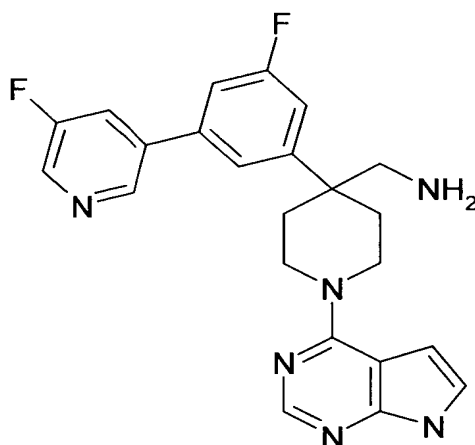
il)metanamina (0,101 g, 0,25 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,104 g, 0,50 mmol) e fosfato de potássio tribásico (0,186 g, 0,87 mmol) em uma mistura de tolueno (3 mL), etanol (6,00 mL) e água (3,00 mL), a 25°, em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 80 °C por 2 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 2 M/MeOH e as frações evaporadas até secura. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XTerra C18, 5 μ de sílica, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar (4-(3-flúor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,076 g, 75 %) na forma de uma goma incolor.

RMN ¹H (500,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (2H, bs), 1,86 - 1,92 (2H, m), 2,19 - 2,24 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,45 - 3,51 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,21 - 4,24 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,03 - 7,05 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,26 - 7,29 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,95 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,25 (1H, s), 11,62 (1H, bs)

MS m/e MH⁺ 406

EXEMPLO 71

(4-(3-Flúor-5-(5-fluorpiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina



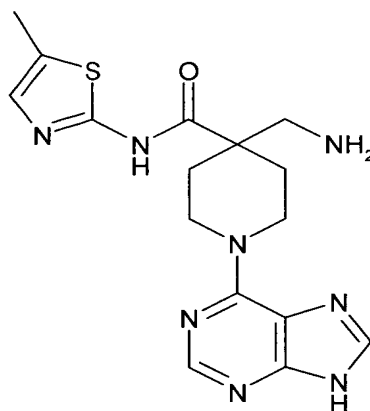
Bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (7,66 mg, 0,01 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução cuidadosamente desgaseificada de (4-(3-bromo-5-fluorfenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,101 g, 0,25 mmol), 3-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,111 g, 0,50 mmol) e fosfato de potássio tribásico (0,186 g, 0,87 mmol) em uma mistura de tolueno (3 mL), etanol (6,00 mL) e água (3,00 mL), a 25°, em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 80 °C por 6 horas. A reação foi incompleta e mais 3-flúor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,111 g, 0,50 mmol), fosfato de potássio tribásico (0,186 g, 0,87 mmol) e BIS(TRI-T-BUTILFOSFINA)PALÁDIO(0) (7,66 mg, 0,01 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 80 °C por mais 7 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH₃ 2 M/MeOH e frações evaporadas até secura. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 21 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 1 % de NH₃) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secura para disponibilizar (4-(3-flúor-5-(5-fluorpiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (0,022 g, 20,6 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (700,03 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (2H, s), 1,90 - 1,94 (2H, m), 2,27 - 2,30 (2H, m), 2,75 (2H, s), 3,47 - 3,51 (2H, m), 4,22 - 4,26 (2H, m), 6,59 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,33 - 7,35 (1H, m), 7,54 - 7,56 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,16 - 8,18 (1H, m), 8,61 (1H, d), 8,88 (1H, t), 11,61 (1H, s)

MS m/e MH^+ 421

EXEMPLO 72

4-(Aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida



HATU (222 mg, 0,58 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil-amino)metil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0,53 mmol), 5-metiltiazol-2-amina (60,7 mg, 0,53 mmol) e DIPEA (278 μL , 1,59 mmol) em DMA (2657 μL) a 25 $^{\circ}\text{C}$, em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 60 $^{\circ}\text{C}$ por 3 horas. A mistura bruta de reação foi então purificada usando cromatografia de troca iônica (coluna SCX-2 de 5 g, 20 % de NH_3 7 M em eluente MeOH/DCM). A fração de NH_3 foi então evaporada até secura. O BOC-grupo foi então removido pela reação com ácido trifluoracético (123 μL , 1,59 mmol) em DCM (5 mL), a mistura de reação sendo agitada a temperatura ambiente por 16 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, novamente usando uma coluna SCX-2 de 5 g e 20 % de NH_3 7 M em eluente MeOH/DCM. A fração NH_3 foi evaporada até secura, como anteriormente,

para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida (161 mg, 81 %) na forma de um sólido branco fino.

RMN ^1H (400,13MHz, CDCl_3) 1,59-1,66 (2H, td), 2,29 (2H, d), 2,32-2,33 (1H, d), 2,40 (3H, s), 2,99 (2H, s), 3,49 (1H, s), 4,00 (2H, broad), 4,99 (2H, broad), 7,09 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,37 (1H, s)

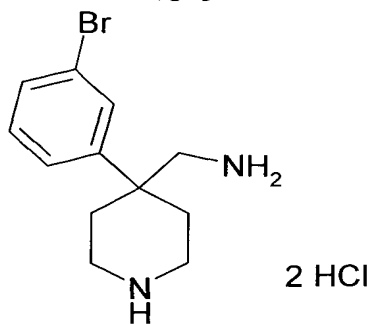
MS m/e MH^+ 373.37

*Ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxílico foi sintetizado seguindo o procedimento para ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (Exemplo 62D), mas substituindo 4-cloro-7H-pirazol[2,3-*d*]pirimidina por 4-cloro-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina.

EXEMPLO 73

[4-[3-(1H-Pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-*e*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina

73A. dicloridrato de (4-(3-bromofenil)piperidin-4-il)metanamina

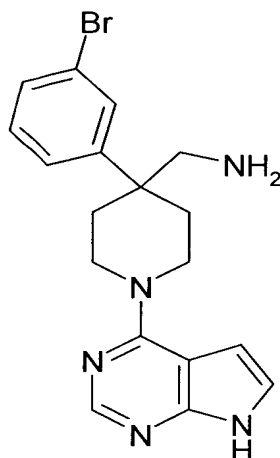


Uma solução de complexo borano-tetraidrofurano (233 mL, 232,71 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 4-(3-bromofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (17 g, 46,54 mmol) (comercialmente disponível da Syntech) em THF (170 mL) a 25 °C, por um período de 10 minutos em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 25 °C por 3 horas. A mistura de reação foi finalizada pela adição cuidadosa em gotas de metanol (250 mL), seguido por HCl 4 M em dioxano (250 mL). Esta

mistura foi aquecida a refluxo por 6 horas, então agitada a 25 °C durante toda a noite. O produto foi concentrado *in vacuo*, então suspenso em diclorometano. Dicloridrato de (4-(3-bromofenil)piperidin-4-il)metanamina (14,75 g, 93 %) foi recuperado por filtração na forma de um sólido branco.

5 M/z: $[M+H]^+$ 269; RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 2,09 - 2,14 (2H, m), 2,33 - 2,40 (2H, m), 2,74 - 2,78 (2H, m), 3,07 - 3,14 (2H, m), 3,21 (2H, s), 7,39 (1H, t), 7,46 (1H, d), (1H, d), 7,64 (1H, s), 8,00 (2H, s), 9,25 - 9,32 (2H, m).

10 73B. (4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina

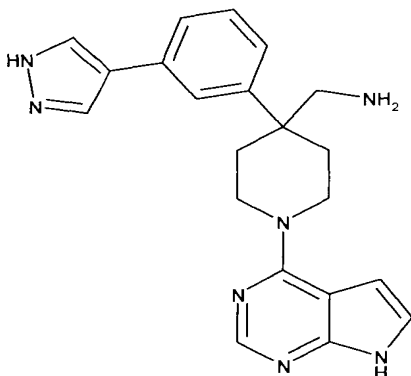


N-Etildiisopropilamina (3,46 mL, 20,00 mmol) foi adicionada a 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,768 g, 5,00 mmol) e dicloridrato de (4-(3-bromofenil)piperidin-4-il)metanamina (1,711 g, 5 mmol) em BuOH (25,00 mL). A solução resultante foi agitada a 80 °C por 1 hora. A mistura foi evaporada até seca e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até seca. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 10 % amônia 7 N / metanol em DCM. Frações puras foram evaporadas até seca para disponibilizar (4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina (1,010 g, 52,3 %) as um foam,

which solidified em vácuo para dar um sólido branco.

