



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

(11) PI 0108395-3 B1

(22) Data do Depósito: 15/02/2001

(45) Data de Concessão: 06/06/2017



* B R P I 0 1 0 8 3 9 5 B 1 *

(54) Título: DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINONA, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E USO

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/519; C07D 207/34; A61P 9/00

(30) Prioridade Unionista: 17/02/2000 KR 2000/7625

(73) Titular(es): SK CHEMICALS CO., LTD.. IN2GEN CO., LTD

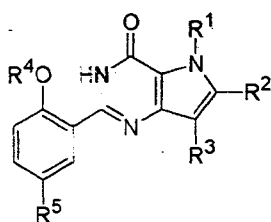
(72) Inventor(es): DAE-KEE KIM; JU YOUNG LEE; DO HYUN RYU; NAM KYU LEE; SUK HO LEE;
NAM-HO KIM; JAE-SUM KIM; JE HO RYU; JIN-YOUNG CHOI; GUANG-JIN IM; WON-SON CHOI; TAE
KON KIM; HOON CHA

DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINONA, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E USO

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A invenção refere-se a uma série de derivados de pirrolopirimidinona da fórmula (1), processos para sua preparação, intermediários em sua preparação, seu uso como agentes terapêuticos e composições farmacêuticas contendo os mesmos,



(1)

onde R^1 é H; alquila C_1-C_3 opcionalmente substituído por um ou mais átomos fluoro; ou cicloalquila C_3-C_6 ;

R^2 é H; um átomo de halogênio; alquila C_1-C_3 opcionalmente substituído por OH, alcóxi C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_6 , ou com um ou mais átomos fluoro; cicloalquila C_3-C_6 ; alquenila C_2-C_6 ; ou alquinila C_2-C_6 ;

R^3 é H; alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída por OH, alcóxi C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_6 , ou com um ou mais átomos fluoro; cicloalquila C_3-C_6 ; alquenila C_2-C_6 ; ou alquinila C_2-C_6 ;

R^4 é alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída por cicloalquila C_3-C_6 ou por um ou mais átomos fluoro; alquenila C_2-C_6 ; alquinila C_2-C_6 ; ou cicloalquila C_3-C_6 ;

R^5 é $SO_2NR^6R^7$; $NHSO_2NR^6R^7$; $NHCOCONR^6R^7$; $NHSO_2R^8$; $NHCOR^8$; ou fenila ou heterociclila qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais átomos fluoro ou alquila C_1-C_3 ;

R^6 e R^7 são individualmente independentemente H ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída por OH, CO_2H , alcóxi C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_6 , ou por um ou mais átomos fluoro; ou juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados formam um anel monocíclico como imidazol, aziridenc (aziridina), azeridina (azetidina), pirrolidina, piperidina,

morfolina, piperazina e homopiperazina, ou um anel bicíclico como 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano e 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, onde o referido grupo é opcionalmente substituído por R^9 ;

5 R^8 é alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída por um ou mais átomos fluoro; ou cicloalquila C_3-C_6 ;

R^9 é alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída por um ou mais átomos de haleto, OH, alcóxi C_1-C_3 que é opcionalmente substituído por um ou mais átomos fluoro, CO_2R^{10} , $NR^{11}R^{12}$,
10 $C=NR^{13}(NR^{14}R^{15})$ ou por um grupo tetrazol que é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_3 ; ou um ou mais grupo heteroarila contendo nitrogênio que é opcionalmente substituído por um ou mais átomos fluoro;

R^{10} é H; ou alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída por
15 OH, $NR^{11}R^{12}$, um ou mais átomos fluoro, ou com um anel heterocíclico contendo nitrogênio como pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, e imidazol onde átomo de nitrogênio é diretamente ligado a alquila C_1-C_4 ;

R^{11} e R^{12} são individualmente independentemente H ou
20 alquila C_1-C_4 ;

R^{13} é H; alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído por um ou mais átomos fluoro, ou cicloalquila C_3-C_6 ;

R^{14} e R^{15} são individualmente independentemente H ou alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído por um ou mais átomos
25 fluoro; cicloalquila C_3-C_6 ; ou juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados formam um grupo de pirrolidinila, piperidino, morfolino, piperazinila ou homopiperazinila onde o referido grupo é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_3 .

30 Descrição do Estado da Técnica

Os pedidos de patente EP-A-0463756 e EP-A-0526004 revelam certos pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-onas como inibidores cGMP PDE, úteis no tratamento de distúrbios cardiovasculares como angina, hipertensão e insuficiência
35 cardíaca. O pedido internacional WO 94/28902 revela seu uso para o tratamento de impotência.

Os presentes inventores revelaram recentemente uma série de derivados de pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona como inibidores PDE V (Pedido KR 98-60436 e KR 99-7580). Aqui uma nova série de derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-ona são preparados como inibidores PDE V. Contudo, nenhum dos compostos da presente invenção é especificamente revelado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os compostos (1) da presente invenção são inibidores potentes e seletivos de fosfodiesterase específicos de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica (PDE específico de cGMP; PDE 7) tendo utilidade em uma variedade de áreas terapêuticas onde se considera que tal inibição seja vantajosa, incluindo o tratamento de impotência (disfunção erétil masculina), disfunção sexual do sexo feminino e vários distúrbios cardiovasculares como angina, hipertensão, insuficiência cardíaca e aterosclerose.

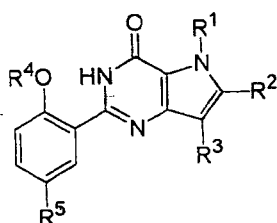
Como consequência da inibição PDE V seletiva exibida por compostos da presente invenção, os níveis de cGMP são revelados, o que por sua vez pode originar atividades vasodilatadora, anti-vasoespástico, antiplaquetas, anti-neutrófilos, natriurética e diurética vantajosas bem como potenciação dos efeitos de fator de relaxamento derivado de endotélio (EDRF), nitrovasodilatadores, fator natriurético atrial (ANF), peptídeo natriurético do cérebro (BNP), peptídeo natriurético do tipo C (CNP) e agentes de relaxamento dependentes de endotélio como bradicinina, acetilcolina e 5-HT₁.

Os compostos da presente invenção têm portanto utilidade no tratamento de diversos distúrbios, incluindo impotência, disfunção sexual do sexo feminino, angina estável, instável e variante (Prinzmetal), hipertensão, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, aterosclerose, condições de desobstrução de vaso sanguíneo reduzida (por exemplo, angioplastia coronária transluminal pós-percutâneo), doença vascular periférica, distúrbios vasculares como doença de Raynaud, doenças inflamatórias,

derrame, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por distúrbios de motilidade de intestino (por exemplo síndrome irritável de intestino).

5 Descrição Detalhada da Invenção

Desse modo, de acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção provê compostos da fórmula (1) e seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo hidratos),



(I)

em que R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são anteriormente definidos.

Na definição acima, a menos que de outro modo indicado, grupos de alquila tendo três ou mais átomos de carbono podem ser de cadeia reta ou ramificada. Além disso, grupos de alquenila ou alquinila tendo quatro ou mais átomos de carbono, ou grupos de alcóxi tendo três átomos de carbono, podem ser cadeia reta ou ramificada.

Os compostos da fórmula (1) podem conter um ou mais centros assimétricos e podem desse modo existir como enantiômeros ou diastereômeros. Deve-se compreender que a invenção inclui ambas as misturas e isômeros individuais separados de compostos da fórmula (1). Além disso, certos compostos da fórmula (1) que contêm grupos de alquenila podem existir como cis- ou trans-isômeros. Em cada caso, a invenção inclui as duas misturas e isômeros individuais separados.

Os compostos da fórmula (1) também podem existir em formas tautoméricas e a invenção inclui as duas misturas e seus tautômeros individuais separados.

São também incluídos na invenção derivados radiorrotulados de compostos da fórmula (1) que são adequados

para estudos biológicos.

Os compostos da fórmula (1) onde um ou mais átomos de nitrogênio básico estão presentes podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos, como ácidos
 5 clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, metanossulfônico, acético, cítrico, fumárico, láctico, maléico, succínico e tartárico.

Os compostos da fórmula (1) podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com íons de metal, como metais
 10 alcalinos, por exemplo, sódio e potássio, ou com um íon de amônio.

Um grupo preferido dos compostos da fórmula (1) é o que

R^1 é H; metila ou etila;

R^2 é H; metila ou um átomo de halogênio;

15 R^3 é alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído por um ou mais átomos fluoro;

R^4 é etila; n-propila ou alila;

R^5 é $SO_2NR^6R^7$; ou $NHSO_2R^8$;

20 R^6 e R^7 tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados formam um grupo de piperidino, piperazinila ou homopiperazinila onde o referido grupo é substituído por R^9 ;

R^6 é metila;

25 R^9 é alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído por um ou mais átomos de haleto, OH, CO_2R^{10} , ou com um grupo tetrazol que é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_3 ; R^{10} é H.

Um grupo particularmente preferido dos compostos da fórmula (1) é o que

R^1 é metila; ou etila;

30 R^2 é H;

R^3 é etila; n-propila; 3-fluoropropila; ou ciclopropilmetila;

R^4 é etila; ou n-propila;

R^5 é $SO_2NR^6R^7$; ou $NHSO_2R^8$;

35 R^6 e R^7 tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados formam um grupo de piperidino ou piperazinila

onde o referido grupo é substituído por R²;

R⁸ é metila;

R⁹ é alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído por um ou mais átomos de cloro ou flúor, OH, CO₂R¹¹ ou com um grupo

5 tetrazol;

R¹⁰ é H.

Compostos individuais especialmente preferidos da invenção incluem:

10 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)2-n-propoxifenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

15 2-(2-etoxi-5-(4-n-propilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

20 2-(2-etoxi-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

25 2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

30 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-7-etil-5-metila-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-7-(3-fluoropropil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

35 7-ciclopropilmetil-2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)pipe-

razin-1-ilssulfonil) fenil) - 5-metila-3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfo-
 nil) fenil)-5-etil-7-etil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 5 d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfo-
 nil) fenil)-5-etila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil) fenil)-
 10 5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-
 ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfo-
 nil) fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

15 2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfo-
 nil) fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil) fenil)-5-
 etil-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]piri-
 20 midin-4-ona;

2-(5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-
 5-etil-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil) fenil)-
 25 5-etila-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfo-
 nil) fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

30 2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-
 propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfo-
 nil) fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-
 35 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-

propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-
 propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)- 3,5-diidro-4H-

5 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-ilssulfonil)-2-n-
 propoxifenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-
 10 propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-
 ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

15 2-(5-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-
 propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(2-etoxi-4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-
 ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 20 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-
 propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(hidroxicarbonilmetil)piperidin-1-
 25 ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-(hidroxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)-
 2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

30 2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxicarboniletil)piperidin-1-
 ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(5-(4-(2-hidroxicarboniletil)piperidin-1-ilssulfonil)-
 2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 35 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperazin-1-

ilssulfonil) fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

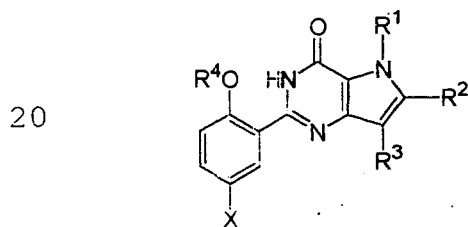
5 5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

2-(2-etoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

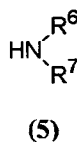
10 5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona;

e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis (por exemplo hidratos).

15 Em outro aspecto, a presente invenção provê processos para a preparação de compostos da fórmula (1) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos da fórmula (1) podem ser preparados de compostos da fórmula (2), (3) ou (4):



(2): X = SO₂Y
(3): X = NH₂
(4): X = CN



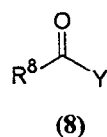
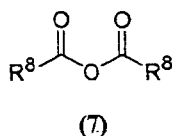
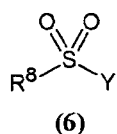
25 onde R¹, R², R³ e R⁴ são como anteriormente definido, e X representa haleto de sulfonila, grupo ciano ou amino, e Y representa um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de cloro. A reação de acoplamento dos compostos da fórmula (2) com um composto da fórmula (5) (onde R⁶ e R⁷ são como

30 anteriormente definido) é genericamente realizada a 0°C até a temperatura ambiente por 1-24 horas em um solvente adequado como alcanol C₁-C₃, diclorometano, DMF, ou água utilizando uma quantidade em excesso de (5) ou na presença de uma amina terciária orgânica, preferivelmente trietilamina para limpar

35 o subproduto ácido. Para compostos da fórmula (1) onde R⁵ é alquila C₁-C₆ substituída por C=NR¹³(NR¹⁴R₅), um grupo de ciano

no composto precursor pode ser transformado na funcionalidade de amidina. A reação pode ser afetada por tratamento de um composto de ciano com gás HCl saturado em um álcool anidro, como metanol e etanol, a -20° até 0°C , e a reação subsequente do intermediário de imidato de alquila resultante com uma amina apropriada a 0°C até a temperatura ambiente.

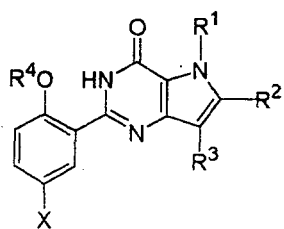
A reação dos compostos de amina da fórmula (3) com um composto da fórmula (6), (7) ou (8)



(onde R^8 é como anteriormente definido, e Y representa um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de cloro) é convenientemente realizada a 0°C até a temperatura ambiente por 1-24 horas em um solvente anidro inerte como diclorometano ou THF utilizando uma quantidade em excesso de (6), (7) ou (8), na presença de uma amina terciária orgânica, preferivelmente trietilamina para limpar o subproduto ácido. O haleto de sulfonila da fórmula (6), o anidrido de ácido carboxílico da fórmula (7) e o haleto de acila da fórmula (8) são comercializados ou facilmente obtíveis por procedimentos sintéticos convencionais.

Os compostos de ciano da fórmula (4) podem ser efetivamente convertidos nos derivados de tetrazol correspondentes por reação com NaN_3 na presença de $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$ como um ácido Lewis em temperatura de refluxo em um solvente de hidrocarboneto anidro como tolueno.

Os compostos da fórmula (2), (3) e (4) podem ser preparados dos compostos da fórmula (9), (10) e (11), respectivamente:



(9): $\text{X} = \text{H}$
 (10): $\text{X} = \text{NO}_2$
 (11): $\text{X} = \text{Br}$

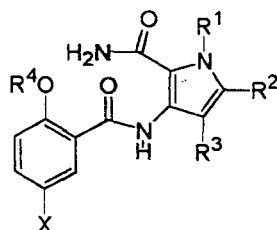
(onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como anteriormente definido, e X representa grupo de hidrogênio, nitro ou brometo) adotando os procedimentos precedentes.

Os compostos da fórmula (2) podem ser preparados dos compostos da fórmula (9) utilizando métodos conhecidos para a introdução de um grupo de haleto de sulfonila em um anel aromático, por exemplo, quando haleto representa um átomo de cloro, pela ação de ácido clorossulfônico a 0°C até a temperatura ambiente por 3-24 horas sem nenhum solvente.

As aminas da fórmula (3) podem ser facilmente obtidas por redução dos compostos nitro correspondentes da fórmula (10) utilizando métodos bem conhecidos como hidrogenação catalítica em um solvente alcoólico, ou redução de cloreto de estanho (II) e assim por diante.

Os compostos de ciano da fórmula (4) podem ser facilmente preparados de compostos de brometo da fórmula (11) por deslocamento do brometo com CuCN a 150-200°C em um solvente de ebulição elevada como 1-metil-2-pirrolidinona.

Os compostos da fórmula (9), (10) e (11) podem ser preparados dos compostos da fórmula (12), (13) e (14), respectivamente;



(12): X = H
(13): X = NO₂
(14): X = Br

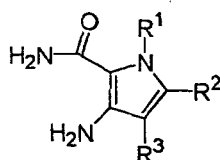
(onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como anteriormente definido, e X representa hidrogênio, grupo de brometo ou nitro) pela aplicação de métodos de ciclização conhecidos por formação de anel de pirimidinona.