M/z: $[M+H]^+$ 386; RMN ^1H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 0,78 (2H, s), 1,89 - 1,96 (2H, m), 2,29 - 2,33 (2H, m), 2,85 (2H, s), 3,54 - 3,60 (2H, m), 4,31 - 4,37 (2H, m), 6,52 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,31 - 7,34 (1H, m), 7,39 - 7,42 (1H, m), 7,52 (1H, t), 8,33 (1H, s), 10,66 (1H, s).

73C. [4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina

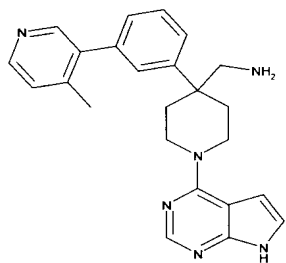
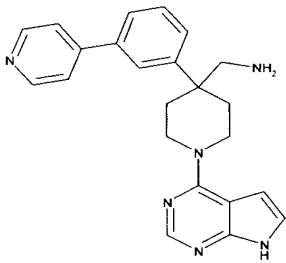
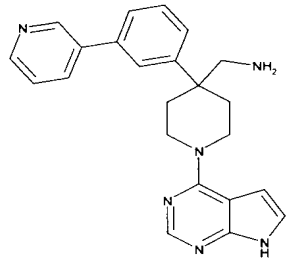


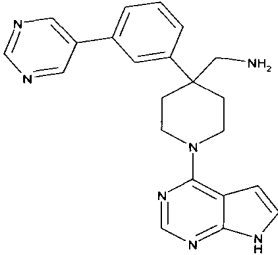
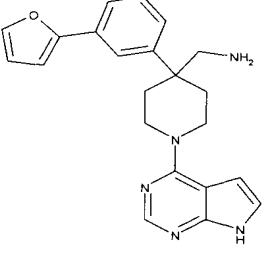
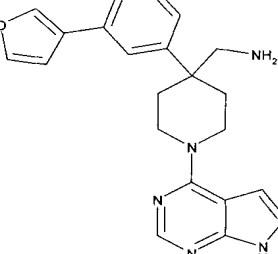
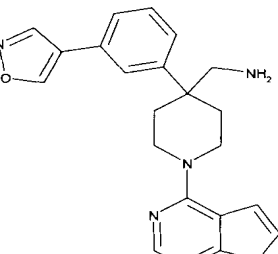
[4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina (193 mg, 0,5 mmol), bis-(tri-t-butil)fosfina paládio (13 mg, 0,05 mmol), fosfato de potássio (318 mg, 1,5 mmol) e ácido pirazol-4-borônico foram combinados em um tubo de vidro. O tubo foi evacuado e preenchido novamente com nitrogênio várias vezes. Tolueno (1,5 mL), etanol (3 mL) e água (1,5 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente, e novamente desgaseificada por evacuação repetida e preenchimento com nitrogênio. A mistura foi então aquecida a 80 °C por 2 horas, então resfriada a temperatura ambiente, e particionada entre água e DCM. A camada DCM foi separada, e adicionalmente purificada usando uma coluna SCX. O produto foi recuperado da coluna SCX usando amônia metanólica 7 N, que foi então concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna Xbridge, 19 x 10 mm, 5 micron C18, Modifier = 1 % 0,880 amônia em água/acetonitrila) para dar o composto título (84 mg, 45 %) na forma de um sólido.

M/z: $[M+H]^+$ 375; RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,84 - 1,92 (2H, m), 2,21 - 2,27 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,42 - 3,49 (2H, m), 4,21 - 4,28 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,22 - 7,24 (1H, m), 7,35 (1H, t), 7,46 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, s), 11,65 (1H, s), 12,93 (1H, s).

EXEMPLOS 74 a 80

[4-(3-bromofenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina (Exemplo 73B) reagiu com o ácido borônico apropriado ou éster de pinacol de ácido borônico, usando o procedimento descrito pelo exemplo, 73C para dar os compostos do exemplos 74 a 80.

Número do exemplo	Composto	Nome químico	Tempo de retenção	M.S.
74		[4-[3-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina	1,78 min	$[M+H]^+$ 399
75		[4-(3-piridin-4-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina	1,66 min	$[M+H]^+$ 385
76		[4-(3-piridin-3-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina	1,69 min	$[M+H]^+$ 385

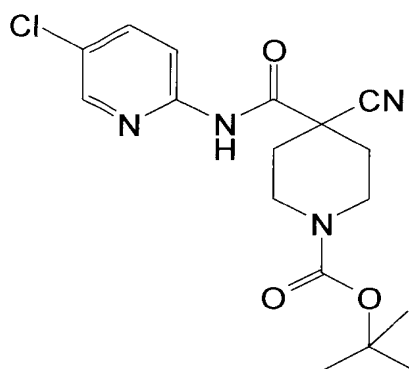
Número do exemplo	Composto	Nome químico	Tempo de retenção	M.S.
77		[4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina	1,5 min	[M+H] ⁺ 386
78		[4-[3-(furan-2-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina	2,03 min	[M+H] ⁺ 374
79		[4-(3-furan-3-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina	1,89 min	[M+H] ⁺ 374
80		[4-[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina	1,65 min	[M+H] ⁺ 375

Os dados de tempo de retenção LCMS para os exemplos 74 a 80 foram gerados usando um sistema Waters 2790 ou 2795 LCMS com uma coluna Phenomenex Gemini C18, 5 micron (50 x 2 mm em uma vazão de 1,1 mL/min), em um gradiente de 5 minutos de 2,5 a 97,5 % de acetonitrila em água, contendo 0,05 % de hidróxido de amônio como um modificador polar.

EXEMPLO 81

4-(Aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

81A. 4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila



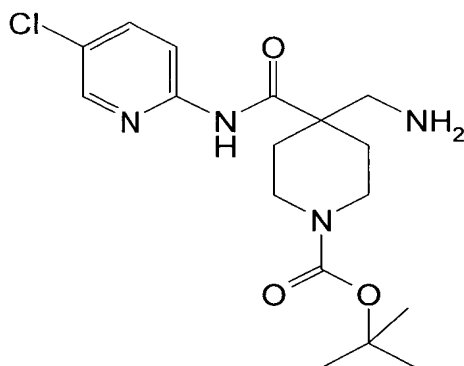
5

HATU (822 mg, 2,16 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol), 5-cloropiridin-2-amina (253 mg, 1,97 mmol) e DIPEA (1,030 mL, 5,90 mmol) em DMA (20 mL) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL) e salmoura saturada (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 10 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (340 mg, 47,4 %) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,96 (2H, s), 4,04 (2H, d), 7,96 - 8,04 (2H, m), 8,46 (1H, d), 11,07 (1H, s) RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,96 (2H, s), 4,04 (2H, d), 7,96 - 8,04 (2H, m), 8,46 (1H, d), 11,07 (1H, s)

MS m/e MH⁺ 363

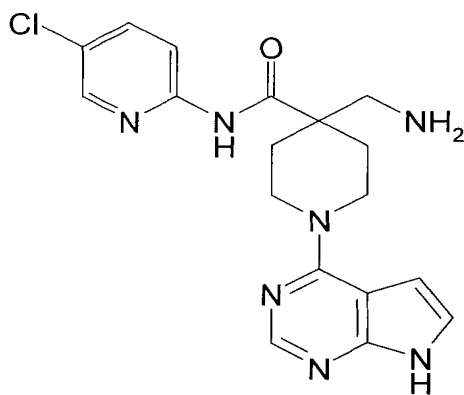
81B. 4-(aminometil)-4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



Óxido de platina (IV) (23,65 mg, 0,10 mmol) e 4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (380 mg, 1,04 mmol) em ácido acético (5208 μ L) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 7 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 20 % de amônia metanólica 3,5 M em DCM. Frações puras foram evaporadas até secura para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (50 mg, 13 %) na forma de uma goma.

MS m/e MH^+ 367

81C. 4-(Aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



HCl (4 M em dioxano) (1000 μ L, 0,14 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(aminometil)-4-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoyl)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (50 mg, 0,14 mmol) em THF (339 μ L) e a reação aquecida a 60 °C por 2 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar um sólido branco. A isto foi adicionado butan-1-ol (339 μ L), 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (20,82 mg, 0,14 mmol) e N-etildisopropilamina (59,0 μ L, 0,34 mmol) e a reação aquecida a 80 °C por 5 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até secar para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 21 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 5 % amônia) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até secar para disponibilizar 4-(aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (4,50 mg, 8,60 %) na forma de um sólido branco.