Uma reação de ciclização é genericamente realizada por aquecimento em uma temperatura elevada, por exemplo 50-150°C, na presença de um ácido ou uma base em um solvente adequado como um álcool C₁-C₄ aquoso, água, um hidrocarboneto halogenado, ou acetonitrila. Desse modo, por exemplo, a

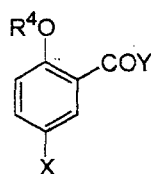
ciclicização pode ser afetada pelo tratamento de um composto das fórmulas (12)-(14) com uma base inorgânica ou orgânica como hidróxido de sódio, carbonato de potássio ou terc-butóxido de potássio, em um meio aquoso alcoólico, preferivelmente terc-butóxido de potássio em terc-butanol a 60°C até temperatura de refluxo.

Para compostos da fórmula (9) (onde R^1 , R^3 e R^4 são como anteriormente definido, e R^2 é haleto), a introdução de um átomo de haleto em composto da fórmula (12) é realizada antes da ciclicização subsequente. Halogenações podem ser afetadas aplicando-se condições apropriadas para cada haleto, por exemplo, N-clorossuccinimida (NCS) em um solvente halogenado como CH_2Cl_2 a -10°C até a temperatura ambiente para cloração, bromo em ácido acético na presença de acetato de sódio em temperatura ambiente para bromação, e iodo juntamente com óxido mercúrico (HgO) em um solvente de hidrocarboneto como benzeno a 0°C até a temperatura ambiente para iodação.

Os compostos das fórmulas (12)-(14) podem ser preparados dos compostos da fórmula (15) e (16), (17) ou (18), respectivamente:



(15)



(16): $X = H$
 (17): $X = NO_2$
 (18): $X = Br$

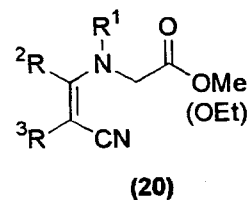
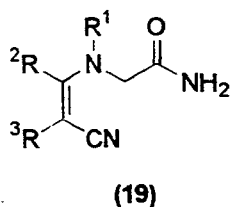
$Y = OH$ ou haleto

onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como anteriormente definido, X representa hidrogênio, grupo de nitro ou brometo e Y representa um grupo de hidroxila ou um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de cloro.

A reação é genericamente realizada primeiramente convertendo um ácido carboxílico das fórmulas (16)-(18) ($Y = OH$) no cloreto de acila correspondente utilizando quantidades em excesso de reagentes bem conhecidos na literatura,

preferivelmente cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, na presença de um solvente inerte como diclorometano ou benzeno, em temperatura ambiente até a temperatura de refluxo. A reação de acoplamento com um composto da fórmula (15) é genericamente efetuada utilizando um excesso do cloreto de acila resultante (16)-(18) ($Y = Cl$) na presença de um excesso de uma amina terciária orgânica como trietilamina para atuar como limpador para o subproduto de ácido (HY), opcionalmente na presença de um catalisador como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), em um solvente anidro inerte como diclorometano a 0°C até a temperatura ambiente por 2-6 horas. Os materiais de partida das fórmulas (16)-(18) ($Y = OH$) são comercializados ou facilmente obteníveis do composto da fórmula (16) pelos métodos conhecidos na literatura. Por exemplo, os compostos de nitro da fórmula (17) podem ser eficientemente preparados dos compostos da fórmula (16) utilizando métodos conhecidos para a nitração de um anel aromático, e a reação é genericamente realizada utilizando nitrato de sódio ou ácido nítrico em exalação sob um meio fortemente ácido como ácido sulfúrico ou ácido trifluoroacético concentrado, preferivelmente ácido trifluoroacético, a -10°C até a temperatura ambiente por 1-24 horas.

Os compostos da fórmula (15) podem ser preparados dos compostos da fórmula (20) em duas etapas:



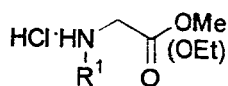
(onde R^1 , R^2 e R^3 são como anteriormente definido) convertendo compostos da fórmula (20) nos compostos de amida correspondentes da fórmula (19) e a ciclização subsequente dos compostos da fórmula (19) para formação de anel de pirrol. A formação de amida pode ser efetuada pelo uso de amônia quer em um solvente alcoólico ou água, preferivelmente

água, em temperatura ambiente a 100°C, na presença ou ausência de cianeto de sódio como catalisador.

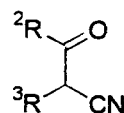
Uma reação de ciclização é realizada de forma eficaz pelo aquecimento em uma temperatura elevada, por exemplo 50-
 5 150°C, na presença de uma base em um solvente adequado como acetonitrila ou alanol C₁-C₄ aquoso ou acetonitrila. Desse modo, por exemplo, a ciclização pode ser efetuada pelo tratamento de um composto da fórmula (20) com uma base de alcóxido como etóxido de sódio ou terc-butóxido de potássio,
 10 em um meio alcoólico, preferivelmente etóxido de sódio em etanol a 60°C.

Os compostos da fórmula (20) podem ser preparados dos compostos da fórmula (21) e (22):

15



(21)

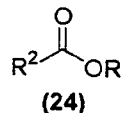
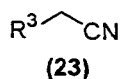


(22)

onde R¹, R² e R³ são como anteriormente definidos.

Uma reação de condensação entre os compostos da fórmula
 20 (21) e (22) é genericamente realizada em uma mistura de um álcool e água, preferivelmente metanol individualmente, na presença de uma base fraca como acetato de sódio, em temperatura ambiente por 1-3 dias. Os compostos da fórmula (21) são comercializados ou facilmente obteníveis de glicina
 25 utilizando métodos sintéticos bem documentados.

Os compostos da fórmula (22) podem ser preparados dos compostos da fórmula (23) e (24):



30

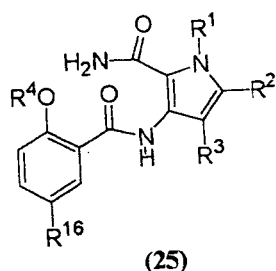
onde R² e R³ são como anteriormente definido, e R é alquila C₁-C₃.

A reação de acilação dos compostos da fórmula (23) é eficientemente realizada retendo a espécie aniônica dos
 35 compostos da fórmula (23) com compostos da fórmula (24) em -78°C até a temperatura ambiente. A geração do intermediário

aniônico dos compostos da fórmula (23) pode ser efetuada pela
 ação de uma base de amida forte como amida de sódio,
 hexametildisilazida de metal alcalino (Li, Na ou KHMDS) ou
 diisopropilamida de lítio (LDA), preferivelmente LDA, em um
 5 solvente etéreo anidro como tetraidrofurano, em baixa
 temperatura, variando de -78°C a 0°C .

Os compostos da fórmula (1) também podem ser preparados
 ciclizando compostos da fórmula (25):

10



15

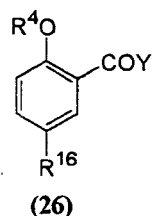
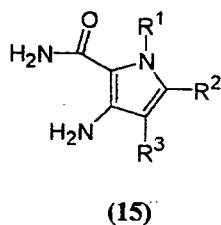
onde R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como anteriormente definido, e
 R^{16} é um grupo R^5 como anteriormente definido ou um precursor
 para um grupo R^5 .

20

Uma reação de ciclização é genericamente realizada por
 aquecimento em uma temperatura elevada, por exemplo $50-150^{\circ}\text{C}$,
 na presença de um ácido ou uma base em um solvente adequado
 como um álcool C_1-C_4 aquoso, água, um hidrocarboneto
 halogenado ou acetonitrila. Desse modo, por exemplo, a
 ciclização pode ser efetuada pelo tratamento de um composto
 da fórmula (25) com uma base inorgânica ou orgânica como
 25 hidróxido de sódio, carbonato de potássio ou terc-butoxido de
 potássio, em um meio alcoólico aquoso. Os exemplos de R^{16}
 sendo um precursor para um grupo R^5 são quando R^5 contém um
 ácido carboxílico uma vez que um grupo éster da fórmula (25)
 pode ser convertido no ácido carboxílico correspondente sob a
 30 condição de ciclização básica.

Os compostos da fórmula (25) podem ser preparados dos
 compostos da fórmula (15) e (26):

35



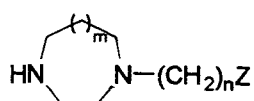
Y = OH ou haleto

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^{16} são como anteriormente definidos, e Y representa um grupo de hidroxila ou um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de cloro.

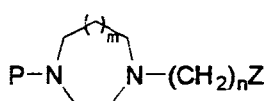
A reação é genericamente realizada primeiramente convertendo um ácido carboxílico da fórmula (26) ($Y = OH$) no cloreto de acila correspondente utilizando quantidades em excesso de reagentes bem conhecidos na literatura, preferivelmente cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, na presença ou ausência de um solvente inerte como diclorometano ou benzeno, em temperatura ambiente até a temperatura de refluxo. A reação de acoplamento com um composto da fórmula (15) é genericamente efetuada utilizando um excesso do cloreto de acila resultante (26) ($Y = Cl$) na presença de um excesso de uma amina terciária orgânica como trietilamina para agir como limpador para o subproduto ácido (HY), opcionalmente na presença de um catalisador como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), em um solvente anidro inerte como diclorometano a 0°C até a temperatura ambiente por 2-6 horas. Os materiais de partida da fórmula (26) ($Y = OH$) são facilmente obteníveis do composto da fórmula (16) ($X = H$, $Y = OH$) pelos métodos conhecidos na literatura.

As aminas da fórmula (5), quando não comercialmente disponíveis, podem ser preparadas por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com precedentes da literatura, dos materiais de partida facilmente acessíveis utilizando reagentes padrão e condições de reação.

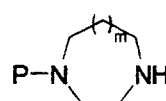
Certos compostos da fórmula (5), (5a), onde R^6 e R^7 tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados formam um grupo de piperazinila ou homopiperazinila substituído por R^9 (R^9 é como anteriormente definido), podem ser sintetizados facilmente dos compostos da fórmula (27):



(5a)

 $n = 0-4$
 $m = 0-1$


(27)

 $Z = CF_3, \text{ haleto ou OH}$


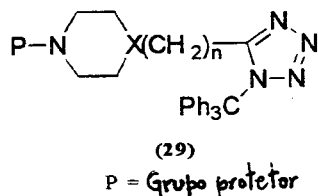
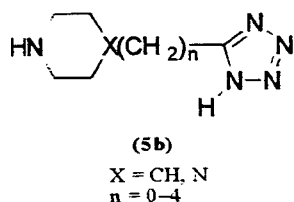
(28)

 $P = \text{Grupo protetor}$

onde Z é um grupo CF_3 , hidroxila, ou um halogênio, preferivelmente átomo fluoro e P representa um grupo de proteção apropriado, por exemplo, benzila, benziloxicarbonila (Cbz) ou terc-butoxicarbonila (Boc).

5 A remoção do grupo de benzila ou benziloxicarbonila (Cbz) dos compostos da fórmula (27) pode ser realizada sob uma condição de hidrogenação utilizando uma quantidade catalítica de paládio em carbono em um solvente alcoólico como metanol ou etanol, em temperatura ambiente para fornecer
10 o composto correspondente da fórmula (5a). Clivagem do grupo de terc-butoxicarbonila (Boc) nos compostos da fórmula (27) pode ser efetuada sob as condições ácidas utilizando HCl aquoso ou ácido trifluoroacético em um solvente aprótico como tetraidrofurano ou diclorometano em temperatura ambiente para
15 fornecer o sal correspondente da fórmula (5a). Materiais de partida da fórmula (27) podem ser preparados de 1-benzilpiperazina ou 1-terc-butoxicarbonilomepiperazina da fórmula (28) por N-alquilação direta com um haleto de alquila apropriado contendo um grupo de CF_3 , hidroxila ou halogênio.

20 Outros compostos da fórmula (5), (5b), onde R^6 e R^7 tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados formam um grupo de piperazinil ou piperidino substituído por R^9 (R^9 é como anteriormente definido e é substituído por um grupo 1H-(tetrazol-5-ila), podem ser
25 sintetizados facilmente dos compostos da fórmula (29):

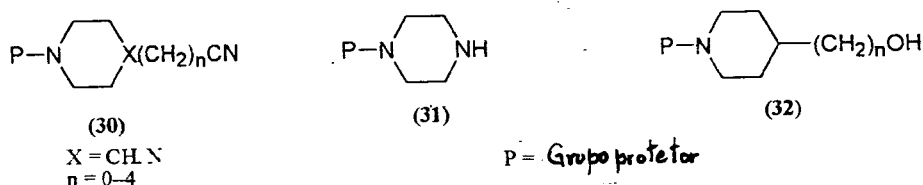


30 onde X é um grupo metina ou átomo de nitrogênio e P representa um grupo de proteção apropriado, por exemplo, preferivelmente terc-butoxicarbonil (Boc).

A remoção dos grupos de terc-butoxicarbonil (Boc) e
35 trifenilmetil (Tritila) nos compostos da fórmula (29) pode ser efetuada simultaneamente sob as condições ácidas

utilizando HCl ou ácido trifluoroacético em um solvente aprótico como tetraidrofurano em temperatura ambiente, na presença de 1H-tetrazol em excesso como um limpador de carbonatação, para fornecer o sal correspondente da fórmula (5b).

Os compostos da fórmula (29) podem ser preparados dos compostos da fórmula (30):



onde X e P são como anteriormente definido.

A conversão do grupo de ciano da fórmula (30) é genericamente efetuada utilizando cloreto de tributilestano e azida de sódio em um solvente de hidrocarboneto, preferivelmente tolueno, em temperatura de refluxo para fornecer compostos de tetrazol correspondentes da fórmula (29). Os compostos da fórmula (30) são facilmente preparados de 1-terc-butoxicarbonilpiperazina da fórmula (31) por N-alquilação direta com um haleto de alquila apropriado contendo um grupo de ciano, ou por conversão da funcionalidade de hidroxila da fórmula (32) em um grupo ciano, utilizando procedimentos bem documentados. Os materiais de partida da fórmula (31) e (32) são comercialmente disponíveis ou facilmente acessíveis por procedimentos sintéticos convencionais de acordo com precedentes da literatura.

Os compostos resultantes da presente invenção representados pela fórmula (1)-(5), (9)-(15) e (19)-(22), podem ser separados e purificados por métodos convencionais apropriados como cromatografia de coluna e recristalização.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via adequada, por exemplo administração oral, bucal, sublingual, retal, vaginal, nasal, tópica ou parenteral (incluindo intravenosa, intramuscular, subcutânea e intracoronária).

Para administração no ser humano no tratamento curativo ou profilático dos distúrbios identificados acima, dosagens oral, bucal ou sublingual de um composto da fórmula (1) estarão genericamente na faixa de 0,1 - 400 mg diariamente para um paciente adulto médio (70 kg). Desse modo para um paciente adulto típico, cápsulas ou tabletes individuais contêm de 0,05 - 200 mg de composto ativo, em um portador ou veículo farmacêuticamente aceitável adequado, para administração em dose única ou múltiplas doses, uma vez ou várias vezes por dia. As dosagens para administração parenteral estarão tipicamente na faixa de 0,01 - 100 mg por dose única como exigido. Na prática o médico determinará o regime de dosagem efetiva que será mais adequado para um paciente individual e variará com a idade, peso e resposta do paciente em questão. As dosagens acima são exemplares do caso médio porém podem haver casos individuais nos quais faixas de dosagem mais elevada ou mais baixa podem ser consideradas, e estas estão compreendidas no âmbito da presente invenção.

Para uso humano, um composto da fórmula (1) pode ser administrado individualmente, porém será genericamente administrado em mistura com um veículo farmacêutico selecionado com relação à via de administração pretendida e prática farmacêutica padrão. Por exemplo, o composto pode ser administrado por via oral, bucal ou sublingual, na forma de tabletes contendo excipientes como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos individualmente ou em mistura com excipientes, ou na forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou de coloração. Tais preparados líquidos podem ser preparados com aditivos farmacêuticamente aceitáveis como agente de suspensão (por exemplo metilcelulose, um glicerídeo semi-sintético como witepsol ou misturas de glicerídeos como uma mistura de óleo de semente de abricó e ésteres PEG-6 ou misturas de PEG-8 e glicerídeos cáprico/caprílico). Um composto também pode ser injetado por via parenteral, por exemplo por via intravenosa,

intramuscular, subcutânea ou intracoronária. Para administração parenteral, o composto é mais adequado na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias por exemplo sais ou monossacarídeos como manitol ou glicose, para tornar a solução isotônica com sangue.

Desse modo, a invenção provê em um aspecto adicional uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (1), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, juntamente com um diluente farmacêuticamente aceitável ou veículo para o mesmo.

A invenção também provê um composto da fórmula (1), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer entidade, para uso no tratamento de impotência, disfunção sexual feminina, angina estável, instável e variante (Prinzmetal), hipertensão, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, aterosclerose, condições de desobstrução de vaso sanguíneo reduzido (por exemplo angioplastia coronária transluminal pós-percutânea), doença vascular periférica, distúrbios vasculares como doença de Raynaud, doenças inflamatórias, derrame, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por distúrbios de motilidade de intestino (por exemplo síndrome de intestino irritável).

A invenção provê ainda o uso de um composto da fórmula (1) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer entidade, para a manufatura de um medicamento para o tratamento de impotência, disfunção sexual feminina, angina estável, instável e variante (Prinzmetal), hipertensão, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, aterosclerose, condições de desobstrução de vaso sanguíneo reduzido (por exemplo angioplastia coronária transluminal pós-percutânea), doença vascular periférica, distúrbios vasculares como doença de Raynaud, doenças inflamatórias, derrame, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite

alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por distúrbios de motilidade de intestino (por exemplo síndrome de intestino irritável).

Em um aspecto adicional, a invenção provê um método de tratar ou evitar impotência, disfunção sexual feminina, angina estável, instável e variante (Prinzmetal), hipertensão, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, aterosclerose, condições de obstrução de vaso sanguíneo reduzido (por exemplo angioplastia coronária transluminal pós-percutânea), doença vascular periférica, distúrbios vasculares como doença de Raynaud, doenças inflamatórias, derrame, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por distúrbios de motilidade de intestino (por exemplo síndrome de intestino irritável), em um mamífero (incluindo um ser humano), que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (1), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer entidade.

A invenção também inclui quaisquer intermediários novos das fórmulas (2)-(4), (9)-(15) e (25) aqui revelados.

EXEMPLOS

A presente invenção é adicionalmente ilustrada nos seguintes Exemplos Preparativos e Exemplos, que não devem ser tomados como limitando o âmbito da invenção.

Exemplo Preparativo 1

Preparação de 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fluor-n-butil)piperazina (um composto da fórmula (27) onde $n = 4$, $m = 0$, $Z = F$)

Uma mistura de 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (200 mg, 1,07 mmol), 1-bromo-4-fluoropropano (170 mg, 1,13 mmol) e bicarbonato de sódio (680 mg, 8,06 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) anidro (6 ml) foi agitada durante a noite a 40-50°C e foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de

Celite, e o filtrado foi evaporado até securo a vácuo para fornecer um óleo amarelado. O produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (1% MeOH em CHCl₃) para fornecer o composto título (182 mg, 66%) como um óleo amarelo pálido.

5 IR (puro) 1700 (C=O), 1176 (C-F) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1,58-1,78 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,35-2,42 (m, 6 H, 3NCH₂), 3,43 (dd, J = 5,4 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 BocNCH₂), 4,46 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F); MS (FAB) m/z 261 (MH⁺).

10 Exemplo Preparativo 2

Preparação de ácido trifluoroacético de 1-(4-fluor-n-butyl)piperazina (um composto da fórmula (5a) onde n = 4, m = 0, Z = F)

Uma mistura de 1-terc-butoxicarbonil-4-(4-fluor-n-butyl)piperazina (3,50 g, 10,74 mmol) em ácido trifluoroacético (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi evaporada até securo a vácuo e o resíduo resultante foi triturado do Et₂O para fornecer o composto título (2,61 g, 87%) como um sólido
20 branco.

pf 108,5 - 109,5°C;

IR (puro) 1665 (C=O), 1118 (C-F) cm⁻¹; —

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,58-1,78 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂F), 3,11 (t, J = 6,9 Hz, NCH₂CH₂), 3,30-3,50 (m, 8 H, 2 NCH₂ e 2 BocNCH₂), 4,46 (dt, J = 47,7 Hz, 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂F); MS (FAB) m/z 161 (MH⁺).

Exemplo preparativo 3

Preparação de 1-terc-butoxicarbonil-4-(2-fluoroetil)homopiperazina (um composto da fórmula (27) onde n = 2, m = 1, Z = F)

Uma mistura de 1-terc-butoxicarbonilhomopiperazina (800 mg, 3,99 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (0,46 ml, 11,989 mmol) e carbonato de potássio (1,10 g, 7,98 mmol) em tetraidrofurano anidro (20 ml) foi agitada durante a noite a
35 70°C e foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão Celite, e o

filtrado foi evaporado até secar a vácuo para fornecer um óleo amarelado. O produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (MeOH a 3% em CHCl_3) para fornecer o composto título (653 mg, 67%) como um óleo amarelo pálido.

5 IR (puro) 1666 ($\text{C}=\text{O}$), 1163 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,46 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,78-1,90 (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,68-2,78 (m, 4 H, 2 NCH_2), 2,84 (dt, $J = 26,7$ Hz, 5,1 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,68-2,78 (m, 4 H, 2 NCH_2), 2,84 (dt, $J = 26,7$ Hz, 5,1 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,40-10 3,54 (m, 4 H, 2 BocNCH_2), 4,53 (dt, $J = 47,7$ Hz, 5,1 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$); MS (FAB) m/z 247 (MH^+).

Exemplo Preparativo 4

Preparação de diidrocloreto de 1-(2-fluoroetil)homopiperazina (um composto da fórmula (5a) onde $n = 2$, $m = 1$, $Z = \text{F}$).

Uma mistura de 1-terc-butoxicarbonil-4-(2-fluoroetil)homopiperazina (550 mg, 2,23 mmol) em ácido clorídrico aquoso a 10% (2 ml) e tetraidrofurano (4 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, e a mistura de 20 reação foi evaporada até secar a vácuo. O resíduo resultante foi triturado de $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ para fornecer o composto título (475 mg, 97%) como um sólido branco.

pf 185 - 186°C;

IR (puro) 1069 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ;

25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,06-2,14 (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,16-3,76 (m, 10 H, 5 NCH_2), 4,54 (dt, $J = 47,1$ Hz, 5,7 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 9,57 (br s, 1 H, NH^+), 9,91 (br s, 1 H, NH^+), 11,70 (br s, 1 H, NH^+); MS (FAB) m/z 147 (MH^+).

Exemplo preparativo 5

30 Preparação de 1-terc-butoxicarbonil-4-(3-fluor-n-propil)homopiperazina (um composto da fórmula (27) onde $n = 3$, $m = 1$, $Z = \text{F}$)

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 3 utilizando 1-bromo-3-fluoropropano no lugar de 35 1-bromo-2-fluoroetano.

rendimento: 76%

IR (puro) 1700 (C=O), 1174 (C-F) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,46 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,78-1,91 (m, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ e $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,58-2,68 (m, 4 H, 2 NCH_2), 2,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 3,40-3,52 (m, 4 H, 2 BocNCH_2), 4,50 (dt, $J = 47,1$ Hz, 6,0 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$); MS (FAB) m/z 261 (MH^+).

Exemplo Preparativo 6

Preparação de diidrocloreto de 1-(3-fluor-n-propil)homopiperazina (um composto da fórmula (5a) onde $n = 3$, $m = 1$, $Z = \text{F}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 4 utilizando 1-terc-butoxicarbonil-4-(3-fluor-n-propil)homopiperazina no lugar de 1-terc-butoxicarbonil-4-(2-fluoroetil) homopiperazina.

rendimento: 88%;

pf 194-195°C ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$);

IR (puro) 1053 (C-F) cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,06-2,14 (m, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ e $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,16-3,76 (m, 10 H, 5 NCH_2), 4,54 (dt, $J = 47,1$ Hz, 5,7 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 9,58 (br s, 1 H, NH^+), 9,91 (br s, 1 H, NH^+), 11,70 (br s, 1 H, NH^+); MS (FAB) m/z 161 (MH^+).

Exemplo Preparativo 7

Preparação de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster (um composto da fórmula (20) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Uma suspensão de 2-cianopentanal (33,12 g, 0,30 mol), cloridreto de N-metilglicina etil éster (62,39 g, 0,45 mol) e acetato de sódio (36,67 g, 0,45 mol) em MeOH (600 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 21 h, e a mistura foi evaporada até seca sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com água (200 ml) e foi extraído com acetato de etila (200 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca (Na_2SO_4), filtrada e o filtrado foi evaporado até seca sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. O produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (MeOH a 1% em CHCl_3) para fornecer o composto título (47,02 g, 80%).

como um óleo amarelo pálido.

IR (puro) 2180 (CN), 1745 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,45-1,57 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,12 (s, 3 H, 2 NCH_3), 3,97 (s, 2 H, NCH_2CO), 4,24 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,12 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 211 (MH^+).

Exemplo Preparativo 8

Preparação de N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-metilglicina metil éster (um composto da fórmula (20) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 7 utilizando 2-cianobutiraldeído e cloridreto de N-metilglicina metil éster no lugar de 2-cianopentanal e cloridreto de N-metilglicina etil éster.

rendimento: 62%;

IR (puro) 2184 (CN), 1751 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3,12 (s, 3 H, 2 NCH_3), 3,78 (s, 3 H, OCH_3), 3,99 (s, 2 H, NCH_2CO), 6,12 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 183 (MH^+).

Exemplo Preparativo 9

Preparação de N-(2-ciano-2-(3-fluoropropil)vinil)-N-metilglicina metil éster (um composto da fórmula (20) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 7 utilizando 2-ciano-5-fluoropentanaol e cloridreto de N-metilglicina metil éster no lugar de 2-cianopentanal e cloridreto de N-metilglicina etil éster.

rendimento: 73%;

IR (puro) 2180 (CN), 1741 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,78-1,97 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,13 (s, 3 H, NCH_3), 3,79 (s, 3 H, OCH_3), 4,01 (s, 2 H, NCH_2CO), 4,48 (dt, $J = 47,1$ Hz, 5,7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 6,28 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 215 (MH^+).

Exemplo Preparativo 10

Preparação de N-(2-ciano-2-(ciclopropilmetil)vinil)-N-metilglicina metil éster (um composto da fórmula (20) onde $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{ciclopropilmetila}$).

5 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 7 utilizando 3-ciclopropil-2-cianopropionaldeído e cloridreto de N-metilglicina metil éster no lugar de 2-cianopentanol e cloridreto de N-metilglicina etil éster.

rendimento: 70%;

10 IR (puro) 2185 (CN), 1759 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,13-0,18 (m, 2 H, $\text{c-C}_3\text{H}_5$), 0,46-0,53 (m, 2 H, $\text{c-C}_3\text{H}_5$), 0,79-0,93 (m, 1 H, $\text{c-C}_3\text{H}_5$), 1,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H, CHCH_2), 3,13 (s, 3 H, NCH_3), 3,78 (s, 3 H, OCH_3), 4,01 (s, 2 H, NCH_2CO), 6,27 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 209 (MH^+).

Exemplo Preparativo 11

Preparação de N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-etilglicina metil éster (um composto da fórmula (20) onde $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

20 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 7 utilizando 2-cianobutiraldeído e cloridreto de N-etilglicina metil éster no lugar de 2-cianopentanal e cloridreto de N-metilglicina etil éster.

rendimento: 51%;

25 IR (puro) 2182 (CN), 1752 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 2,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 3,78 (s, 3 H, OCH_3), 4,09 (s, 2 H, NCH_2CO), 6,28 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 197 (MH^+).

Exemplo Preparativo 12

Preparação de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-etilglicina metil éster (um composto da fórmula (20) onde $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

35 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 7 utilizando 2-cianopentanal e cloridreto de N-

etilglicina metil éster no lugar de 2-cianopentanal e cloridreto de N-metilglicina etil éster.

rendimento: 61%;

IR (puro) 2179 (CN), 1750 (C=O) cm^{-1} ;

5 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 1,44-1,57 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 3,79 (s, 3 H, OCH_3), 4,10 (s, 2 H, NCH_2CO), 6,25 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 211 (MH^+).

10 Exemplo Preparativo 13

Preparação de N-(2-ciano-2-(3-fluoropropil)vinil)-N-etilglicina metil éster (um composto da fórmula (20) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$).

15 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 7 pelo uso de 2-ciano-5-fluoropentanal e cloridreto de N-etilglicina metil éster no lugar de 2-cianopentanal e cloridreto de N-metilglicina etil éster.

rendimento: 50%;

IR (puro) 2177 (CN), 1743 (C=O) cm^{-1} ;

20 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 1,78-1,96 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,35 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 3,79 (s, 3 H, OCH_3), 4,10 (s, 2 H, NCH_2CO), 4,48 (dt, $J = 47,4$ Hz, 5,7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 6,32 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 229
25 (MH^+).

Exemplo Preparativo 14

Preparação de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida (um composto da fórmula (19) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

30 Uma suspensão de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster (6,00 g, 28,53 mmol) em solução de amônia aquosa a 29% (50 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Precipitados resultantes foram coletados por filtração, os quais foram lavados com água fria
35 e éter dietílico para fornecer o composto título (3,20 g, 62%) como um sólido branco. A camada de éter foi separada do

filtrado, e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com MeOH a 3% em CHCl_3 (50 ml). A camada orgânica combinada foi seca (Na_2SO_4), filtrada e o filtrado foi evaporado até secar sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo pálido (1,31 g, 25%).

pf 106-106,5°C;

IR (puro) 3375, 3158 (NH_2), 2179 (CN), 1660, 1636 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47-1,55 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,17 (s, 3 H, NCH_3), 3,92 (s, 2 H, NCH_2CO), 5,67 (br s, 1 H, CONH), 5,91 (br s, 1 H, CONH), 6,27 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 182 (MH^+).

Exemplo Preparativo 15

Preparação de N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-metilglicina amida (um composto da fórmula (19) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 14 utilizando N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-metilglicina metil éster no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster.

rendimento: 81%;

pf 101 - 102°C ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$);

IR (puro) 3429, 3300 (NH), 2173 (CN), 1694, 1669 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,11 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3,16 (s, 3 H, NCH_3), 3,92 (s, 2 H, NCH_2CO), 5,90 (br s, 1 H, CONH), 5,99 (br s, 1 H, CONH), 6,29 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 168 (MH^+).

Exemplo Preparativo 16

Preparação de N-(2-ciano-2-(3-fluoropropil)vinil)-N-metilglicina amida (um composto da fórmula (19) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 14 utilizando N-(2-ciano-2-(3-fluoropropil)vinil)-N-metilglicina metil éster no lugar de N-

(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster.

rendimento: 70%;

pf 83,5 - 85°C (CH₂Cl₂/EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3346, 3173 (NH), 2183 (CN), 1653, 1633 (C=O)

5 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,89-1,99 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,23 (t, J = 7,8 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,17 (s, 3 H, NCH₃), 3,94 (s, 2 H, NCH₂CO), 4,49 (dt, J = 47,4 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 5,94 (br s, 2 H, CONH₂), 6,35 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 180 (MH⁺-H₂O).

Exemplo Preparativo 17

Preparação de N-(2-ciano-2-(ciclopropilmetil)vinil)-N-metilglicina amida (um composto da fórmula (19) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = ciclopropilmetil).