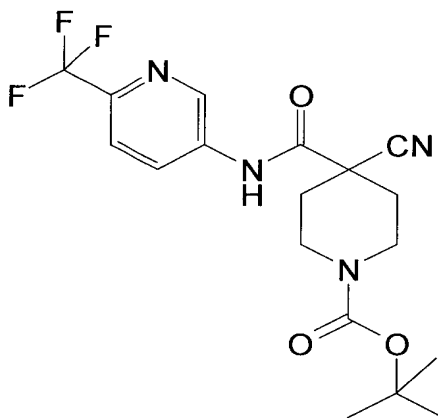
RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,52 - 1,60 (2H, m), 2,05 - 2,13 (2H, m), 2,87 (2H, s), 3,75 - 3,81 (2H, m), 4,06 - 4,14 (2H, m), 6,58 -

6,59 (1H, m), 7,17 (1H, t), 7,89 (1H, dd), 8,13 (2H, m), 8,34 (1H, d), 11,68 (1H, s)

MS m/e MH^+ 386

EXEMPLO 82

- 5 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida
82A. 4-ciano-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



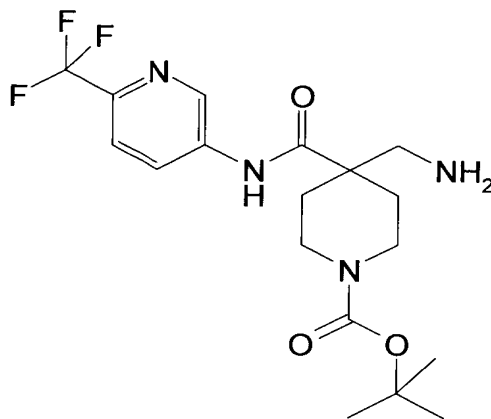
- 10 6-(Trifluorometil)piridin-3-amina (319 mg, 1,97 mmol) foi adicionado em uma porção a ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol), HATU (822 mg, 2,16 mmol) e DIPEA (1030 μ L, 5,90 mmol) em DMA (9832 μ L) a 20 °C em nitrogênio. A solução resultante foi agitada a 20 °C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída
- 15 com EtOAc (10 mL), e lavada sequencialmente com água (2 x 10 mL) e salmoura saturada (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e evaporada para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 10 a 50 % de EtOAc em isoexano. Frações puras foram evaporadas até secura para
- 20 disponibilizar 4-ciano-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (330 mg, 42,1 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,42 (9H, s), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,22 (2H, d), 3,00 (2H, s), 4,07 (2H, d), 7,93 (1H, d), 8,34 - 8,36

(1H, m), 8,97 (1H, d), 10,72 (1H, s)

MS m/e MH^+ 397

82B. 4-(aminometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

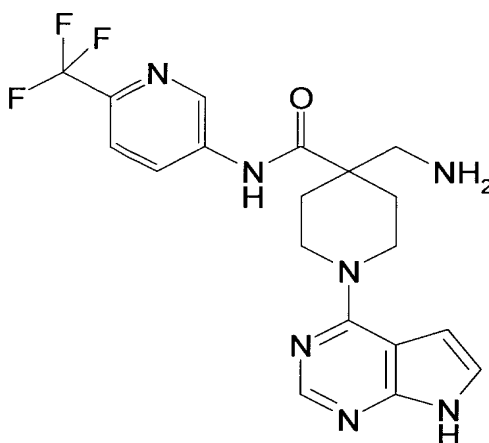


5

Óxido de platina (IV) (25,08 mg, 0,11 mmol) e 4-ciano-4-(6-(trifluorometil)-piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (440 mg, 1,10 mmol) em ácido acético (5522 μ L) foram agitados em uma atmosfera de hidrogênio a 1 atm e 25 °C por 7 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e então o produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até *secura* para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica flash, gradiente de eluição 0 a 20 % amônia metanólica 7 M em DCM. Frações puras foram evaporadas até *secura* para disponibilizar 4-(aminometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (160 mg, 36,0 %) na forma de uma goma incolor.

MS m/e MH^+ 401

82C. 4-(Aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida



HCl (4 M em dioxano) (1.000 μL , 0,40 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(aminometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamoyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (160 mg, 0,40 mmol) em THF (994 μL) e a reação aquecida a 60 $^{\circ}\text{C}$ por 2 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e purificada por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até seca para disponibilizar o material de partida desprotegido do intermediário na forma de um sólido branco. A isto foi adicionado butan-1-ol (994 μL), 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (61,1 mg, 0,40 mmol) e N-Etildiisopropilamina (173 μL , 0,99 mmol) e a reação aquecida a 80 $^{\circ}\text{C}$ por 5 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de troca iônica, usando uma coluna SCX. O produto desejado foi eluído da coluna usando NH_3 7 M/MeOH e frações puras foram evaporadas até seca para disponibilizar produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Coluna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ de sílica, 21 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo 5 % amônia) e MeCN como eluentes. Frações contendo o composto desejado foram evaporadas até seca para disponibilizar 4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida (31,0 mg, 18,6 %) na forma de um sólido branco.

RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO) δ 1,55 - 1,61 (2H, m), 2,16 - 2,20 (2H, m), 2,86 (2H, s), 3,57 - 3,64 (2H, m), 4,23 - 4,27 (2H, m), 6,59 - 6,60 (1H, m), 7,17 - 7,18 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,37 (1H, dd), 8,93 (1H, d), 11,67 (1H, s)

5 MS m/e MH^+ 420

ATIVIDADE BIOLÓGICA

EXEMPLO 83

Medição da atividade inibitória de quinase de PKA (IC_{50})

Compostos da invenção podem ser testados para atividade inibitória de PK usando o domínio catalítico PKA de Upstate Biotechnology (#14-440) e o peptídeo específico de PKA de 9 resíduos (GRTGRRNSI), também da Upstate Biotechnology (#12-257), como o substrato. Uma concentração final de enzima 1 nM é usada em um tampão que inclui MOPS 20 mM pH 7,2, ATP 40 μM / $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP e substrato 50 mM. Compostos são adicionados em solução de dimetilsulfóxido (DMSO) a uma concentração final de DMSO de 2,5 %. A reação continua naturalmente por 20 minutos antes da adição de excesso de ácido ortofosfórico para finalizar a atividade. $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP unincorporado é então separado das proteínas fosforiladas em uma placa de filtro Millipore MAPH. As placas são lavadas, cintilante é adicionado e as placas são então submetidas a contagem em um Packard Topcount.

A % de inibição da atividade PKA é calculada e disposta em gráfico de maneira a determinar a concentração de composto de teste requerida para inibir 50 % da atividade PKA (IC_{50}).

25 EXEMPLO 84

Medição da atividade inibitória de quinase de PKB (IC_{50})

A inibição da atividade de proteína quinase B (PKB) por compostos pode ser determinada essencialmente da forma descrita por Andjelkovic *et al.* (Mol. Cell. Biol. 19, 5061-5072 (1999)), mas usando uma

proteína de fusão descrita como PKB-PIF e descrita por completo por Yang et al (Nature Structural Biology 9, 940 – 944 (2002)). A proteína é purificada e ativada com PDK1 da forma descrita por Yang *et al.* O peptídeo AKTide-2T (H-ona-R-K-R-E-R-T-Y-S-F-G-H-H-on-OH) obtido de Calbiochem (#123900) é usado como um substrato. Uma concentração final de enzima 0,6 nM é usada em um tampão que inclui MOPS 20 mM pH 7,2, ATP/ γ ³³P-ATP 30 μ M e substrato 25 μ M. Compostos são adicionados em solução DMSO a uma concentração de DMSO final de 2,5 %. A reação continua naturalmente por 20 minutos antes da adição de excesso de ácido ortofosfórico para finalizar a atividade. A mistura de reação é transferida para uma placa de filtro de fosfoceleulose onde o peptídeo se liga e o ATP não usado é lavado para fora. Depois da lavagem, cintilante é adicionado e a atividade incorporada medida por contagem de cintilação.

A % de inibição da atividade de PKB é calculada e disposta em gráfico de maneira a determinar a concentração do composto de teste requerido para inibir 50 % da atividade de PKB (IC₅₀).

Seguindo o protocolo descrito anteriormente, observou-se que os valores IC₅₀ dos compostos dos exemplos 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 13-20 e 52-57 têm valores IC₅₀ menores que 1 μ M.

EXEMPLO 85

Ensaio de fosforilação de GSK-3 de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 *in Vitro*

Este ensaio determina a capacidade dos compostos de teste de inibir fosforilação do resíduo 9 de serina em Glicogênio Sintase Quinase-3beta (GSK-3 β) como um marcador substituto da atividade PKB (Akt) celular, da forma estimada usando tecnologia Acumen Explorer Fluorescent Plate-Reader. Uma linha celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catálogo No. HTB-132) foi rotineiramente mantido em meio de crescimento de Eagle modificado

por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catálogo No. 11966-025) contendo 10 % de soro bovino fetal inativado por calor (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catálogo No. F0392) e 1 % de L-glutamina (Gibco, Catálogo No. 25030-024) a 37°C com 5 % de CO₂ até uma confluência de 5 70–90 %.

Para o ensaio de fosforilação, as células foram desanexadas do frasco de cultura usando Tripsina-EDTA (Invitrogen Limited, Catálogo No. 25300-062) e semeadas nos poços de uma placa de 96 poços Corning Costar Polystyrene de fundo transparente preto (Fisher Scientific UK, Loughborough, 10 Leicéstereshire, UK; Catálogo No. 3904 e DPS-130-020K) a uma densidade de 5.000 células por poço em 100 µL de meio de crescimento completo. As células foram incubadas durante toda a noite a 37 °C com 5 % de CO₂ a permitindo que elas se aderissem.

No dia 2, as células foram tratadas com compostos de teste e 15 incubadas por 2 horas a 37 °C com 5 % de CO₂. Compostos de teste foram preparados como soluções estoque 10 mM em DMSO e dosados diretamente para a concentração requerida em poços de teste usando tecnologia de dosagem ECHO sem contato (dispensação acústica de múltiplas gotículas de 2,5 nL diretamente nos poços do ensaio) (Labcyte Inc. Sunnyvale, California, 20 USA). Cada placa continha poços de controle sem composto de teste.

20 µL de tampão de fixação (salina tamponada de fosfato (PBS) contendo 10 % de formaldeído; Sigma; Catálogo No. F1635) foram então adicionados a cada poço para dar uma concentração de poço final de 1,6 %. Placas foram então incubadas por 30 minutos a temperatura ambiente 25 antes que o estabilizante seja removido. Cada poço foi lavado uma vez com 250 µL de PBS e então 50 µL de PBS adicionados a cada poço. PBS foi então aspirado e células permeabilizadas e bloqueadas incubando cada poço com 50 µL de tampão de permeabilização/bloqueio (PBS contendo 0,5 % de Tween 20 (Sigma; Catálogo No. P5927) e 5 % de Marvel Milk Powder (Andrews

Pharmacy Ltd, Macclesfield, Cheshire, UK; Catálogo No. APC100199)) por 1 hora a temperatura ambiente antes de corar.

Depois da remoção de tampão de Perm/Block, 50 μ L de anticorpo anti-phospho-GSK-3 β primário (Cell Signalling Technology (New England Biolabs (Uk) Ltd.), Hitchin, Hertfordshire, UK; Catálogo No.9336 diluído 1:400 em tampão de bloqueio (PBS contendo 5 % de Marvel e 0,05 % de Tween/Polisorbato 20) foi adicionado a cada poço e incubado durante toda a noite a 4 °C.

Cada poço foi lavado três vezes em 250 μ L de tampão de lavagem (PBS contendo 0,05 % de polisorbato 20), e células incubadas por 1 hora a temperatura ambiente com 50 μ L de anticorpo Alexa Fluor 488 anti-coelho marcado com fluorescente secundário (Molecular Probes, Invitrogen Limited, Catálogo No. A11008) diluído 1:750 em tampão de bloqueio. Placas foram lavadas três vezes em 250 μ L de tampão de lavagem e armazenadas contendo 50 μ L de PBS a 4 °C até que requerido.

Placas foram analisadas usando um leitor Acumen Explorer Plate para quantificar o nível de sinal fluorescente que representa a quantidade de GSK-3 β fosforilado. Composto ativos causaram uma diminuição na fosforilação de fosfo-GSK-3 β com relação ao controle máximo (não dosado) para cada ensaio, que é medido pelo número de objetos fosforilados por poço, e possibilita que a potência de inibidores PKB (Akt) seja determinada.

Cálculo de IC₅₀ - IC₅₀ é a concentração de composto requerida para dar 50 % de efeito sobre a faixa de atividade afetada pelo composto, entre dados de controle de resposta máximos (nenhum composto) e mínimo (nível de excesso de composto). Valores IC₅₀ foram determinados ajustando o fundo corrigido, dados do ensaio de resposta de dose para um modelo de equação de ajuste de curva logístico de 4 parâmetros com a resposta mínima ajustada para zero. Isto foi feito usando um algoritmo desenvolvido em casa

no pacote de software Origin (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

Compostos da invenção foram testados no ensaio anterior e os valores IC_{50} médios dos compostos testados são apresentados na tabela a seguir.

5

Número do exemplo	IC_{50} (μM)
4	0,88
6	0,031
7	<0,008
8	<0,013
9	0,4
10	5,1
14	1,4
21	<0,0059
22	0,016
23	0,043
24	0,0086
25	0,01
26	0,023
27	0,11
28	0,0072
29	0,011
30	0,027
31	0,022
32	0,29
33	0,74
34	>2
35	1,3
36	2,8
37	>30
39	0,3
40	3,4
41	4,1
42	7,1
43	>19
44	19
45	>19
46	14
47	3,9
48	0,38
49	4,2

Número do exemplo	IC ₅₀ (μM)
50	0,7
51	<0,017
52	5,1
59	0,2
1D & 38	0,059
60	0,33
61	0,047
63	0,17
70	0,059
71	0,017
72	0,31
73	0,15
74	0,055
75	0,065
76	0,033
77	0,035
78	0,05
79	0,048
80	0,1
81	0,073
82	0,054

Valores IC₅₀ individuais não devem ser incluídos no cálculo do valor IC₅₀ médio se eles forem vistos como valores de fora óbvios, isto é, não aproximadamente em três vezes do IC₅₀ dos dois outros conjuntos de dados para o mesmo composto.

5 EXEMPLO 86

Atividade anti-proliferativa

As atividades anti-proliferativas dos compostos da invenção são determinadas medindo a capacidade dos compostos de inibir o crescimento celular em inúmeras linhas celulares. A inibição do crescimento celular é medida usando o ensaio Alamar Blue (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. *Journal of Immunological Methods* 1998, 213, 157-167). O método é baseado na capacidade das células viáveis de reduzir resazurin a seu produto resorufin fluorescente. Para cada ensaio de proliferação, células são plaqueadas em placas de 96 poços e recuperadas naturalmente por 16 horas antes da adição de compostos inibidores por mais

72 horas. No final do período de incubação 10 % (v/v) de Alamar Blue é adicionado e incubado por mais 6 horas antes da determinação do produto fluorescente a 535 nM ex / 590 nM in. No caso do ensaio celular não proliferativo, células são mantidas em confluência por 96 horas antes da
5 adição de compostos inibidores por mais 72 horas. O número de células viáveis é determinado pelo ensaio Alamar Blue anterior. Todas as linhas celulares são obtidas de ECACC (European Collection of cell Cultures) ou ATCC.

EXEMPLO 87

10 Atividade hERG

A atividade dos compostos da invenção contra o canal de íon hERG K⁺ pode ser determinada usando o ensaio descrito no artigo por M. H. Bridgland-Taylor *et al.*, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 54 (2006), 189-199.

15 Usando o ensaio anterior, observou-se que os compostos dos exemplos 1, 4 e 6 têm valores IC₅₀ maiores que 32 µM.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

EXEMPLO 88

(i) Formulação de comprimido

20 Uma composição de comprimido contendo um composto da fórmula (I) é preparada misturando 50 mg do composto com 197 mg de lactose (BP) como diluente, e 3 mg de estearato de magnésio como um lubrificante e comprimindo para formar um comprimido de uma maneira conhecida.

25 (ii) Formulação de cápsula

Uma formulação de cápsula é preparada misturando 100 mg de um composto da fórmula (I) com 100 mg de lactose e preenchendo a mistura resultante em cápsulas de gelatina duras opacas padrão.

(iii) Formulação injetável I

Uma composição parenteral para administração por injeção pode ser preparada dissolvendo um composto da fórmula (I) (por exemplo, em uma forma de sal) em água contendo 10 % de propileno glicol para dar uma concentração de composto ativo de 1,5 % em peso. A solução é então esterilizada por filtração, carregada em uma ampola e selada.

(iv) Formulação injetável II

Uma composição parenteral para injeção é preparada dissolvendo em água um composto da fórmula (I) (por exemplo, na forma de sal) (2 mg/ mL) e manitol (50 mg/ mL), estéril filtrando a solução e carregando em frascos e ampolas de 1 mL selável.

v) Formulação injetável III

Uma formulação para distribuição i.v. por injeção ou infusão pode ser preparada dissolvendo o composto de fórmula (I) (por exemplo, na forma de sal) em água a 20 mg/mL. O frasco é então selado e esterilizado por autoclave.

vi) Formulação injetável IV

Uma formulação para distribuição i.v. por injeção ou infusão pode ser preparada dissolvendo o composto de fórmula (I) (por exemplo, na forma de sal) em água contendo um tampão (por exemplo, acetato 0,2 M pH 4,6) a 20 mg/mL. O frasco é então selado e esterilizado por autoclave.