15 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 14 pelo uso de N-(2-ciano-2-(ciclopropilmetil)vinil)-N-metilglicina metil éster no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster.

rendimento: 85%;

20 pf 100,5 - 102°C (CH₂Cl₂/éter);

IR (puro) 3352, 3173 (NH), 2179 (CN), 1656, 1639 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,13-0,19 (m, 2 H, c-C₃H₅), 0,48-0,56 (m, 2 H, c-C₃H₅), 0,79-0,93 (m, 1 H, c-C₃H₅), 2,00 (d, J = 6,9 Hz, 2 H, CHCH₂), 3,18 (s, 3 H, NCH₃), 3,93 (s, 2 H, NCH₂CO), 5,81 (br s, 1 H, CONH), 5,98 (br s, 1 H, CONH); MS (FAB) m/z 194 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 18

30 Preparação de N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-etilglicina amida (um composto da fórmula (19) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₃).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 14 pelo uso de N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-etilglicina metil éster no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster.

rendimento: 77%;

pf 89-90°C (éter/hexanos);

IR (puro) 3386, 3186 (NH), 2173 (CN), 1664, 1634 (C=O)
cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₃),
5 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 2,11 (q, J = 7,5 Hz, 3 H,
CH₂CH₃), 3,41 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 3,98 (s, 2 H,
NCH₂CO), 5,77 (br s, 1 H, CONH), 6,01 (br s, 1 H, CONH), 6,30
(s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 182 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 19

10 Preparação de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-etilglicina
amida (um composto da fórmula (19) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H,
R³ = CH₂CH₂CH₃).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
Preparativo 14 pelo uso de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-
15 etilglicina metil éster no lugar de N-(2-ciano-2-n-
propilvinil)-N-metilglicina etil éster.

rendimento: 90%;

pf 71,5-73°C (éter/hexanos);

IR (puro) 3392, 3188 (NH), 2174 (CN), 1675, 1633 (C=O)
20 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H,
CH₂CH₂CH₃), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,46-1,58 (m,
2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,05 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,42 (q,
J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 3,99 (s, 2 H, NCH₂CO), 5,97 (br s,
25 1 H, CONH), 6,28 (s, 1 H, CONH), MS (FAB) m/z 196 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 20

Preparação de N-(2-ciano-2-(3-fluoropropil)vinil)-N-
etilglicina amida (um composto da fórmula (19) onde R¹ =
CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F).

30 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
Preparativo 14 pelo uso de N-(2-ciano-2-(3-
fluoropropil)vinil)-N-etilglicina metil éster no lugar de N-
(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster.

rendimento: 86%;

35 pf 70-71°C (éter/hexanos);

IR (puro) 3324, 3198 (NH), 2177 (CN), 1684, 1617 (C=O)

cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,79-1,97 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,41 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,01 (s, 2 H, NCH₂CO), 4,48 (dt, J = 47,1 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 5,93 (br s, 2 H, CONH₂), 6,35 (s, 1 H, CH); MS (FAB) m/z 214 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 21

Preparação de 4-amino-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃).

Uma solução de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida (8,26 g, 45,57 mmol) em NaOEt recentemente preparado em EtOH (0,5 M, 190 ml, 95,71 mmol) foi aquecida a 60°C por 1,5 h, resfriada até a temperatura ambiente e a seguir a mistura foi resfriada bruscamente com ácido acético (5,4 ml). A mistura resultante foi diluída com água (50 ml) e foi extraída com CH₂Cl₂ (100 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca (Na₂SO₄), filtrada e o filtrado foi evaporado até secar sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em uma quantidade mínima de CH₂Cl₂ e a seguir solidificado pela adição de éter dietílico e hexanos para fornecer o composto título (7,64 g, 92%) como um sólido violeta pálido.

pf 123-124°C;

IR (puro) 3353, 3181 (NH₂), 1647 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,49-1,61 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,31 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,17 (br s, 2 H, NH₂), 3,83 (s, 3 H, NCH₃), 6,34 (br s, 2 H, CONH₂), 6,37 (s, 1 H, H-2); MS (FAB) m/z 182 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 22

Preparação de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₃).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo

Preparativo 21 pelo uso de N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-metilglicina amida no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida.

rendimento: 79%;

pf 113,5 - 115°C (MeOH/EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3373, 3180 (NH), 1653, 1611 (C=C) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,36 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3,18 (br s, 2 H, NH_2), 3,83 (s, 3 H, NCH_3), 6,35 (br s, 2 H, CONH_2), 6,38 (s, 1 H, H-2);

MS (FAB) m/z 168 (MH^+).

Exemplo Preparativo 23

Preparação de 4-amino-3-(3-fluoropropil)-1-metilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 21 utilizando N-(2-ciano-2-(3-fluoropropil)vinil)-N-metilglicina amida no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida.

rendimento: 66%;

pf 124 - 125,5°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{éter}$);

IR (puro) 3347, 3175 (NH), 1642, 1601 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,91-2,00 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,16 (br s, 2 H, NH_2), 3,84 (s, 3 H, NCH_3), 4,47 (dt, $J = 47,1$ Hz, 5,7 Hz, 2 H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 6,34 (br s, 2 H, CONH_2), 6,40 (s, 1 H, H-2); MS (FAB) m/z 200 (MH^+).

Exemplo Preparativo 24

Preparação de 4-amino-3-ciclopropilmetil-1-metilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{ciclopropilmetil}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 21 pelo uso de N-(2-ciano-2-(ciclopropilmetil)vinil)-N-metilglicina amida no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida.

rendimento: 73%;

pf 135 - 137°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3348, 3150 (NH), 1655 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,11-0,16 (m, 2 H, $\text{c-C}_3\text{H}_5$), 0,48-0,54 (m, 2 H, $\text{c-C}_3\text{H}_5$), 0,83-1,97 (m, 1 H, $\text{c-C}_3\text{H}_5$), 2,30 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H, CHCH_2), 3,20 (br s, 2 H, NH_2), 3,84 (s, 3 H, NCH_3), 6,34 (br s, 2 H, CONH_2), 6,47 (s, 1 H, H-2); MS (FAB) m/z 193 (MH^+).

Exemplo Preparativo 25

Preparação de 4-amino-1-etil-3-etilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

10 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 21 pelo uso de N-(2-ciano-2-etilvinil)-N-etilglicina amida no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida.

rendimento: 89%;

15 pf 94°C dec ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter/hexanos}$);

IR (puro) 3367, 3178 (NH), 1608 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 2,37 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3,11 (br s, 2 H, NH_2), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 6,38 (br s, 2 H, CONH_2), 6,47 (s, 1 H, H-2); MS (FAB) m/z 182 (MH^+).

Exemplo Preparativo 26

25 Preparação de 4-amino-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 21 pelo uso de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-etilglicina amida no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida.

30 rendimento: 89%;

pf 108,5 - 110°C (éter/hexanos);

IR (puro) 3366, 3183 (NH), 1628 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 1,49-1,62 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,10 (br s, 2 H, NH_2), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 6,38 (br s,

2 H, CONH₂), 6,46 (s, 1 H, H-2); MS (FAB) m/z 196 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 27

Preparação de 4-amino-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 21 pelo uso de N-(2-ciano-2-(3-fluoropropil)vinil)-N-etilglicina amida no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida.

rendimento: 90%;

pf 94,5 - 96°C (CH₂Cl₂/éter);

IR (puro) 3346, 3179 (NH), 1629 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,82-2,00 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,14 (br s, 2 H, NH₂), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,47 (dt, J = 47,4 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,38 (br s, 2 H, CONH₂), 6,48 (s, 1 H, H-2); MS (FAB) m/z 214 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 28

Preparação de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃).

A uma mistura resfriada de 4-amino-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (3,00 g, 16,55 mmol), DMAP (101 mg, 0,83 mmol) e trietilamina (4,6 ml, 33,00 mmol) em CH₂Cl₂ (50 ml) em um banho de gelo foi adicionado em gotas cloreto de 2-etoxibenzoíla em CH₂Cl₂ (30 ml) durante um período de 10 minutos, e a mistura de reação foi agitada em um banho de gelo por 1 h. A reação foi resfriada bruscamente com solução de 1 N HCl (100 ml), e foi extraída com MeOH a 3% em CHCl₃ (3 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (50 ml), seco (MgSO₄) e filtrado. O filtrado foi evaporado até secura a vácuo para fornecer um sólido quase branco, e o produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (MeOH a 2% em CHCl₃) para fornecer o composto título (5,01 g, 92%) como um sólido branco. O composto

analiticamente puro foi obtido por cristalização de acetato de etila/hexanos.

pf 166 - 167°C;

IR (puro) 3334, 3149 (NH), 1668, 1641 (C=O) cm^{-1} ;

5 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47-1,59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,52 (t, $J = 6,6$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,85 (s, 3 H, NCH_3), 4,29 (q, $J = 6,6$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,52 (s, 1 H, H-2), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-3'), 7,09-7,15 (m, 1 H, H-5'), 7,51 (ddd, $J = 8,1$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,37 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 330 (MH^+).

Exemplo Preparativo 29

Preparação de 1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde
15 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 28 pelo uso de cloreto de 2-n-propoxibenzoíla no lugar de cloreto de 2-etoxibenzoíla.

rendimento: 91%;

20 pf 136-137°C ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3338, 3159 (NH), 1646 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47-1,57 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,65-1,95 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,85 (s, 3 H, NCH_3), 4,18 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,52 (s, 1 H, H-2), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-3'), 7,12 (td, 8,1 Hz, 0,9 Hz, 1 H, H-5'), 7,48-7,54 (m, 1 H, H-4'), 8,29 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,1 Hz, 1 H, H-6'), 9,36 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 344 (MH^+).

30 Exemplo Preparativo 30

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde
35 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^{16} = 4-(3\text{-fluoropropil})\text{piperazin-1-ilssulfonil}$).

A uma mistura de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-

carboxamida (125 mg, 0,74 mmol), 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico (279 mg, 0,74 mmol), HOBT (151 mg, 1,12 mmol), e DMAP (18 mg, 0,15 mmol) em piridina anidra (5 ml) em temperatura ambiente sob
 5 atmosfera de nitrogênio foi lentamente adicionado EDC (214 mg, 1,12 mmol) durante um período de 5 minutos, e a mistura de reação foi agitada por 2 h. Piridina foi removida a vácuo e o resíduo resultante foi diluído com salmoura (100 ml). A extração com MeOH a 5% em CHCl₃ (2 x 100 ml) foi realizada e
 10 a camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄), e filtrada. O filtrado foi evaporado até secar a vácuo para fornecer um sólido marrom, e o produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (elução de gradiente: MeOH a 2% em CHCl₃ seguido por MeOH a 3% em CHCl₃) para fornecer o composto título (310
 15 mg, 80%) como um sólido amarelado. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de CH₂Cl₂/MeOH/hexanos.

pf 182,5 - 183°C;

IR (puro) 3353 (NH), 1648 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₃),
 20 1,58 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,72-1,90 (m, 2 H, CH₂CH₂F), 2,39 (q, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,53 (dd, J = 4,8 Hz, -4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,85 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,42 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 6,54
 25 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,64 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 9,19 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 524 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 31

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-(3-fluoropropil)-1-metilpirrol-5-carboxamida (um composto da
 30 fórmula (25) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 35 Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-3-(3-fluoropropil)-1-metilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-amino-3-amino-3-etil-

1-metilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 86%;

pf 169-171°C (CH₂Cl₂/hexanos);

IR (puro) 3352 (NH), 1647 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

5 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,57 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃),
1,72 - 1,98 (m, 4 H, 2 CH₂CH₂F), 2,47 (t, J = 7,5 Hz, 2 H,
NCH₂CH₂), 2,46 - 2,60 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂F e 2 NCH₂), 3,06 (br
s, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,86 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 7,2 Hz,
2 H, OCH₂CH₃), 4,42 (dt, J = 47,4 Hz, 5,1 Hz, 4 H, 2 CH₂CH₂F),
10 6,56 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,89
(dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1
H, H-6'), 9,20 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 32

Preparação de 3-ciclopropilmetil-4-(2-etoxi-5-(4-(3-
15 fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-
metilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde
R¹ = CH₃, R² = H, R³ = ciclopropilmetil, R⁴ = CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-
(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
20 Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-3-ciclopropilmetil-1-
metilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-amino-3-etil-1-
metilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 91%;

pf 198-199°C (CH₂Cl₂/éter);

25 IR (puro) 3359, 3288 (NH), 1642 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,09 - 0,14 (m, 2H, c-C₃H₅), 0,45 -
0,51 (m, 2H, c-C₃H₅), 0,83 - 0,97 (m, 1 H, c-C₃H₅), 1,57 (t, J
= 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,73 - 1,90 (m, 2 H, CH₂CH₂F), 2,29
(d, J = 6,9 Hz, 2 H, CHCH₂), 2,47 (t, J = 7,5 Hz, 2 H,
30 NCH₂CH₂), 2,54 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,07
(dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,87 (s, 3 H, NCH₃),
4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47,4 Hz,
6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 6,66 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 8,7
Hz, 1 H, H-3'), 7,90 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'),
35 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,18 (br s, 1 H, NH); MS
(FAB) m/z 550 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 33

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-etil pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^{16} = 4-(3\text{-fluoropropil})\text{piperazin-1-ilssulfonil}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-etilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 68%;

pf 203-204°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$);

IR (puro) 3346 (NH), 1646 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 1,58 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,72 - 1,89 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,39 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH_2CH_3), 2,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,53 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 3,06 (br dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 4,37 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,44 (dt, $J = 47,1$ Hz, 6,0 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 6,61 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,64 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 9,18 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH^+).

Exemplo Preparativo 34

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^{16} = 4\text{-etilpiperazin-1-ilssulfonil}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-

ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 87%;

pf 157,5 - 158,5°C (CH₂Cl₂/EtOAc/éter/hexano);

IR (puro) 3366 (NH), 1644 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

5 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂NCH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,48 - 1,61 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,34 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,41 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂NCH₂CH₂CH₃), 2,53 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,07 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,60 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,90 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 9,13 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 35

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 64%;

pf 174-175°C (CH₂Cl₂/EtOAc/éter);

30 IR (puro) 3313 (NH), 1646 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,00 (t, J = 6,6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H, NCH₂CH₃), 1,48-1,61 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,34 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,60 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,63 - 2,71 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 3,05 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4

H, 2 SO₂NCH₂), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 6,60 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,17 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 36

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 91%;

p_f 176-176,5°C (CH₂Cl₂/éter);

IR (puro) 3358 (NH), 1649 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,48 - 1,61 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,58 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,72 - 1,89 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,34 (q, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,53 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,07 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 6,60 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,65 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 9,17 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 37

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-(2-hidroxietilpiperazin-1-ilssulfonil)).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 92%;

pf 184-185°C (CH₂Cl₂/éter);

IR (puro) 3349 (NH), 1650 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,49-1,61 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,58 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,34 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 2,55 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂OH), 2,61 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,09 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂OH), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,39 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,61 (s, 1 H, H-2), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,91 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 9,18 (br s, 1 H, NH);

MS (FAB) m/z 536 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 38

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃F, R⁴ = CH₂CH₃, R⁵ = 4-etilpiperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 87%;

pf 151-152°C (CH₂Cl₂/EtOAc/éter/hexanos);

IR (puro) 3354 (NH), 1664 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3 H,

CH₂NCH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CHNCH₂CH₃), 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,81 - 1,98 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,41 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂NCH₂CH₃), 2,49-2,54 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂F e 2 NCH₂), 3,07 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CHNCH₂CH₃), 4,36 (q, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47,4 Hz, 5,7 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂F), 6,63 (s, 1H, H-2), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,90 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,19 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH⁺).

10 Exemplo Preparativo 39

Preparação de 4-(5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-etilpiperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida e 5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-ácido propoxibenzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 77%;

pf 155-156°C (EtOAc/éter/hexanos);

IR (puro) 3361 (NH), 1641 (C=O), 1163 (SO₂) cm⁻¹;

25 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂NCH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CHNCH₂CH₃), 1,80 - 2,01 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e OCH₂CH₂CH₃), 2,41 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂NCH₂CH₃), 2,48-2,55 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂F e 2 NCH₂), 3,07 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CHNCH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,4 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,63 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,18 (br s, 1 H, NH); MS
35 (FAB) m/z 534 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 40

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)benzamido -1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^{16} = 4\text{-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)-ácido benzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 80%;

pf 168-169°C (EtAc/éter/hexanos);

IR (puro) 3353 (NH), 1648 (C=O), 1177 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,81 - 1,99 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,60 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,63 - 2,71 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 3,05 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47,4 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,63 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,63 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 9,19 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 41

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^{16} = 4\text{-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 85%;

pf 165-166°C (EtOAc/éter);

IR (puro) 3354 (NH), 1648 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃),
 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,72 - 1,98 (m, 4 H,
 5 CH₂CH₂CH₂F e NCH₂CH₂CH₂F), 2,45-2,55 (m, 8H, 2 NCH₂, CH₂CH₂CH₂F
 e NCH₂CH₂CH₂F), 3,07 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,27 (q, J = 7,2
 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44
 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e NCH₂CH₂CH₂F), 6,63
 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J =
 10 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),
 9,19 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 570 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 42

Preparação de 4-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-(3-
 15 fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula
 (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₂CH₃,
 R⁵ = 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-(3-
 20 fluoropropil)pirrol-5-carboxamida e 5-(4-(3-
 fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-ácido
 propoxibenzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-
 carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-
 ilssulfonil)ácido benzóico.