(vii) Formulação de injeção subcutânea

Uma composição para administração subcutânea é preparada misturando um composto da fórmula (I) com óleo de milho grau farmacêutico para dar uma concentração de 5 mg/mL. A composição é esterilizada e carregada em um recipiente adequado.

viii) Formulação liofilizada

Alíquotas de composto de fórmula (I) formulado são colocadas em frascos de 50 mL e liofilizadas. Durante a liofilização, as composições são congeladas usando um protocolo de congelamento de uma etapa a (–45 °C). A

temperatura é aumentada para -10°C para recozimento, então abaixada para congelamento a -45°C , seguido por secagem primária a $+25^{\circ}\text{C}$ por aproximadamente 3.400 minutos, seguido por uma secagem secundária com mais etapas se a temperatura para 50°C . A pressão durante a secagem primária e secundária é estabelecida a 80 militor.

Equivalentes

Os exemplos anteriores são apresentados para o propósito de ilustrar a invenção e não devem ser considerados como limitantes de nenhum escopo da invenção. Será prontamente evidente que inúmeras modificações e alterações podem ser feitas nas modalidades específicas da invenção descritas anteriormente e ilustradas nos exemplos sem fugir dos princípios salientados na invenção. Todas tais modificações e alterações se destinam a estar englobadas por este pedido de patente.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Astex Therapeutics Limited
 AstraZeneca AB
 The Institute Of Cancer Research:Royal Cancer Hospital
 Cancer Research Technology Limited

<120> PIPERADINAS SUBSTITUIDAS CONTENDO UMA UNIDADE HETEROLAILAMIDA OU
 HETEROARILFENILA

<130> HRB/P40529WO

<140> PCT/GB2007/050777
 <141> 2007-12-20

<150> GB0625682.0
 <151> 2006-12-21

<150> US60/871,355
 <151> 2006-12-21

<150> US60/982,636
 <151> 2007-10-25

<150> US60/986,150
 <151> 2007-11-07

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> peptídeo específico para PKA

<400> 1

Gly Arg Thr Gly Arg Arg Asn Ser Ile
 1 5

<210> 2
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

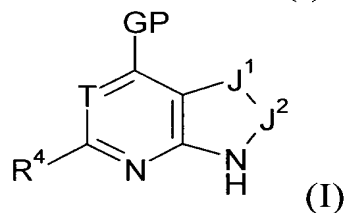
<220>
 <223> AKTide-2T

<400> 2

His Ala Arg Lys Arg Glu Arg Thr Tyr Ser Phe Gly His His Ala
 1 5 10 15

REIVINDICAÇÕES

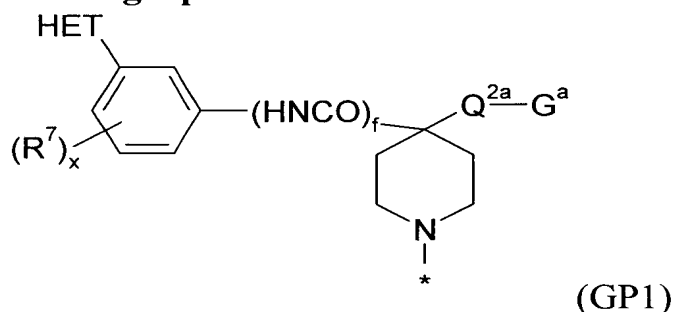
1. Composto ou sais, solvatos, tautômeros ou N-óxidos do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



5

em que

(1) GP é um grupo GP1:



10

em que f é 0 ou 1, x é 0, 1, 2 ou 3 e HET é um grupo heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo até 4 heteroátomos membros do anel e sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R¹¹ selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-hidroxycarbilamino C₁₋₅ e um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C₁₋₅ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino e mono- ou di-Hidrocarbilamino C₁₋₄, e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C₁₋₅ pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ ou X¹C(X²)X¹;

15

20

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C₁₋₅;

X¹ é O, S ou NR^c e X² é =O, =S ou =NR^c;

T é CH ou N;

J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $(R^q)C=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $(R^q)C=CH$;

R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

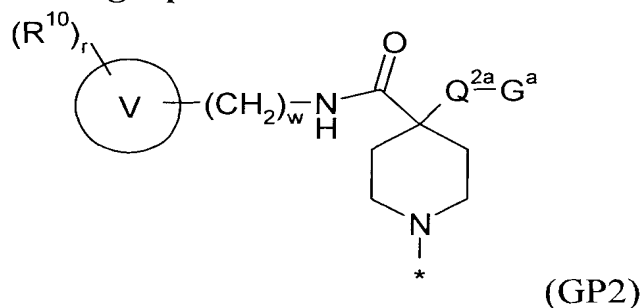
G^a é $C(O)NR^2R^3$, CN , NR^2R^3 ou OH ;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C_{1-5} e alcanoíla C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; ou NR^2R^3 forms um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado opcionalmente contendo, além do átomo de nitrogênio de NR^2R^3 um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S, o anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquila C_{1-4} ;

R^4 é selecionado de hidrogênio, halogênio, hidrocarbila C_{1-5} saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 e NH_2 ; e

R^7 é selecionado de hidrogênio, flúor, cloro, trifluorometila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometóxi e ciano; ou

(2) GP é um grupo GP2:



em que

o anel V é um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros no anel contendo até 4 heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S;

r é 0, 1, 2, 3 ou 4;

w é 0 ou 1;

T é CH ou N;

J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $(R^q)C=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $(R^q)C=CH$;

5 R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é $C(O)NR^2R^3$, CN , NR^2R^3 ou OH ;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio;

10 alquila C_{1-5} e alcanóila C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanóila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; ou NR^2R^3 forms um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado opcionalmente contendo, além do átomo de nitrogênio de NR^2R^3 um heteroátomo adicional
15 selecionado de O, N e S, o anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquila C_{1-4} ;

R^4 é selecionado de hidrogênio, halogênio, hidrocarbila C_{1-5} saturado, ciano, $CONH_2$, CF_3 e NH_2 ; e

R^{10} é selecionado de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano,
20 nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel, e um grupo R^a-R^b ; em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel, e um grupo
25 hidrocarbila C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^c ,

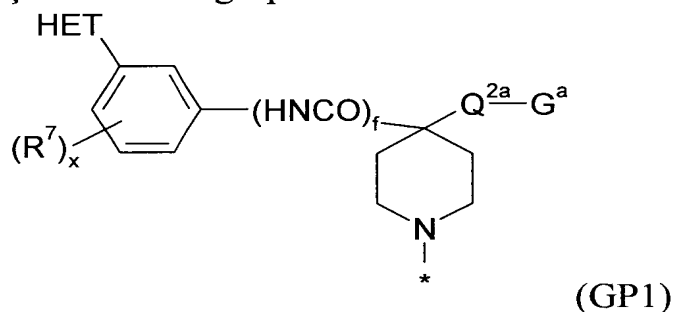
$X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-4} ; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou $=NR^c$.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 5 pelo fato de que a fração GP é um grupo GP2 ou um grupo GP1 em que R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C_{1-5} e alcanoíla C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

10 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
 pelo fato de que a fração GP é um grupo GP1



em que f é 0 ou 1, x é 0, 1, 2 ou 3 e HET é um grupo heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo até 4 heteroátomos membros
 15 do anel e sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-hidroxycarbilamino C_{1-5} e um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5}
 20 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino e mono- ou di-hidrocarbamilamino C_{1-4} , e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-5} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

25 R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5} ;

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é $=O$, $=S$ ou $=NR^c$;

T é CH ou N;

J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $(R^q)C=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $(R^q)C=CH$;

5 R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é $C(O)NR^2R^3$, CN, NR^2R^3 ou OH;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio;

10 alquila C_{1-5} e alcanoíla C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; ou NR^2R^3 forms um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado opcionalmente contendo, além do átomo de nitrogênio de NR^2R^3 um heteroátomo adicional
15 selecionado de O, N e S, o anel heterocíclico sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos alquila C_{1-4} ; e

R^7 é selecionado de hidrogênio, flúor, cloro, trifluorometila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometóxi e ciano.

20 4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C_{1-5} e alcanoíla C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

25 5. Composto de acordo com a reivindicação 3 ou reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que f é 0.