25 rendimento: 83%;

pf 162,5-163,5°C (CH₂Cl₂/EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3359 (NH), 1651 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3 H,
 OCH₂CH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,72 - 2,02
 30 (m, 6 H, OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂F e NCH₂CH₂CH₂F), 2,45-2,58 (m,
 8H, 2 NCH₂, CH₂CH₂CHF e NCH₂CH₂CH₂F), 3,07 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂),
 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,28 (t, J = 7,2 Hz, 2
 H, NCH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,2 Hz, 6,0 Hz, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e
 NCH₂CH₂CH₂F), 6,63 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-
 35 3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,63 (d, J =
 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,18 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 584

(MH⁺).

Exemplo Preparativo 43

Preparação de 4-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-ácido benzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 81%;

IR (puro) 3355 (NH), 1662 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,81 - 1,98 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,55 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 2,60 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,08 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,63 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,63 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 9,19 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 554 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 44

Preparação de 4-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida e 5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-ácido

propoxibenzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 65%;

5 IR (puro) 3355 (NH), 1669 (C=O), 1165 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,80-2,02 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃ e CH₂CH₂CH₂F), 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,56 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 2,61 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,09 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,26 (q, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47, 1 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,63 (s, 1 H, H-2), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,62 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,18 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 568 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 45

Preparação de 4-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (25) onde R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃, R¹⁶ = 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 30 pelo uso de 4-amino-1-etil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida e 5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-ácido propoxibenzóico no lugar de 4-amino-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida e 2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)ácido benzóico.

rendimento: 83%;

30 pf 128-129°C (CH₂Cl₂/Et₂O);

IR (puro) 3359 (NH), 1653 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,48 - 1,60 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,90-2,02 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,33 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,56 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂O), 2,62 (dd, J =

4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,09 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂O), 4,27 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 6,61 (s, 1 H, H-2), 7,18 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,90 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,16 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 550 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 46

Preparação de 2-(2-etoxifenil)-5-metil- γ -n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃)

Uma suspensão de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida (5,01 g, 15,21 mmol) e NaOH (3,04 g, 76,05 mmol) em uma mistura de água (50 ml) e MeOH (100 ml) foi aquecida a 80°C sob atmosfera de nitrogênio por 5 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e MeOH foi removido a vácuo. A camada aquosa resultante foi acidificada até aproximadamente pH 9-10 com 1 N de solução de HCL aquosa e foi extraída com MeOH a 2% em CHCl₃ (2 x 300 ml). A camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄), filtrada, e evaporada até secar a vácuo para fornecer um sólido amarelo. O produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (eluição de gradiente: MeOH a 1% em CHCl₃, seguido por MeOH a 2% em CHCl₃) para fornecer o composto título (3,62 g, 77%) como um sólido branco. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de CHCl₃/Et₂O/hexanos.

pf 128,5 - 129°C;

IR (puro) 3319 (NH), 1675 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,59 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68 - 1,81 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,27 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,86 (s, 1 H, H-2), 7,02 (d, J = 6,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,09 - 7,15 (m, 1 H, H-5'), 7,41 (ddd, J = 8,4 Hz, 7,2 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-4'), 8,49 (dd, J = 8,1 Hz, 1 H, H-6'), 10,91 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 312 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 47

Preparação de 5-metil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 46 pelo uso de 1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida.

rendimento: 94%;

pf 108-108, 5°C ($CHCl_3$ /Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3326 (NH), 1684 (C=) cm^{-1} ;

¹H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,70-1,82 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,94 - 2,05 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,16 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6,86 (s, 1 H, H-2), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, H-3'), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,41 (ddd, J = 8,1 Hz, 7,2 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-4'), 8,50 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 10,94 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 326 (MH^+).

Exemplo Preparativo 48

Preparação de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde Y = Cl, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$).

A um ácido clorossulfônico agitado e resfriado (6 ml) em um banho de gelo sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado em porções 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (1,51 g, 4,85 mmol), e a mistura de reação foi agitada em um banho de gelo por 1 h. A seguir, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente gradualmente e a agitação continuou por mais 1 h em temperatura ambiente. A mistura resultante foi transferida em gotas para a mistura bem agitada de $CHCl_3$ (50 ml) e gelo (50 g), e foi extraída com MeOH a 5% em $CHCl_3$ (2 x 100 ml).

Extratos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e evaporados até secura sob pressão reduzida para fornecer o cloreto de sulfonila desejado como um sólido amarelo. O produto bruto foi solidificado por dissolução em CHCl_3 (20 ml), seguido por diluição com éter dietílico (30 ml) e hexanos (100 ml) para fornecer o composto título (1,90 g, 96%) como um sólido amarelo pálido. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ /hexanos.

pf 164,5 - 166°C dec;

10 IR (puro) 3341 (NH), 1693 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,66 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68 - 1,80 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,39 (s, 3 H, NCH_3), 4,42 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,92 (s, 1 H, H-2), 7,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 8,08 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,61 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 392 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Exemplo Preparativo 49

Preparação de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $\text{Y} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 5-metil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 94%;

pf 136°C dec ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$);

30 IR (puro) 3340 (NH), 1665 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,68 - 1,80 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,98 - 2,12 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,76 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,09 (s, 3H, NCH_3), 4,30 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,93 (s, 1H, H-2), 7,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 8,07 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'),

9,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'); MS (FAB) m/z 424 (MH^+).

Exemplo Preparativo 50

Preparação de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2F$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 28 pelo uso de 2-(2-fluoroetoxi)cloreto de benzoíla no lugar de cloreto de 2-etoxibenzoíla.

rendimento: 67%;

10 pf 132-132,5°C (acetato de etila/hexanos);

IR (puro) 3344, 3164 (NH), 1664, 1640 ($C=O$) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3/TMS$) δ 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,49-1,62 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,85 (s, 3H, NCH_3), 4,38 - 4,51 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 4,72-4,91 (m, 2H, OCH_2CH_2F), 6,52 (s, 1H, H-2), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-3'), 7,17 (td, $J = 8,1$ Hz, 1,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,50 - 7,56 (m, 1 H, H-4'), 8,28 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,11 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 348 (MH^+).

Exemplo Preparativo 51

20 Preparação de 2-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2F$).

Uma suspensão de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (1,60 g, 4,60 mmol) e terc-butóxido de potássio (1,03 g, 9,21 mmol) em terc-BuOH (25 ml) foi aquecida a 60°C sob atmosfera de nitrogênio por 5 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (25 ml) e terc-BuOH foi removido a vácuo. A camada aquosa resultante foi acidificada até aproximadamente pH 5-6 com 1 N de solução HCl aquosa, e foi extraída com MeOH a 5% em $CHCl_3$ (2 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi seca ($MgSO_4$), filtrada, e evaporada até secura a vácuo para fornecer um sólido amarelo. O produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (MeOH a 1% em $CHCl_3$) para fornecer o composto título (1,24 g, 82%) como um sólido amarelo pálido.

O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de acetato de etila/hexanos.

pf 116-117°C;

IR (puro) 3348 (NH), 1676 (C=O) cm^{-1} ;

5 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,70-1,78 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,07 (s, 3H, NCH_3), 4,36 - 4,48 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 4,77-4,96 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 6,86 (s, 1H, H-2), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-3'), 7,17 (td, $J = 8,1$ Hz, 0,9 Hz, 1 H, H-5'), 10 7,39 - 7,46 (m, 1 H, H-4'), 8,44 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 10,60 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 330 (MH^+).

Exemplo Preparativo 52

Preparação de 2-(5-clorossulfonil-2-(2-fluoroetoxi)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
15 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $\text{Y} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 2-(2-(2-fluoroetoxi)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona
20 no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 85%;

pf 156,5-157,5°C (acetato de etila/hexanos)/

IR (puro) 3344 (NH), 1680 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1} ;

25 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,70-1,78 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,09 (s, 3H, NCH_3), 4,51 - 4,63 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 4,84-5,02 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 6,92 (s, 1H, H-2), 7,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-3'), 8,10 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 30 9,09 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 10,46 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 428 (MH^+).

Exemplo Preparativo 53

Preparação de N-(2-ciano-1-metil-2-n-propilvinil)-N-metilglicina etil éster (um composto da fórmula (20) onde R^1
35 $= \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo

Preparativo 7 pelo uso de 3-ciano-2-hexanona no lugar de 2-cianopentanal. -

rendimento: 55%;

IR (puro) 2181 (CN), 1743 (C=O) cm^{-1} ;

5 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,46-1,58 (m, 2H,
10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,90 (s, 3H, CH_3), 2,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,11 (s, 3H, NCH_3), 4,05 (s, 2H, NCH_2CO), 4,22 (q,
 $J = 7,2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3) - isômero Z e 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz,
3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,52 - 1,65
(m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,19
(s, 3H, CH_3), 2,90 (s, 3H, NCH_3), 3,80 (s, 2H, NCH_2CO), 4,21
(q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3) - isômero E; MS (FAB) m/z 225
(MH^+).

15 Exemplo Preparativo 54

Preparação de N-(2-ciano-1-metil-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida (um composto da fórmula (19), onde $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{n-propil}$).

Uma suspensão de N-(2-ciano-1-metil-2-n-propilvinil)-N-
20 metilglicina etil éster (2,03 g, 9,05 mmol em solução de
amônia aquosa a 29% (13 ml) e MeOH (7 ml) foi agitada durante
a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi
concentrada a vácuo, e a camada aquosa foi extraída com CHCl_3
(40 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca (Na_2SO_4),
25 filtrada e o filtrado foi evaporado até securo sob pressão
reduzida. O resíduo resultante foi purificado por MPLC em
sílica gel (eluição de gradiente: 1:1 acetato de
etila/hexanos contendo Et_3N a 1% seguido por MeOH a 5% em
 CHCl_3) para fornecer o composto título (1,03 g, 56%) como um
30 óleo amarelado.

IR (puro) 3323, 3208 (NH), 2180 (CN), 1670 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
1,48-1,61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,93 (s, 3H, CH_3), 3,04 (s, 3H, NCH_3), 3,79 (s,
35 2H, NCH_2CO), 5,67 (br s, 1 H, NH), 6,34 (br s, 1 H, NH) -
isômero Z e 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 - 1,58

(m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,20 (s, 3H, CH₃), 2,86 (s, 3H, NCH₃), 3,66 (s, 2 H, NCH₂CO), 5,76 (br s, 1 H, NH), 6,19 (br s, 1 H, NH) - isômero E; MS (FAB) m/z 196 (MH⁺).

5 Exemplo Preparativo 55

Preparação de 4-amino-1,2-dimetil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (15) onde R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃).

10 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 21 pelo uso de N-(2-ciano-1-metil-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida no lugar de N-(2-ciano-2-n-propilvinil)-N-metilglicina amida.

rendimento: 34%;

pf 135°C dec (CHCl₃/hexanos);

15 IR (puro) 3357, 3171 (NH₂), 1639 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,39 - 1,51 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,11 (s, 3H, CH₃), 2,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,23 (br s, 2 H, NH₂), 3,78 (s, 3 H, NCH₃), 6,16 (br s, 2 H, CONH₂); MS (FAB) m/z 196 (MH⁺).

20 Exemplo Preparativo 56

Preparação de 1,2-dimetil-4-(2-etoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃).

25 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 28 pelo uso de 4-amino-1,2-dimetil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-amino-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 73%;

IR (puro) 3348, 3148 (NH), 1649 (C=O) -cm⁻¹;

30 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,38-1,49 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,51 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,17 (s, 3H, CH₃), 2,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,77 (s, 3H, NCH₃), 4,29 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-3'), 7,09 - 7,14 (m, 1H, H-5'), 7,47 - 7,53 (m, 1H, H-4'), 8,29 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,37 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 344 (MH⁺).

35

Exemplo Preparativo 57

Preparação de 1,2-dimetil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 28 pelo uso de 4-amino-1,2-dimetil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida e cloreto de 2-n-propoxibenzoíla no lugar de 4-amino-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida e cloreto de 2-etoxibenzoíla.

rendimento: 69%;

pf 188 - 189°C ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$);

IR (puro) 3344, 3155 (NH), 1643 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,36-1,49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,84-1,95 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,17 (s, 3H, CH_3), 2,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,77 (s, 3 H, NCH_3), 4,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-3'), 7,11 (td, $J = 7,8$ Hz, 1,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,50 (ddd, $J = 8,4$ Hz, 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-4'), 8,29 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,35 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 358 (MH^+).

Exemplo Preparativo 58

Preparação de 5,6-dimetil-2-(2-etoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 1,2-dimetil-4-(2-etoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida

rendimento: 94%;

pf 130°C dec ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3175 (NH), 1653 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,59 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,62-1,73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,03 (s, 3H, NCH_3), 4,27 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H,

OCH₂CH₃), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,12 (td, J = 7,8 Hz, 0,9 Hz, 1 H, H-5'), 7,37 - 7,43 (m, 1 H, H-4'), 8,49 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 10,85 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 326 (MH⁺).

5 Exemplo Preparativo 59

Preparação de 5,6-dimetil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃).

10 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 1,2-dimetil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida.

15 Rendimento: 97%;

pf 112-112,5°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3334 (NH), 1683 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃), 1,63-1,75 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,94-2,06 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,03 (s, 3H, NCH₃), 4,16 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,12 (td, J = 7,8 Hz, 1,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,40 (ddd, J = 8,4 Hz, 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-4'), 8,50 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 10,89 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 340 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 60

Preparação de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde Y = Cl, R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 5,6-dimetil-2-(2-etoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 98% (bruto);

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,66 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,64-1,71 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,04 (s, 3H, NCH_3), 4,41 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 8,06 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz, 1-H, H-4'), 9,15 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 10,50 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 424 (MH^+).

Exemplo Preparativo 61

10 Preparação de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $\text{Y} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

15 O composto título foi preparado em uma forma levemente impura como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 5,6-dimetil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 100% (bruto);

20 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,64-1,77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,00 - 2,10 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,33 (s, 3 H, CH_3), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,04 (s, 3H, NCH_3), 4,30 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 8,07 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 9,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH).

Exemplo Preparativo 62

30 Preparação de 2-cloro-4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

35 A uma solução agitada de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida (1,02 g, 3,09 mmol) em CH_2Cl_2 (35 ml) a -20°C foi adicionado N-clorossuccinimida (0,54 g, 4,04 mmol) e a mistura foi agitada a -10°C por 1 h. Após repouso durante a noite em um refrigerador (ca. -12°C), a mistura de reação foi agitada a 0°C por um período adicional

de 7 horas. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ diluída (3 ml) e água (40 ml), e a seguir a mistura resultante foi extraída com CHCl_3 (20 ml x 4). A camada orgânica combinada foi seca (MgSO_4), filtrada e o filtrado foi evaporado até secar a vácuo para fornecer um resíduo amarelo oleoso. O produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (elução de gradiente: 1:3 acetato de etila/ CHCl_3 seguido por 1:2 acetato de etila/ CHCl_3) para fornecer o composto título (0,72 g, 64%) como um sólido branco. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de acetato de etila/hexanos.

p_f 136,5 - 137°C;

IR (puro) 3451, 3333 (NH), 1672, 1657 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,43-1,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,52 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,83 (s, 3H, NCH_3), 4,30 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,10 - 7,15 (m, 1H, H-5'), 7,49 - 7,55 (m, 1 H, H-4'), 8,29 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,40 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 364 (MH^+).

Exemplo Preparativo 63

Preparação de 2-cloro-1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 61 pelo uso de 1-metila-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 82%;

p_f 139-140°C ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3333, 3155 (NH), 1650 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,42-1,54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,85-1,96 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,84 (s, 3H, NCH_3), 4,18 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,13 (t, J =

7,8 Hz, 1 H, H-5'), 7,49 - 7,55 (m, 1H, H-4'), 8,29 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,39 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 378 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 64

- 5 Preparação de 6-cloro-2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde R¹ = CH₃, R² = Cl, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃).

- 10 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 2-cloro-4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroxetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 70%;

- 15 p.f. 145,5-146°C (acetato de etila/hexanos);

IR (puro) 3309 (NH), 1678 (C=O) cm⁻¹;

- 1H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,59 (t, J = 6,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,68-1,81 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,07 (s, 3H, NCH₃), 4,27 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, H-3'), 7,10 - 7,15 (m, 1 H, H-5'), 7,39 - 7,45 (m, 1 H, H-4'), 8,49 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 11,00 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 346 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 65

- 25 Preparação de 6-cloro-5-metil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde R¹ = CH₃, R² = Cl, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃).

- 30 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 2-cloro-1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 91%;

- 35 p.f. 117-117,5°C (Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3315 (NH), 1687 (C=O) cm⁻¹;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,66-1,80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,95 - 2,06 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,07 (s, 3H, NCH_3), 4,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-3'), 7,13 (td, $J = 8,1$ Hz, 1,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,40 - 7,46 (m, 1 H, H-4'), 8,50 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,3 Hz, 1 H, H-6'), 11,03 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 360 (MH^+).

Exemplo Preparativo 66

Preparação de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Y} = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 6-cloro-2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 96%;

pf 164°C dec (Et_2O /hexanos);

IR (puro) 3343 (NH), 1691 (C=O), 1175 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,66 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,67-1,79 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,08 (s, 3H, NCH_3), 4,42 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 8,08 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 9,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 426 ($\text{M}^+ = \text{H}_2\text{O}$).

Exemplo Preparativo 67

Preparação de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Y} = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 6-cloro-5-metil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]

pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 78%;

pf 172,5°C dec (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

5 IR (puro) 3330 (NH), 1703 (C=O), 1182 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67-1,82 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,13 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,08 (s, 3H, NCH₃), 4,31 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 8,39 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 9,13 (d, J = 2,4 Hz, 1 H H-6'), 11,40 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 440 (M⁺ - H₂O).

Exemplo Preparativo 68

Preparação de 2-bromo-4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde
15 R¹ = CH₃, R² = Br, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃).

A uma solução agitada de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida (636 mg, 1,93 mmol) e acetato de sódio (238 mg, 2,90 mmol) em ácido acético (13 ml) em
20 temperatura ambiente foi adicionado em gotas bromo (119 µl, 2,32 mmol) em ácido acético (6,5 ml) durante um período de 10 minutos, e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (10 ml) e foi extraída com Et₂O (10 ml x 4). A camada orgânica combinada foi seca
25 (Na₂SO₄), filtrada e o filtrado foi evaporado até secura a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (eluição de gradiente: MeOH a 1% em CHCl₃ seguido por MeOH a 3% em CHCl₃) para fornecer o composto título (544 mg, 69%) como um sólido branco. O composto analiticamente puro foi
30 obtido por cristalização de CHCl₃/Et₂O/hexanos.

pf 152,5 - 153,5°C;

IR (puro) 3453, 3192 (NH), 1663, 1644 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,43 - 1,58 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,51 (t, J = 6,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,86 (s, 3H, NCH₃), 4,30 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,04 (d, J = 8,1

Hz, 1 H, H-3'), 7,09 - 7,14 (m, 1 H, H-5'), 7,48 - 7,54 (m, 1 H, H-4'), 8,28 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,37 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 408 (M^+).

Exemplo Preparativo 69

Preparação de 2-bromo-1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 68 pelo uso de 1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 85%;

p_f 142-143°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3332, 3149 (NH), 1648 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃), 1,42-1,58 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,84 - 1,96 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,86 (s, 3H, NCH₃), 4,18 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-3'), 7,12 (td, $J = 8,1$ Hz, 0,9 Hz, 1 H, H-5'), 7,49 - 7,55 (m, 1 H, H-4'), 8,29 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,41 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 422 (M^+).

Exemplo Preparativo 70

Preparação de 6-bromo-2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 2-bromo-4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 100%;

p_f 152,5 - 153°C (acetato de etila/hexanos);

IR (puro) 3311 (NH), 1679 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),

1,59 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,68-1,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,09 (s, 3H, NCH_3), 4,28 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-3'), 7,09 - 7,15 (m, 1 H, H-5'), 7,39 - 7,45 (m, 1 H, H-4'), 8,49 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 10,96 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 311 ($\text{MH}^+ - \text{Br}$).

Exemplo Preparativo 71

Preparação de 6-bromo-5-metil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida.

rendimento: 90%;

pf 110-112°C (Et_2O /hexanos);

IR (puro) 3195 (NH), 1665 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,68-1,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,94 - 2,06 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,09 (s, 3H, NCH_3), 4,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H, H-3'), 7,13 (td, $J = 8,1$ Hz, 0,9 Hz, 1 H, H-5'), 7,40 - 7,46 (m, 1 H, H-4'), 8,50 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 11,02 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 404 (M^+).

Exemplo Preparativo 72

Preparação de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $\text{Y} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 6-bromo-2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 91%;

pf 191 - 192°C (Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3331 (NH), 1696 (C=O), 1178 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,66 (t, J = 6,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,67-1,80 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,10 (s, 3H, NCH₃), 4,42 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 8,08 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 9,12 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 470, 472 (M⁺ - H₂O).

10 Exemplo Preparativo 73

Preparação de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde Y = Cl, R¹ = CH₃, R² = Br, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃).

15 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 6-bromo-5-metil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

20 rendimento: 84%;

pf 178°C dec (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3325 (NH), 1691 (C=O), 1178 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67-1,80 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,00 - 2,12 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,10 (s, 3H, NCH₃), 4,30 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 8,08 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 9,14 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 484, 486 (M⁺ - H₂O).

30 Exemplo Preparativo 74

Preparação de 4-(2-etoxibenzamido)-2-iodo-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃).

35 A uma solução agitada de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida (1,10 g, 3,34 mmol) em benzeno (30 ml) a 0°C foi adicionado em porções iodo (0,93 g, 3,67

mmol) e óxido de mercúrio (0,62 g, 2,84 mmol) alternadamente, e a mistura foi agitada por 2 h a 0°C. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 ml), lavada uma vez com solução aquosa de Na₂S₂C₃ diluída (100 ml), e a camada aquosa
 5 foi adicionalmente extraída com acetato de etila (100 ml). A camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄), filtrada e o filtrado foi evaporado até secar a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (acetato de etila a 20% em CHCl₃) para fornecer o composto título (1,51 g, 99%) como
 10 um sólido branco. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de acetato de etila/hexanos.

pf 157,5 - 158°C;

IR (puro) 3338, 3166 (NH), 1660 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 15 1,42-1,54 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,52 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,37 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,87 (s, 3H, NCH₃), 4,30 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, H-3'), 7,10 - 7,15 (m, 1 H, H-5'), 7,49 - 7,55 (m, 1 H, H-4'), 8,29 (dd, J = 7,8 Hz, 2,1 H, 1 H, H-6'), 9,43 (br
 20 s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 456 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 75

Preparação de 2-iodo-1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (12) onde R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃).

25 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 74 pelo uso de 1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida.

rendimento: 82%;

30 pf 169,5-170°C (acetato de etila/hexanos);

IR (puro) 3340, 3146 (NH), 1642 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃), 1,40-1,53 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,84 - 1,96 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,36 (t, J = 7,5
 35 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,10 (s, 3H, NCH₃), 4,42 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3,86 (s, 3H, NCH₃), 4,18 (t, J = 6,9 Hz, 2 H,

OCH₂CH₂CH₃), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,09 - 7,15 (m, 1 H, H-5'), 7,52 (ddd, J = 8,4 Hz, 7,5 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-4'), 8,22 (dd, J = 8,0 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 9,42 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 470 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 76

Preparação de 2-(2-etoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 4-(2-etoxibenzamido)-2-iodo-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida.

rendimento: 81%;

pf 178-178,5°C (Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3309 (NH), 1667 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,60 (t, J = 6,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,67-1,79 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,10 (s, 3H, NCH₃), 4,28 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,13 (td, J = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,39 - 7,45 (m, 1 H, H-4'), 8,49 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 10,96 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 438 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 77

Preparação de 6-iodo-5-metil-2-(2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (9) onde R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 2-iodo-1-metil-4-(2-n-propoxibenzamido)-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida.

rendimento: 98%;

pf 141 - 142°C (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3320 (NH), 1678 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,67-1,79 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,94 - 2,06 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,10 (s, 3H, NCH_3), 4,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-3'), 7,10 - 7,15 (m, 1 H, H-5'), 7,40 - 7,45 (m, 1H, H-4'), 8,50 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1 H, H-6'), 10,98 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 452 (MH^+).

10 Exemplo Preparativo 78

Preparação de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $Y = \text{Cl}$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{I}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

15 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 2-(2-etoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

20 rendimento: 75%;

pf 197°C dec ($\text{CHCl}_3/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3327 (NH), 1670 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,66 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,67-1,79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,11 (s, 3 H, NCH_3), 4,42 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 8,08 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 9,13 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6), 10,58 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 518 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

30 Exemplo Preparativo 79

Preparação de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4-H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (2) onde $Y = \text{Cl}$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{I}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

35 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 48 pelo uso de 6-iodo-5-metil-2-(2-n-

propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 93%;

5 pf 177°C dec (CHCl₃/Et₂O);

IR (puro) 3323 (NH), 1679 (C=O), 1175 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67-1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,00 - 2,12 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,30 (q, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 8,08 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6), 10,61 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH⁺ - H₂O).

Exemplo Preparativo 80

15 Preparação de 2-(5-(4-(cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(cianometil)piperidin-1-ila).

20 A uma mistura de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (200 mg, 0,49 mmol) e ácido trifluoroacético 4-(cianometil)piperidina (139 mg, 0,59 mmol) em diclorometano anidro (15 ml) em um banho de gelo foi adicionado
25 trietilamina (0,20 ml, 1,46 mmol) e a mistura foi agitada a 0°C sob atmosfera de nitrogênio por 2 h. A mistura de reação foi evaporada até secar sob pressão reduzida, e o resíduo oleoso resultante foi purificado por MPLC em sílica gel (elução de gradiente: 4:1 acetato de etila/hexanos seguido
30 por MeOH a 2% em CHCl₃) para fornecer o composto título (217 mg, 89%) como um sólido amarelo. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de EtOH/CHCl₃.

pf 217,5 - 218°C;

35 IR (puro) 3325 (NH), 2246 (CN), 1691 (C=O), 1164 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),

1,42 - 1,68 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,61 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68-1,80 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,84 - 1,93 (m, 2 H, 2 CH_{eq}), 2,29 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂CN), 2,40 (td, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,91 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 Hz, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 498 (MH⁺ - H₂O).

10 Exemplo Preparativo 81

Preparação de 2-(5-(4-(cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(cianometil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 96%;

pf 194-194,5°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3304 (NH), 2245 (CN), 1691 (C=O) e 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,41 - 1,59 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,60-1,80 (m, 3 H, CH e CH₂CH₂CH₃), 1,89 (br d, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 CH_{eq}), 1,98-2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,29 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂CN), 2,40 (td, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,91 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 Hz, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 512 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 82

Preparação de 2-(5-(4-(2-cianoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-cianoetil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de ácido trifluoroacético de 4-(2-cianoetil)piperidina no lugar de ácido trifluoroacético de 4-(cianometil)piperidina.

rendimento: 76%;

pf 225-225,5°C (EtOH/ CHCl_3);

IR (puro) 3325 (NH), 2243 (CN), 1692 (C=O), 1162 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,28 - 1,46 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,5,7 - 1,79 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ e 2 CH_{eq}), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2,33 - 2,39 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ e 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,37 (br d, $J = 11,7$ Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 512 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Exemplo Preparativo 83

Preparação de 2-(5-(4-(2-cianoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-cianoetil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido trifluoroacético de 4-(2-cianoetil)piperidina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-

d]pirimidin-4-ona e ácido - trifluoroacético 4-
(cianometil)piperidina.

rendimento: 96%;

pf 179-179,5°C (EtOAc/hexanos);

5 IR (puro) 3330 (NH), 2243 (CN), 1692 (C=O), 1165 (SO₂)
cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,30-1,42 (m, 2 H, 2
CH_{ax}), 1,57 - 1,79 (m, 7 H, CH, CH₂CH₂CN, CH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}),
10 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,33-2,39 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}),
2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CN), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 3,87 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3
H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,89 (s, 1 H,
H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7
15 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'),
10,69 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 526 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 84

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(etoxicarbonilmetil)piperidina-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
20 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃;
NR⁶R⁷ é 4-(etoxicarbonilmetil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
Preparativo 80 pelo uso de 4-(etoxicarbonilmetil)piperidina
25 no lugar de ácido trifluoroacético 4-(cianometil)piperidina.

rendimento: 74%;

pf 146-147°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3316 (NH), 1738, 1695 (C=O), 1161 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
30 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 1,31-1,46 (m, 2 H, 2
CH_{ax}), 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67 - 1,80 (m, 5
H, CH, CH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}), 2,21 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂CO₂),
2,39 (td, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, J =
7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,83 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2
35 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2 H,
CO₂CH₂CH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,89 (s, 1 H,

H-2), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 545 (MH^+).

Exemplo Preparativo 85

Preparação de 2-(5-(4-(etoxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(etoxicarbonilmetil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 4-(etoxicarbonilmetil)piperidina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido trifluoroacético 4-(cianometil)piperidina.

rendimento: 93%;

pf 147,5 - 148°C (EtOAc/ $CHCl_3$);

IR (puro) 3335 (NH), 1732, 1669 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3/TMS$) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, $CO_2CH_2CH_3$), 1,25 - 1,46 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,66-1,85 (m, 5 H, CH, $CH_2CH_2CH_3$ e 2 CH_{eq}), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H, CH_2CO_2), 2,33 - 2,45 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,83 (br d, $J = 11,7$ Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,09 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, $CO_2CH_2CH_3$), 4,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 559 (MH^+).

Exemplo Preparativo 86

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-etoxicarboniletil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-etoxicarboniletil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de 4-(2-etoxycarboniletil)piperidina no lugar de ácido trifluoroacético 4-(cianometil)piperidina rendimento: 77%;

5 pf 139,5 - 140°C EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3322 (NH), 1734, 1694 (C=O), 1162 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,17 - 1,44 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 1,52 - 1,68 (m, 2 H, CH₂CH₂CO₂), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,69 - 1,80 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}), 2,27 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CO₂), 2,33 (br t, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,83 (br d, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CO₂CH₂CH₃), 4,35 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 559 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 87

20 Preparação de 2-(5-(4-(2-etoxycarboniletil)piperidina-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-etoxycarboniletil)piperidin-1-ila).

25 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 4-(2-etoxycarboniletil)piperidina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido trifluoroacético 4-(cianometil)piperidina.

rendimento: 80%;

pf 134-135°C (EtOAc/CHCl₃);

35 IR (puro) 3335, 3300 (NH), 1735, 1688 (C=O), 1163 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),

1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,21 - 1,40 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,49-1,62 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 1,67-1,80 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e 2 CH_{eq}), 1,95 - 2,08 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 2,29 - 2,38 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,83 (br d, $J = 12,6$ Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,052 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,083 (s, 3 H, NCH_3), 4,24 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 Hz, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 573 (MH^+).