6. Composto de acordo com a reivindicação 3 ou reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que f é 1.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, caracterizado pelo fato de que x é 0, 1 ou 2.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que x é 0 ou 1.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que x é 0.

5 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, caracterizado pelo fato de que T é N e J^1 - J^2 é HNC(CO).

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, caracterizado pelo fato de que T é N e J^1 - J^2 é N=CH.

10 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, caracterizado pelo fato de que T é e J^1 - J^2 é HC=N.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, caracterizado pelo fato de que T é e J^1 - J^2 é HC=CH.

15 14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 13, caracterizado pelo fato de que Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(CH_2)_a$ onde um é 1, 2 ou 3.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(CH_2)_a$ onde um é 1 ou 2.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a é 1.

20 17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 16, caracterizado pelo fato de que G^a é NR^2R^3 .

25 18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} em que os grupos alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o grupo alquila opcionalmente substituído que forma parte de NR^2R^3 é um grupo alquila C_1 , C_2 ou C_3 , por exemplo, um grupo metila.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio e metila e assim NR^2R^3 é um grupo amino, metilamino ou dimetilamino.

5 21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que NR^2R^3 é um grupo amino.

22. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que NR^2R^3 é um grupo metilamino.

23. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que NR^2R^3 é um grupo dimetilamino.

10 24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 23, caracterizado pelo fato de que HET é benzoxazol, piridina, pirazol ou tiofeno, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de flúor; cloro; alcóxi C_{1-4} ; trifluorometila; trifluorometóxi; difluorometóxi; e alquila C_{1-4} .

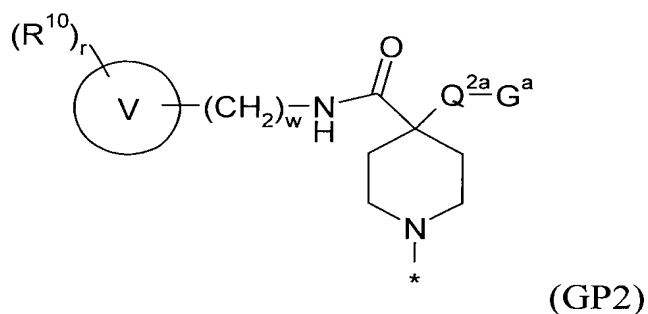
15 25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 19, caracterizado pelo fato de que HET é opcionalmente substituído com 0, 1 ou 2 substituintes.

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que HET é opcionalmente substituído com 0 ou 1 substituintes.

20 27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 26, caracterizado pelo fato de que HET é não substituído ou substituído com um ou mais substituintes selecionados de flúor; cloro; metóxi; trifluorometila; trifluorometóxi; difluorometóxi; e metila.

25 28. Composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que os substituintes são selecionados de cloro e metila.

29. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que GP é um grupo GP2:



em que

o anel V é um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros no anel contendo até 4 heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S;

r é 0, 1, 2, 3 ou 4;

w é 0 ou 1;

T é CH ou N;

J¹-J² representa um grupo selecionado de N=CH, (R^q)C=N, HN-C(O), H₂C-C(O), N=N e (R^q)C=CH;

R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é C(O)NR²R³, CN, NR²R³ ou OH;

R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C₁₋₅ e alcanoíla C₁₋₅ em que os grupos alquila e alcanoíla são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; e

R¹⁰ é selecionado de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbamilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel, e um grupo hidrocarbila C₁₋₈ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-4} ; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é $=O$, $=S$ ou $=NR^c$.

30. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que T é N e J^1 - J^2 é $HC=CH$.

31. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que T é CH e J^1 - J^2 é $HC=CH$.

32. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que T é N e J^1 - J^2 é $N=CH$.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 32, caracterizado pelo fato de que Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(CH_2)_a$ onde um é 1, 2 ou 3.

34. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que Q^{2a} é uma ligação ou um grupo $(CH_2)_a$ onde um é 1 ou 2.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que Q^{2a} é um grupo $(CH_2)_a$ onde um é 1.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 35, caracterizado pelo fato de que G^a é NR^2R^3 .

37. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} em que os grupos alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

38. Composto de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o grupo alquila opcionalmente substituído que forma parte de

NR^2R^3 é um grupo alquila C_1 , C_2 ou C_3 , por exemplo, um grupo metila.

39. Composto de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio e metila e assim NR^2R^3 é um grupo amina, metilamino ou dimetilamino.

5 40. Composto de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que NR^2R^3 é um grupo amina.

41. Composto de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que NR^2R^3 é um grupo metilamino.

10 42. Composto de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que NR^2R^3 é um grupo dimetilamino.

43. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 42, caracterizado pelo fato de que o anel V é um grupo heteroarila monocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S ou um grupo heteroarila bicíclico 5,6 fundido
15 contendo 1, 2, 3 ou 4 (mais preferivelmente 1, 2 ou 3 e acima de tudo preferivelmente 1 ou 2) heteroátomos selecionados de O, N e S.

44. Composto de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que o anel V é monocíclico.

20 45. Composto de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que o anel V contém 1 ou 2 heteroátomos membros do anel selecionados de O, N e S.

46. Composto de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o anel V é um anel de piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol ou tiofeno.

25 47. Composto de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o anel V é piridina (por exemplo, 2, 3 ou 4-piridila), pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, isotiazol ou pirazol.

48. Composto de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o anel V é um anel de piridina (por exemplo, 2, 3 ou 4-

piridila), pirazina, pirimidina, piridazina, oxazol, imidazol, tiazol, tiadiazol (por exemplo, 1,2,4-tiadiazol), isoxazol, isotiazol, pirazol ou tiofeno.

49. Composto de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que o anel V é bicíclico.

5 50. Composto de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o anel bicíclico é um anel de benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, indol ou quinolina.

51. Composto de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o anel bicíclico é um anel de benzoimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano ou benzotiofeno.

52. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 51, caracterizado pelo fato de que os anéis monocíclicos e bicíclicos cada um contém pelo menos um nitrogênio membro no anel.

53. Composto de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que o anel V é um anel de piridina, pirazina, isoxazol, pirazol ou benzotiazol.

54. Composto de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que o anel V é um anel de 3-piridila.

55. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 29 a 54, caracterizado pelo fato de que r é 0, 1 ou 2.

56. Composto de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que r é 0 ou 1.

57. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 56, caracterizado pelo fato de que R^{10} é selecionado de um grupo R^{10a} que consiste em halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- hidrocarbamilamino C_{1-4} , grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, $C(O)O$, $C(O)NR^c$, $OC(O)O$, $NR^cC(O)O$, $OC(O)NR^c$, $NR^cC(O)NR^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou

NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel, e um grupo hidrocarbila C₁₋₈ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di-
 5 hidrocarbilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C₁₋₈ pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂, NR^c, OC(O), NR^cC(O), OC(NR^c), C(O)O, C(O)NR^c, OC(O)O, NR^cC(O)O, OC(O)NR^c ou NR^cC(O)NR^c;

10 R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C₁₋₄.

58. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 56, caracterizado pelo fato de que R¹⁰ é selecionado de um grupo R^{10b} que consiste em halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, amino, mono- ou di-
 15 alquilamino C₁₋₄, ciclopropilamino, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, OC(O), NR^cC(O), OC(NR^c), C(O)O, C(O)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c ou NR^cSO₂; e R^b é selecionado de hidrogênio, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel, e um grupo hidrocarbila C₁₋₈ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de
 20 hidróxi, oxo, halogênio, ciano, amino, mono- ou di-alkilamino C₁₋₄, grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C₁₋₈ pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO₂ ou NR^c; desde que R^a não seja uma ligação quando R^b for hidrogênio; e

25 R^c é selecionado de hidrogênio e alquila C₁₋₄.

59. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 56, caracterizado pelo fato de que R¹⁰ é selecionado de um grupo R^{10c} que consiste em halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, amino, mono- ou di-
 alquilamino C₁₋₄, ciclopropilamino, grupos monocíclicos carbocíclicos ou

heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel dos quais 0, 1 ou 2 são selecionados de O, N e S e o restante é átomo de carbono, em que o grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano e metóxi;

um grupo R^a-R^b ;

R^a é uma ligação, O, CO, OC(O), $NR^cC(O)$, $OC(NR^c)$, $C(O)O$, $C(O)NR^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ;

R^b é selecionado de hidrogênio, grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel dos quais 0, 1 ou 2 são selecionados de O, N e S e o restante é átomo de carbono, em que os grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano e metóxi;

e R^b é adicionalmente selecionado de um grupo hidrocarbila C_{1-8} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, amino, mono- ou di-alquilamino C_{1-4} , grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos tendo de 3 a 7 membros no anel dos quais 0, 1 ou 2 são selecionados de O, N e S e o restante é átomo de carbono, em que o grupos monocíclicos carbocíclicos ou heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano e metóxi, e em que um ou dois átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-8} pode opcionalmente ser substituído por O, S ou NR^c ; desde que R^a não seja uma ligação quando R^b for hidrogênio; e

R^c é selecionado de hidrogênio e alquila C_{1-4} .

60. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 56, caracterizado pelo fato de que R^{10} é selecionado de um grupo R^{11} que consiste em halogênio, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino,

mono- ou di-hidroxycarbilamino C_{1-5} , um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, halogênio, ciano, nitro, carbóxi, amino e mono- ou di- hidrocarbilamino C_{1-4} , e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_{1-5} pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

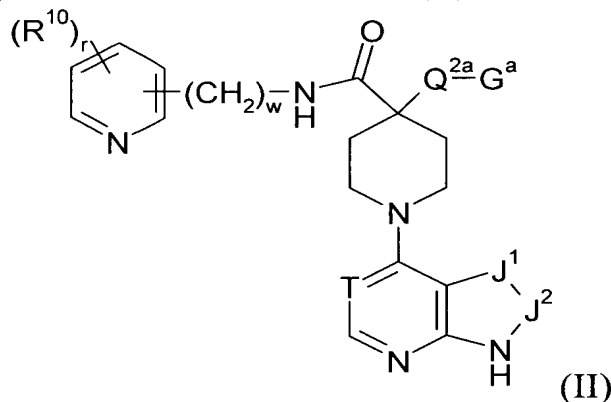
R^c é selecionado de hidrogênio e hidrocarbila C_{1-5} ; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou = NR^c .

61. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 56, caracterizado pelo fato de que R^{10} é selecionado de um grupo R^{24} que consiste em flúor; cloro; metóxi; trifluorometila; trifluorometóxi; difluorometóxi; e metila.

62. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio.

63. Composto ou sais, solvatos, tautômeros ou N-óxidos do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (II):



em que

r é 0, 1 ou 2;

w é 0 ou 1;

T é CH ou N;

J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $(R^q)C=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $(R^q)C=CH$;

R^q é selecionado de hidrogênio, metila, cloro e bromo;

Q^{2a} é uma ligação ou um grupo ligante hidrocarboneto acíclico saturado contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

G^a é $C(O)NR^2R^3$, CN , NR^2R^3 ou OH ;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogênio; alquila C_{1-5} e alcanóila C_{1-5} em que os grupos alquila e alcanóila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, ciano, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi; e

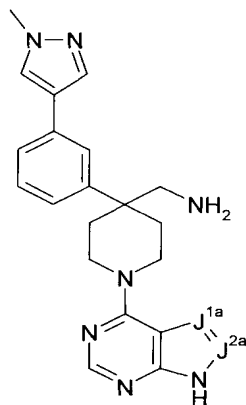
R^{10} é, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

64. Composto de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o grupo $-(CH_2)_w$ é anexado na posição 3 do anel de piridina.

65. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $N=CH$, $HC=N$, $HN-C(O)$, $H_2C-C(O)$, $N=N$ e $HC=CH$.

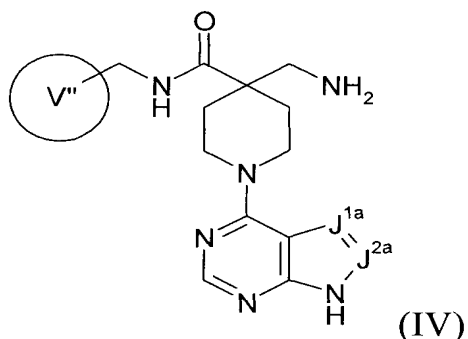
66. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, 14 a 29 e 33 a 64, caracterizado pelo fato de que J^1 - J^2 representa um grupo selecionado de $HC=N$, $HC=CH$, $(Br)C=N$, $(Cl)C=N$, $(Me)C=N$, $(Br)C=CH$, $(Cl)C=CH$ e $(Me)C=CH$.

67. Composto de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (III):



ou sais, solvatos, N-óxidos ou tautômeros do mesmo, em que J^{1a} é selecionado de CH, C-Me, C-Cl e C-Br; e J^{2a} é selecionado de N e CH.

68. Composto de acordo com a reivindicação 65 ou
5 reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (IV):



ou sais, solvatos, N-óxidos ou tautômeros do mesmo, em que J^{1a} é selecionado de N, CH, C-Me, C-Cl e C-Br; J^{2a} é selecionado de N e CH; e o anel V'' é (i) um anel heteroarila opcionalmente substituído selecionado
10 de tienila, isoxazolila, indolila e piridila; ou (ii) um anel heteroarila opcionalmente substituído selecionado de tienila, isoxazolila, indolila, isotiazolila e piridila; em que em cada um de (i) e (ii) os substituintes opcionais para o anel heteroarila são selecionados de metila, cloro, bromo e trifluorometila.

15 69. Composto de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que J^{1a} é selecionado de CH, C-Me, C-Cl e C-Br e J^{2a} é selecionado de N e CH.

70. Composto de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que J^{1a} - J^{2a} é $N=CH$.

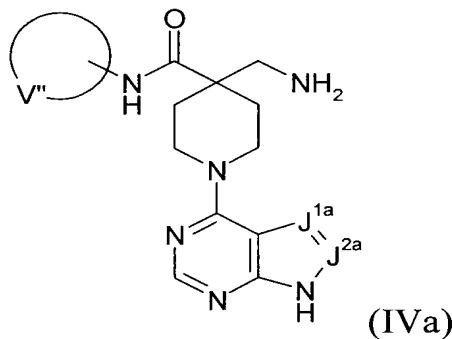
71. Composto de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que J^{1a} - J^{2a} é $CH=CH$.

5 72. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 68 a 71, caracterizado pelo fato de que o anel heteroarila opcionalmente substituído é selecionado de 2-tienila, 5-isoxazolila, 2-indolila e 3-piridila.

73. Composto de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que o anel heteroarila opcionalmente substituído é 2-tienila
10 substituído por cloro, metila ou bromo.

74. Composto de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que o anel heteroarila é (i) 2-indolila não substituído; ou (ii) 2-tiazolila substituído por um grupo metila.

75. Composto de acordo com a reivindicação 65 ou
15 reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (IVa):



ou sais, solvatos, N-óxidos ou tautômeros do mesmo, em que J^{1a} é selecionado de N, CH, C-Me, C-Cl e C-Br; J^{2a} é selecionado de N e CH; e o anel V'' é (i) um anel heteroarila opcionalmente substituído selecionado
20 de tienila, isoxazolila, indolila e piridila; ou (ii) um anel heteroarila opcionalmente substituído selecionado de tienila, isoxazolila, indolila, isotiazolila e piridila; em que em cada um de (i) e (ii) os substituintes opcionais para o anel heteroarila são selecionados de metila, cloro, bromo e trifluorometila.

76. Composto de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que J^{1a} é selecionado de CH, C-Me, C-Cl e C-Br e J^{2a} é selecionado de N e CH.

5 77. Composto de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que J^{1a} - J^{2a} é N=CH.

78. Composto de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que J^{1a} - J^{2a} é CH=CH.

79. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que GP é um grupo GP1 e HET é um grupo
10 heterocíclico não aromático opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} , de acordo com a reivindicação 1.

80. Composto de acordo com a reivindicação 79, caracterizado pelo fato de que HET é um grupo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 membros no anel dos quais até 2 são heteroátomos selecionados de O, N e S.

15 81. Composto de acordo com a reivindicação 80, caracterizado pelo fato de que o grupo heterocíclico HET é selecionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, piperazina, morfolina e tiomorfolina, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{11} , de acordo com a reivindicação 1.

20 82. Composto de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que o grupo heterocíclico HET é piperidina opcionalmente substituído.

83. Composto de acordo com a reivindicação 82, caracterizado pelo fato de que o grupo piperidina opcionalmente substituído é 4,4-
25 dimetilpiperidina.

84. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-aminometil-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

5 (6-cloro-piridin-3-ilmetil)amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

10 C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina;

C-[4-[3-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina;

C-[4-[3-(5-flúor-piridin-3-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metilamina (;

15 metil-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-ilmetil]-amina;

[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-metanol;

20 (2-hidróxi-etil)-amida do ácido 4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

6-{4-aminometil-4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]piperidin-1-il}-7,9-diidro-purin-8-ona;

C-[4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-metilamina;

25 Cloridrato de (6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida do ácido 4-

amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (benzotiazol,2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (5-cloro-piridin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

Cloridrato de (piridin-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

4-(aminometil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((5-clorotiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-((3-bromoisoxazol-5-il)metil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(3-bromo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

N-((1H-indol-2-il)metil)-4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperidina-4-carboxamida;

(1-(5-bromo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(5-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(1-(3-bromo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)piperidin-4-il)metanamina;

N,N-dimetil-1-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metanamina;

5 6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-9H-purina;

3-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)propan-1-amina;

10 2-amino-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

2-(dimetilamino)-N-((4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(9H-purin-6-il)piperidin-4-il)metil)acetamida;

4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida;

15 4-(aminometil)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

20 4-amino-N-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(quinolin-3-ilmetil)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

25 4-amino-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[[3-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metil]-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-(7H-pirrol[2,3-

d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-bromo-isoxazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(1*H*-indol-2-ilmetil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

(4-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(5-flúor-pirimidin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico;

[3-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida do ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

(3-benzooxazol-2-il-fenil)-amida do ácido 4-amino-1-(9H-purin-6-il)-piperidina-4-carboxílico;

4-(aminometil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(5-fluorpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

5 4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

10 4-(aminometil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-N-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

15 4-(aminometil)-N-(piridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

20 4-(aminometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(4-(3-flúor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

(4-(3-flúor-5-(5-fluorpiridin-3-il)fenil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanamina;

25 4-(aminometil)-N-(5-metiltiazol-2-il)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida

[4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-[3-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-(3-piridin-4-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-(3-piridin-3-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

5 il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-(3-pirimidin-5-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-[3-(furan-2-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

10 [4-(3-furan-3-ilfenil)-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

[4-[3-(1,2-oxazol-4-il)fenil]-1-(7H-pirrol[3,2-e]pirimidin-4-

il)piperidin-4-il]metanamina;

4-(aminometil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(7H-pirrol[2,3-

15 d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-(aminometil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(6-

(trifluorometil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxamida; e sais, solvatos, tautômeros e N-óxidos destes.

85. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
20 anteriores, caracterizado pelo fato de que é na forma de um sal, solvato ou N-óxido.

86. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para uso na profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase B.

25 87. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase B.

88. Método para a profilaxia ou tratamento de um estado ou

condição de doença mediado por proteína quinase B, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade deste um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

89. Método para tratar uma doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, em uma quantidade eficaz para inibir atividade de proteína quinase B.

90. Método para inibir proteína quinase B, caracterizado pelo fato de que o método compreende colocar a quinase em contato com um composto que inibe quinase, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

91. Método para modular um processo celular (por exemplo, divisão celular), caracterizado pelo fato de que é inibindo a atividade de uma proteína quinase B usando um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

92. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para uso na profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase A.

93. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase A.

94. Método para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase A, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade deste um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

95. Método para tratar uma doença ou condição que

compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85 em uma quantidade eficaz para inibir
5 atividade de proteína quinase A.

96. Método para inibir proteína quinase A, caracterizado pelo fato de que compreende colocar a quinase em contato com um composto que inibe quinase, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

97. Método para modular um processo celular (por exemplo, divisão celular), caracterizado pelo fato de que inibe a atividade de uma
10 proteína quinase A usando um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

98. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de
15 um medicamento para a profilaxia ou tratamento de um estado ou condição de doença que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida.

99. Método para tratar uma doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular
20 anormalmente interrompida em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85 em uma quantidade eficaz na inibição de crescimento celular anormal.

100. Método para aliviar ou reduzir a incidência de uma
25 doença ou condição que compreende ou que surge de crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao mamífero um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, em uma quantidade eficaz na inibição de crescimento celular anormal.

101. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto inédito como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 102. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para uso em medicamento.

10 103. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de qualquer um dos estados de doença ou condições aqui descritos.

15 104. Método para o tratamento ou profilaxia de qualquer um dos estados de doença ou condições aqui descritos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente (por exemplo, um paciente em necessidade deste) um composto (por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

20 105. Método para aliviar ou reduzir a incidência de um estado ou condição de doença aqui descrito, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente (por exemplo, um paciente em necessidade deste) um composto (por exemplo, em uma quantidade terapeuticamente eficaz), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

25 106. Método para a diagnose e tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase B, caracterizado pelo fato de que compreende (i) selecionar um paciente para determinar se uma doença ou condição da qual o paciente sofre ou pode sofrer é uma que poderia ser suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase B; e (ii) onde indica-se que a doença ou condição da qual o paciente é assim suscetível, desta forma administrar ao paciente um composto como

definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

107. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um estado ou condição de
5 doença em um paciente que foi selecionado e determinou-se que sofre ou está em risco de uma doença ou condição que seria suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase B.

108. Método para a diagnose e tratamento de um estado ou condição de doença mediado por proteína quinase A, caracterizado pelo fato
10 de que compreende (i) selecionar um paciente para determinar se uma doença ou condição da qual o paciente sofre ou pode sofrer é uma que poderia ser suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A; e (ii) onde indica-se que a doença ou condição da qual o paciente é assim suscetível, desta forma administrar ao paciente um composto como
15 definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

109. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um estado ou condição de
20 doença em um paciente que foi selecionado e determinou-se que sofre ou está em risco de uma doença ou condição que seria suscetível ao tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A.

110. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para uso como um modulador (por exemplo, inibidor) de proteína quinase B e/ou proteína
25 quinase A.

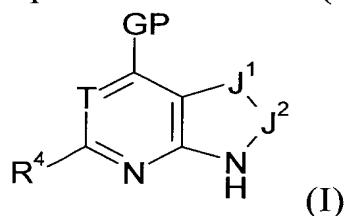
111. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para modular (por exemplo, inibir) proteína quinase B e/ou proteína quinase A.

112. Método para modular proteína quinase B e/ou proteína quinase A, dito método para modular sendo modular (por exemplo, inibir), caracterizado pelo fato de que compreende colocar a proteína quinase B e/ou proteína quinase A (por exemplo, em um ambiente celular - por exemplo, *in vivo*) em contato com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 85.

RESUMO

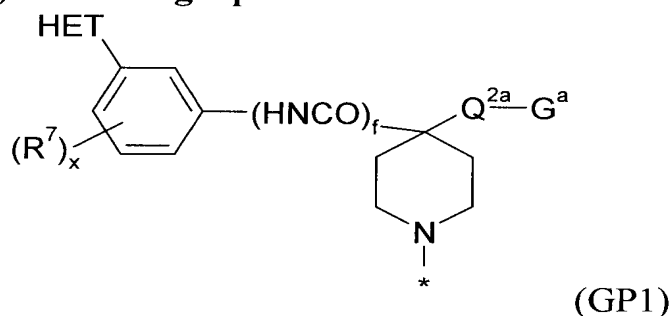
“COMPOSTO, USO DO MESMO, MÉTODOS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UM ESTADO OU CONDIÇÃO DE DOENÇA, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, PARA INIBIR PROTEÍNA QUINASE, PARA MODULAR UM PROCESSO CELULAR, PARA ALIVIAR OU REDUZIR A INCIDÊNCIA DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO, PARA A DIAGNOSE E TRATAMENTO DE UM ESTADO OU CONDIÇÃO DE DOENÇA E PARA MODULAR PROTEÍNA QUINASE B E/OU PROTEÍNA QUINASE A, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A invenção fornece compostos da fórmula (I) tendo PKA e PKB quinase que inibem compostos da fórmula (I):

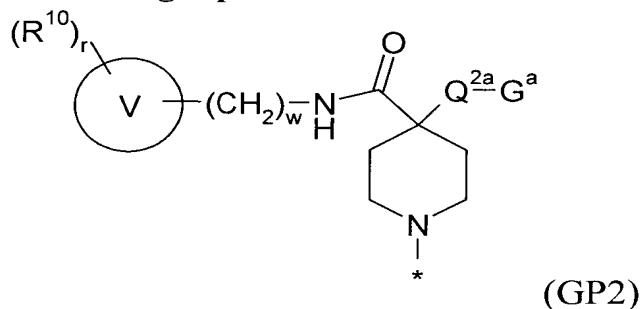


ou sais, solvatos, tautômeros ou N-óxidos do mesmo, em que

(1) GP é um grupo GP1:



(2) GP é um grupo GP2:



em que HET é um grupo heterocíclico monocíclico ou bicíclico contendo até 4 heteroátomos membros do anel; o anel V é um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico de 5 a 10 membros no anel; e J^1 , J^2 , R^4 , R^7 , R^{10} , Q^{2a} , G^a , x, w e f são da forma definida nas reivindicações.