Exemplo Preparativo 88

Preparação de 2-(5-((S)-1-benziloxicarbonil-2-metilpropil)aminossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,5-2]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1), onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é ((S)-1-benziloxicarbonil-2-metilpropil)amino).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de cloridreto de éster benzil L-valina no lugar de ácido trifluoroacético 4-(cianometil)piperidina.

rendimento: 79%;

pf 103-104°C ($\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3327 (NH), 1741, 1674 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CHCH_3), 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CHCH_3), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,61 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68-1,76 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,05 - 2,21 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,87 (dd, $J = 9,9$ Hz, 5,1 Hz, 1 H, NCHCO_2), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,29 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,89 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5,27 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H, SO_2NH), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 Hz, H-3'), 7,10-7,26 (m, 5 H, ArH), 7,84 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 581 (MH^+).

Exemplo Preparativo 89

Preparação de 2-(5-((S)-1-benziloxicarbonil-2-metilpropil)aminossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 5 composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$,
 $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$, NR^6R^7 é ((S)-1-benziloxicarbonil-2-metilpropil)amino).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 80 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de éster benzila L-valina no
 10 lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido trifluoroacético 4-(cianometil)piperidina.

15 rendimento: 82%;

pf 126 - 127°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3330 (NH), 1741, 1675 (C=O), 1165 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,86 (d, J = 6,9 Hz, 3 H, CHCH₃),
 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3 H,
 20 CH₂CH₂CH₃), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,69-1,78
 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,14 (m, 3 H, OCH₂CH₂CH₃ e
 CH(CH₃)₂), 2,73 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,88 (dd, J =
 9,9 Hz, 5,1 Hz, 1 H, NCHCO₂), 4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,19 (t, J
 = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,89 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5,19 (d, J
 25 = 9,9 Hz, 1 H, SO₂NH), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,02 (d, J = 8,7
 Hz, 1 H, H-3'), 7,11 - 7,33 (m, 5 H, ArH), 7,85 (dd, J = 8,7
 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,95 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'),
 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) M/Z 595 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 90

30 Preparação de 4-(2-etoxi-5-nitrobenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (13) onde
 $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 28 pelo uso de 2-etoxi-5-cloreto de nitrobenzoíla
 35 no lugar de cloreto de 2-etoxibenzoíla.

rendimento: 96%;

pf 227-227,5°C (CHCl₃/Et₂O);

IR (puro) 3447, 3299 (NH), 1657, 1639 (C=O), 1341, 1288 (NO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 5 1,46 - 1,57 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,60 (t, J = 6,9 Hz, 3 H,
 OCH₂CH₃), 2,33 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,85 (s, 3 H,
 NCH₃), 4,42 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,54 (s, 1 H, H-2),
 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 8,39 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7
 Hz, 1 H, H-4'), 9,13 (br s, 1 H, NH), 9,16 (d, J = 2,7 Hz, 1
 10 H, H-6'); MS (FAB) m/z 375 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 91

Preparação de 4-(5-nitro-2-n-propoxibenzamido)-1-metil-
 3-n-propilpirrolo-5-carboxamida (um composto da fórmula (13)
 onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃).

15 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 Preparativo 28 pelo uso de 5-nitro-2-n-cloreto de
 propoxibenzoíla no lugar de cloreto de 2-etoxibenzoíla.

rendimento: 94%;

pf 224-224,5°C (CHCl₃/Et₂O);

20 IR (puro) 3388, 3186 (NH), 1659, 1639 (C=O), 1341, 1277
 (NO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,47 - 1,59 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 1,91 - 2,03 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,32 (t, J = 7,5
 25 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,85 (s, 3 H, NCH₃), 4,30 (t, J = 6,9 Hz,
 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,54 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1
 H, H-3'), 8,39 (dd, J = 8,7 Hz, 3,0 Hz, 1 H, H-4'), 9,12 (br
 s, 1 H, NH), 9,16 (d, J = 3,0 Hz, 1 H, H-6'); MS (FAB) m/z
 389 (MH⁺).

30 Exemplo Preparativo 92

Preparação de 2-(2-etoxi-5-nitrofenil)-5-metil-7-n-
 propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 composto da fórmula (10) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃,
 R⁴ = CH₂CH₃).

35 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 Preparativo 51 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-nitrobenzamido)-1-

metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida
rendimento: 77%;

pf 211-211,5°C (CHCl₃/Et₂O);

5 IR (puro) 3327 (NH), 1684 (C=O), 1341, 1268 (NO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58 - 1,70 (m, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,99 (s, 3 H,
NCH₃), 4,27 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,23 (s, 1 H, H-2),
10 7,36 (d, J = 9,3 Hz, 1 H, H-3'), 8,35 (dd, J = 9,3 Hz, 3,0
Hz, 1 H, H-4'), 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1 H, H-6'), 11,75 (br s,
1 H, NH); MS (FAB) m/z 357 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 93

Preparação de 5-metil-2-(5-nitro-2-n-propoxifenil)-7-n-
15 propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
composto da fórmula (10) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃,
R⁴ = CH₂CH₂CH₃).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
Preparativo 51 pelo uso de 1-metil-4-(5-nitro-2-n-
20 propoxibenzamido)-3-n-propilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-
(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-
carboxamida.

rendimento: 95%;

pf 181,5°C dec (CHCl₃/Et₂O);

25 IR (puro) 3324 (NH), 1689 (C=O), 1345, 1273 (NO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,68 - 1,82 (m, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 1,91 - 2,12 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,75 (t, J = 7,5
Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,28 (t, J = 6,3 Hz,
30 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,91 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, J = 9,3 Hz, 1
H, H-3'), 8,30 (dd, J = 9,3 Hz, 3,0 Hz, 1 H, H-4'), 9,36 (d,
J = 3,0 Hz, 1 H, H-6'), 10,61 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z
371 (MH⁺).

Exemplo Preparativo 94

35 Preparação de 2-(5-amino-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-
propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um

composto da fórmula (3) onde $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

Uma mistura de 2-(2-etoxi-5-nitrofenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (443 mg, 1,21 mmol e Pd a 5%/C (43 mg) em THF (10 ml) e EtOH (10 ml) foi purgado com gás hidrogênio três vezes e agitado vigorosamente sob atmosfera de hidrogênio (1 atm; um balão em temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi filtrada através de um tampão de Celite, e o filtrado foi evaporado até secar sob pressão reduzida. O resíduo amarelo resultante foi purificado por MPLC em sílica gel (MeOH a 1% em CHCl_3) para fornecer o composto título (388 mg, 98%) como um sólido amarelo pálido. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de EtOAc/hexanos.

pf 155,5-166°C;

IR (puro) 3542, 3297 (NH), 1647 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,53 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68 - 1,80 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,07 (s, 3 H, NCH_3), 4,16 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,76 (dd, $J = 9,3$ Hz, 3,0 Hz, 1 H, H-4'), 6,85 (s, 1 H, H-2), 6,87 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H, H-3'), 7,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H, H-6'); MS (FAB) m/z 327 (MH^+).

Exemplo Preparativo 95

Preparação de 2-(5-amino-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (3) onde $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 94 pelo uso de 5-metil-2-(5-nitro-2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-nitrofenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona. rendimento: 63%;

pf 94-96,5°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$);

IR (puro) 3505, 3439, 3312 (NH), 1676 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,84 - 2,03 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,20 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,22 (s, 3 H, NCH_3), 5,13 br s, 2 H, NH_2), 6,94 (dd, $J = 8,7$ Hz, 3,0 Hz, 1 H, H-4'), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,44 (s, 1 H, H-2), 7,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H, H-6'), 11,57 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 341 (MH^+).

Exemplo Preparativo 96

10 Preparação de 4-(5-bromo-2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (14) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 28 pelo uso de 5-bromo-2-cloreto de etoxibenzoíla no lugar de cloreto 2-etoxibenzoíla.

rendimento: 98%;

pf 158-159°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3445, 3174 (NH), 1656 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,47 - 1,59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,52 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,85 (s, 3 H, NCH_3), 4,27 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,52 (s, 1 H, H-2), 6,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,59 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 9,28 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 391 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Exemplo Preparativo 97

Preparação de 4-(5-bromo-2-n-propoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrol-5-carboxamida (um composto da fórmula (14) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

30 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 28 pelo uso de 5-bromo-2-n-cloreto de propoxibenzoíla no lugar de cloreto de 2-etoxibenzoíla.

rendimento: 89%;

pf 148-150°C (CHCl_3 /hexanos);

IR (puro) 3315, 3174 (NH), 1659, 1642 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,46 - 1,56 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,85 - 1,9 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,34 (s, 3 H, NCH_3), 4,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,53 (s, 1 H, H-2), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,59 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 9,28 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) M/Z 405 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Exemplo Preparativo 98

Preparação de 2-(5-bromo-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula 11) onde $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$.

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 4-(5-bromo-2-etoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida.

rendimento: 80%;

pf 151,5-152°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3318 (NH), 1690 (C=O) cm^{-1} ;

¹H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,59 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,67 - 1,80 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,25 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,87 (s, 1 H, H-2), 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,49 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,59 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 10,79 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 390 (M^+).

Exemplo Preparativo 99

Preparação de 2-(5-bromo-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (11) onde $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 51 pelo uso de 4-(5-bromo-2-n-propoxibenzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-(2-fluoroetoxi)benzamido)-1-metil-3-n-propilpirrólo-5-

carboxamida.

rendimento: 76%;

pf 118-119]C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3324 (NH), 1696 (C=O) cm^{-1} ;

5 ^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,68 - 1,80 (m, 2 H,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,93 - 2,05 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,73 (t, $J = 7,5$
Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,14 (t, $J = 6,6$ Hz,
2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,88 (s, 1 H, H-2), 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H,
10 H-3'), 7,50 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,60 (d, $J =$
2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,82 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 404
(M^+).

Exemplo Preparativo 100

Preparação de 2-(5-ciano-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-
15 propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
composto da fórmula (4) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

Uma mistura de 2-(5-bromo-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-
propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (560 mg,
20 1,43 mmol) e cianide de cobre (I) (2,57 g, 28,7 mmol) em 1-
metil-2-pirrolidinona (10 ml) foi aquecida a 190°C por 5 h, e
a seguir resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de
reação foi derramada em uma mistura resfriada de solução de
amônia aquosa a 29% (70 ml) e água (140 ml) em um banho de
25 gelo, e a suspensão azul escuro resultante foi agitada por 1
h em um banho de gelo. A mistura foi extraída com CHCl_3 (80
ml x 3), a camada orgânica combinada foi seca (MgSO_4),
filtrada e o filtrado foi evaporado até secar sob pressão
reduzida. O resíduo bruto foi solidificado de Et_2O /hexanos,
30 e o sólido resultante foi purificado por MPLC em sílica gel
(MeOH a 1% em CHCl_3) para fornecer o composto título (376 mg,
78%) como um sólido amarelo pálido. O composto
analiticamente puro foi obtido por cristalização de
 $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$.

35 pf 232,5 - 233°C ;

IR (puro) 3329 (NH), 2228 (CN), 1692 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,63 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68 - 1,79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,35 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,90 (s, 1 H, H-2), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,69 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 337 (MH^+).

Exemplo Preparativo 101

Preparação de 2-(5-ciano-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (4) onde $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 100 utilizando 2-(5-bromo-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-bromo-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 84%;

pf 179-180,5°C ($\text{CHCl}_3/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3333 (NH), 2225 (CN), 1689 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,68 - 1,80 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,98 - 2,09 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3); 4,24 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,90 (s, 1 H, H-2), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,69 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 351 (MH^+).

Exemplo 1

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, NR^6R^7 é 4-metilpiperazin-1-ila).

A uma mistura de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona

(170 mg, 0,41 mmol) e 1-metilpiperazina (69 μ l, 0,62 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (10 ml) ou EtOH (10 ml) foi adicionado trietilamina (115 μ l, 0,83 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por 1-12 h.

5 A mistura de reação foi evaporada até secar sob pressão reduzida, e o resíduo amarelo resultante foi purificado por MPLC em sílica gel (eluição de gradiente: MeOH a 2% em CHCl_3 seguido por MeOH a 3% em CHCl_3) para fornecer o composto título (161 mg, 82%) como um sólido amarelado. O composto
10 analiticamente puro foi obtido por cristalização de EtOAc/hexanos.

pf 220,5 - 221°C;

IR (puro) 3334 (NH), 1678 (C=O), 172 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
15 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,27 (s, 3 H, NCH_3), 2,49 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,11 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,35 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,88 (s, 1H, H-2), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,60 (br s, 1 H, NH);
20 MS (FAB) m/z 474 (MH^+).

Exemplo 2

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da
25 fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, NR^6R^7 é 4-metilpiperazin-1-ila).

A uma solução de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (77 mg, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (2 ml) foi adicionado 1 M HCl solução éter (180 μ l, 0,18 mmol) em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, e a solução foi agitada por aproximadamente 10
35 minutos. A mistura de reação foi derramada lentamente em éter anidro (50 ml), e os precipitados brancos resultantes

foram coletados por filtração. O sólido filtrado foi dissolvido em H₂O (20 ml), filtrado através de um filtro de membrana (0,45 µm), e o filtrado foi seco por congelamento para fornecer o composto título (79 mg, 95% com um sólido flexível quase branco.

pf 131,5°C dec;

IR (puro) 3334 (NH), 1686 (C=O), 1163 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58 - 1,70 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,66 - 2,83 (br s, 5 H, NCH₃ e 2 SO₂NCH_{ax}), 3,05 - 3,22 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{eq}), 3,35 - 3,54 (m, 2 H, 2 HNCH_{ax}), 3,72 - 3,88 (m, 2 H, 2 HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,23 (s, 1 H, H-2), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,86 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4), 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,58 (br s, 1 H, NH), 11,75 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 3

Preparação de 2-(5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 81%;

pf 183-183,5°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3297 (NH), 1695 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,07 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,27 (s, 3 H, NCH₃), 2,49 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H,

2 SO_2NCH_2), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,24 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 br s, 1 H, NH); MS (FAB) M/Z 488 (MH⁺).

Exemplo 4

Preparação de cloridreto de 2-(5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, NR^6R^7 é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 93%;

pf 124,5°C dec;

IR (puro) 3348 (NH), 1680 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1} ;

¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,57—1,70 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,70—1,81 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,75 (s, 3 H, NCH_3), 2,76—2,80 (m, 2 H, 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{ax}$), 3,08—3,22 (m, 2 H, 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{eq}$), 3,35—3,50 (m, 2 H, 2 $^+\text{HNCH}_{ax}$), 3,81 (br d, $J = 12,3$ Hz, 2 H, 2 $^+\text{HNCH}_{eq}$), 3,99 (s, 3 H, NCH_3), 4,14 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,24 (s, 1 H, H-2), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,87 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6), 10,93 (br s, 1 H, NH⁺), 11,76 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 5

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, NR^6R^7 é 4-etilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 1-etilpiperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

rendimento: 89%;

pf 200-200,5°C (CHCl₃/EtOAc/hexanos);

5 IR (puro) 3332 (NH), 1680 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H,
OCH₂CH₃), 1,67 - 1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,40 (q, J = 7,2
Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 2,53 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂),
10 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (dd, J = 5,1 Hz,
4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 6,9
Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1
H, H-3'), 7,80 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d,
J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z
15 488 (MH⁺).

Exemplo 6

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-n-propilpiperazin-1-ilssulfenil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
20 onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃;
NR⁶R⁷ é 4-n-propilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 utilizando 1-n-propilpiperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

25 rendimento: 76%;

pf 202,5°C dec (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3332 (NH), 1677 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3 H,
NCH₂CH₂CH₃), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,37 - 1,50
30 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₃), 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,64
- 1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,28 (dd, J = 7,8 Hz, 7,5 Hz, 2 H,
NCH₂CH₂CH₃), 2,52 (dd, J = 4,8 Hz, 3,9 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71
(t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,10 (dd, J = 4,8 Hz, 3,9
Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 6,9 Hz,
35 2 H, OCH₂CH₃), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H,
H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J =

2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 502 (MH⁺).

Exemplo 7

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-n-propilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-n-propilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-n-propilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 98%;

pf 232,5°C dec;

IR (puro) 3334 (NH), 1686 (C=O), 1163 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, NCH₂CH₂CH₃), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,56 - 1,72 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃ e NCH₂CH₂CH₃), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,82 (br dd, J = 12,3 Hz, 11,7 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 2,94 - 3,07 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₃), 3,05 - 3,17 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{eq}), 3,47 - 3,58 (m, 2 H, 2 ¹HNCH_{ax}), 3,79 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 ¹HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,25 (s, 1 H, H-2), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,87 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,69 (br s, 1 H, NH), 11,82 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 8

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-isopropilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 1-isopropilpiperazina no lugar de 1-

metilpiperazina.

rendimento: 87%;

pf 241,5°C dec (CHCl₃/Et₂O);

IR (puro) 3333 (NH), 1680, 1672 (C=O), 1177 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,990 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,993 (t, J = 6,6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67 - 1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,60 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,61 - 2,68 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,09 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6), 10,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 502 (MH⁺).

Exemplo 9

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-isopropilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 98%;

pf 244,5°C dec;

IR (puro) 3336 (NH), 1684 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,23 (t, J = 6,6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,57 - 1,72 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,76 - 2,88 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,07 - 3,19 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{eq}), 3,30 - 3,56 (m, 3 H, CH(CH₃)₂ e 2 ¹HNCH_{ax}), 3,82 (br d, J = 12,3 Hz, 2 H, 2 ¹HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,24 (s, 1 H, H-

2), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,88 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,38 (br s, 1 H, NH⁺), 11,78 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 10

5 Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

10 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

rendimento: 92%;

pf 204,5-205°C (EtOAc/hexanos);

15 IR (puro) 3335 (NH), 1678 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,66 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,62 - 2,75 (m, 8 H, NCH₂CH₂F, 2 NCH₂ e CH₂CH₂CH₃), 3,13 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,49 (ddd, $J = 47,4$ Hz, 5,1 Hz, 4,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 506 (MH⁺).

25 Exemplo 11

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

30 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 utilizando 2-(2-etoxi-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metila-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 99%;

pf 76°C dec;

IR (puro) 3333 (NH), 1684 (C=O), 1164 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 5 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58 - 1,70 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,74 - 2,91
 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,18 - 3,33 m, 2 H, 2 SO₂NCH_{eq}), 3,47 -
 3,68 (m, 4 H, NCH₂CH₂F e 2 ¹HNCH_{ax}), 3,73 - 3,87 (m, 2 H, 2
¹HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2 H,
 10 OCH₂CH₃), 4,85 (br d, J = 47,1 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,25 (s, 1
 H, H-2), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,87 (dd, J = 8,7
 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),
 11,14 (br s, 1 H, NH⁺), 11,87 (br, s 1 H, NH).

Exemplo 12

15 Preparação de 2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-
 ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
 4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
 onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ =
 CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

20 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-
 7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e
 cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-
 clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
 25 4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

rendimento: 82%;

pf 158-159°C (EtoAc/hexanos);

IR (puro) 3339 (NH), 1673 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 30 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,79 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,62 - 2,75 (m, 8
 H, NCH₂CH₂F, 2 NCH₂ e CH₂CH₂CH₃), 3,13 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz,
 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2
 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,49 (ddd, J = 47,7 Hz, 5,1 Hz, 4,5 Hz, 2 H,
 35 NCH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-
 3'), 7,80 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J =

2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH⁺; MS (FAB) m/z 520 (MH⁺).

Exemplo 13

Preparação de cloridreto de 2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

rendimento: 99%;

pf 107°C dec;

IR (puro) 3351 (NH), 1677 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,58 - 1,70 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,70 - 1,80 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,74 - 2,88 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,17 - 3,34 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{eq}), 3,46 - 3,68 (m, 4 H, NCH₂CH₂F e 2 ¹HNCH_{ax}), 3,73 - 3,87 (m, 2 H, 2 ¹HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,84 (br d, J = 48,0 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,24 (s, 1 H, H-2), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,87 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,03 (br s, 1 H, NH⁺), 11,80 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 14

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo

1 pelo uso de cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

rendimento: 85%;

pf 217,5 - 218°C EtOAc/CHCl₃/hexanos);

5 IR (puro) 3333 (NH), 1676 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,69 - 1,89 (m, 4 H, CH₂CH₂CHF e CH₂CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,54 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,10 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 46,8 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH⁺).

15

Exemplo 15

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-7-etil-5-metil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

20

Uma mistura de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxâmida (270 mg, 0,52 mmol) e t-BuOK (244 mg, 2,16 mmol) em t-BuOH anidro (10 ml) foi aquecida a 80°C sob atmosfera de nitrogênio por 5 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e foi evaporada até secar a vácuo. O resíduo resultante foi diluído com água (20 ml), acidificado até aproximadamente pH 8 com 1 N de solução HCl aquosa, e foi extraído com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄), filtrada, e evaporada até secar a vácuo para fornecer um sólido branco. O produto bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (MeOH a 3% em CHCl₃) para fornecer o composto título (247 mg, 95%) como um sólido branco. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de CH₂Cl₂/EtOAc/hexanos.

30

35

pf 193-194°C;

IR (puro) 3328 (NH), 1670 (C=O), 1165 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₃),
 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,71 - 1,89 (m, 2 H,
 5 CH₂CH₂F), 2,47 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,54 (dd, J =
 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2 H,
 CH₂CH₃), 3,10 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08
 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,43 (dt,
 J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 6,90 (s, 1 H, H-2), 7,13
 10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1
 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H,
 NH); MS (FAB) m/z 506 (MH⁺).

Exemplo 16

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-
 15 1-ilssulfonil)fenil)-7-(3-fluoropropil)-5-metil-3,5-diidro-
 4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
 onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ =
 CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 20 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-
 ilssulfonil)benzamido)-3-(3-fluoropropil)-1-metilpirrol-5-
 carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-
 fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etil-1-
 metilpirrol-5-carboxamida.

25 rendimento: 87%;

pf 225°C dec (CH₂Cl₂/éter);

IR (puro) 3330 (NH), 1680 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃),
 1,71 - 1,88 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,03 - 2,23 (m, 2 H,
 30 CH₂CH₂CH₂F), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH), 2,54 (dd, J =
 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2 H,
 CH₂CH₂CHF), 3,10 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂),
 4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH), 4,41
 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 4,52 (dt, J =
 35 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,92 (s, 1 H, H-2), 7,13
 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1

H, H-4', 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH^+).

Exemplo 17

Preparação de 7-ciclopropilmetil-2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 =$ ciclopropilmetil, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 3-ciclopropilmetil-4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-metilpirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 92%;

pf 223-224,5°C (CH_2Cl_2 /EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3328 (NH), 1685 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 0,27 - 0,32 (m, 2 H, c- C_3H_5), 0,49 - 0,55 (m, 2 H, c- C_3H_5), 0,98 - 1,12 (m, 1 H, c- C_3H_5), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,70 - 1,89 (m, 2H, CH_2CH_2F), 2,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 2,54 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H, $CHCH_2$), 3,10 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,10 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,43 (dt, $J = 47,1$ Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH_2CHF), 7,00 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3), 7,89 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH^+).

Exemplo 18

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-etil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo

15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-etil pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etil-1-metilpirrol-5-carboxamida.

5 Rendimento: 87%;

pf 182-182,5°C (CH₂Cl₂/EtOAc/éter);

IR (puro) 3334 (NH), 1681 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,71 - 1,89 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,54 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,78 (q, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH), 3,08 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 15 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 6,98 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH⁺).

Exemplo 19

20 Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

25 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propil pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

30 Rendimento: 95%;

pf 163-164°C (EtOAc/éter/hexanos);

IR (puro) 3332 (NH), 1671 (C=O), 1174 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂NCH₂CH₃), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68 - 1,80 35 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,40 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂NCH₂CH₃),

2,53 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,72 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,11 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,35 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 6,69 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 502 (MH^+).

Exemplo 20

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-isopropilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propil pirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrólo-5-carboxamida.

Rendimento: 90%;

20 pf 179,5-180°C (CH_2Cl_2 / EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3331 (NH), 1678 (C=O), 1174 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68 - 1,80 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,60 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,65-2,74 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,09 (br dd, $J = 4,8$ Hz, 4,4 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,35 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 6,96 (s, 1 H, H-2), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 516 (MH^+).

Exemplo 21

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)

onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propil pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 93%;

pf 187-188°C (CH_2Cl_2 /EtOAc/éter);

10 IR (puro) 3334 (NH), 1676 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68 - 1,89 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_3$ e CH_2CHCHF), 2,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, CH_2CH_2CHF), 2,54 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,10 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,43 (dt, $J = 47,1$ Hz, 6,0 Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_2F$), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 6,97 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+).

Exemplo 22

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-

25 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-n-propil pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 93%;

pf 159-160,5°C (EtOAc/éter/hexanos);

35 IR (puro) 3324 (NH), 1688 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH_2CH_2CH),

1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 1,65 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68 - 1,81 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,55 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,61 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,12 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,37 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 6,97 (s, 1H, H-2), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 3,7$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 518 (MH^+).

Exemplo 23

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-etilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil) pirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrólo-5-carboxamida.

Rendimento: 93%;

pf 161-162°C (EtOAc/éter/hexanos);

IR (puro) 3330 (NH), 1680 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CHNCH}_2\text{CH}_3$), 1,65 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2,06 - 2,22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}$), 2,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 2,53 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,11 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, $\text{CHNCH}_2\text{CH}_3$), 4,52 (dt, $J = 47,4$ Hz, 6,0 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 7,00 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,7' (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH^+).

Exemplo 24

Preparação de 2-(5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-etilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(5-(4-etilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 92%;

pf 137-138°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3320 (NH), 1688 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂NCH₂CH₃), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CHNCH₂CH₃), 1,99 - 2,23 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e OCH₂CH₂CH₃), 2,40 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂NCH₂CH₃), 2,53 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,11 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,24 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, CHNCH₂CH₃), 4,52 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,99 (s, 1H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,73 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH⁺).

Exemplo 25

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-isopropilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-

carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 82%;

5 pf 182-182,5°C (CH₂Cl₂/EtOAc/éter);

IR (puro) 3330 (NH), 1677 (C=O), 1173 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,04 - 2,23 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,60 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,62 - 2,71 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,09 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,35 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,52 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 6,99 (s, 1 H, H-2), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,70 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH⁺).

Exemplo 26

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

30 Rendimento: 93%;

pf 194-194,5°C (CH₂Cl₂/EtOAc/éter);

IR (puro) 3330 (NH), 1682 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,71 - 1,89 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,05 - 2,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂F), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,54 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2

NCH₂), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,10 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,52 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 7,00 (s, 1H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,37 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,70 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH⁺).

Exemplo 27

10 Preparação de sulfato de hidrogênio de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

20 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e solução de H₂SO₄ etanólico a 10% no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e solução etérea HCl 1 N.

Rendimento: 95%;

pf 90,5-91°C;

25 IR (puro) 3330 (NH), 1717 (C=O), 1162 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 6 H, NCH₂CH₃ e OCH₂CH₃), 1,91 - 2,12 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e NCH₂CH₂CH₂F), 2,55 - 2,67 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,14 - 3,28 (m, 4H, 2 SO₂NCH₂), 3,52-3,63 (m, 2 H, 2 ¹HNCH_{ax}), 3,75-3,86 (m, 2 H, 2 ¹HNCH_{eq}), 4,25 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,51 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e NCH₂CH₂CH₂F), 7,39 (s, 1 H, H-2), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,88 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,22 (br s, 1 H, NH), 10,86 (br s, 1 H, NH⁺).

Exemplo 28

Preparação de 2-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_2F$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrólo-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrólo-5-carboxamida.

Rendimento: 94%;

pf 143-144°C (EtOAc/hexanos);

15 IR (puro) 3318 (NH), 1687 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,71 - 1,88 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 1,99 - 2,23 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e OCH₂CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 2,54 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,10 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,1 Hz, -6,0 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CH₂F), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,52 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CHF), 7,00 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,74 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 566 (MH⁺).

Exemplo 29

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_2F$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)benzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrólo-5-

carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 66%;

5 pf 164-165°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3526 (OH), 3322 (NH), 1694 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, NCH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,06 - 2,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂F), 2,54 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 2,61 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 3,12 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,57 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 4,53 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 7,00 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,71 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 536 (MH⁺).

Exemplo 30

20 Preparação de 2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-diidro-4H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₂CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₂F, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxietil)piperazin-25 1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 15 pelo uso de 4-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-(3-fluoropropil)pirrol-5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 82%;

pf 162-163°C (EtOAc/hexanos);

35 IR (puro) 3526 (OH), 3325 (NH), 1685 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),

1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 2,00 - 2,23 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,35 (br s, 1H, OH), 2,55 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,62 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 3,12 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 4,53 (dt, $J = 47,1$ Hz, 5,7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 7,00 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,75 (br s, 1 H, NH); MS (EAB) m/z 550 (MH^+).

Exemplo 31

Preparação de 2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-
15 4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
15 pelo uso de 4-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxibenzamido)-1-etil-3-n-propil pirrol-
20 5-carboxamida no lugar de 4-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilssulfonil)benzamido)-3-etila-1-metilpirrol-5-carboxamida.

Rendimento: 87%;

25 pf 159,5-160,5°C (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3519 (OH), 3330 (NH), 1684 (C=O), 1164 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3
30 H, NCH_2CH_3), 1,68 - 1,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,30 (br s, 1H, OH), 2,55 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2,61 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,12 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,25
35 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 6,97 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-

3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, $2,4$ Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,70 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH⁺).

Exemplo 32

5 Preparação de sulfato de hidrogênio de 2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_2CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-
10 hidroxietil)piperazin-1-ila).

A uma solução de 2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (140 mg, 0,26 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (7 ml) foi adicionada solução de H_2SO_4 etanólico
15 a 10% (177 μ l, 0,32 mmol) em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio, e a solução foi agitada por aproximadamente 20 minutos. A mistura de reação foi derramada lentamente em éter anidro (40 ml), e os precipitados brancos resultantes foram coletados por
20 filtração.

Rendimento: 92%;

$p_m = 84,5^\circ$ dec (CH_2Cl_2/Et_2O);

IR (puro) 3338 (NH), 1716 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1} ;

¹H NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$),
25 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, NCH_2CH_3), 1,58 - 1,71 (m, $2H$, $CH_2CH_2CH_3$), 1,70-1,82 (m, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 2,66 - 2,82 (m, 2 H, $2 SO_2NCH_{ax}$), 3,13 - 3,28 (m, $4H$, NCH_2CH_2 e $2 SO_2NCH_{eq}$), 3,49 - 3,62 (m, $2H$, $2 H^+NCH_{ax}$), 3,66 - 3,82 (m, 4 H, CH_2CH_2CH e $2 H^+NCH_{eq}$), 4,15 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$),
30 4,38 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_3), 7,34 (s, 1 H, H-2), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,87 (dd, $J = 8,7$ Hz, $2,4$ Hz, 1 H, H-4'), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 9,32 (br s, 1 H, NH⁺).

35 Exemplo 33

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-

fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 99%;

pf 123°C dec;

IR (puro) 3318 (NH), 1682 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58 - 1,70 (m, 2 H, CH₂CH₂CH), 2,01 - 2,15 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,81 (br t, J = 13,2 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,08 - 3,24 (m, 4 H, NCH₂CH₂ e 2 SO₂NCH_{eq}), 3,49 - 3,67 (m, 2H, 2 ¹HNCH_{ax}), 3,81 (br d, J = 12,6 Hz, 2 H, 2 ¹HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,51 (dt, J = 46,8 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,25 (s, 1 H, H-2), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,88 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,92 (br s, 1 H, NH⁺), 11,83 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 34

Preparação de sulfato de hidrogênio de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e solução de H₂SO₄ etanólico a

10% no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1 N de solução etérea HCl.

Rendimento: 90%;

5 pf 82°C dec;

IR (puro) 3314 (NH), 1717 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH), 1,58 - 1,70 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,93 - 2,11 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,56 - 2,74 (m, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,15 - 3,30 (m, 4 H, NCH₂CH₂ e 2 SO₂NCH_{eq}), 3,53 - 3,65 (m, 2 H, 2 H⁺NCH_{ax}), 3,75 - 3,88 (m, 2 H, 2 H⁺NCH_{eq}), 4,00 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,51 (dt, J = 47,4 Hz, 5,6 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,27 (s, 1 H, H-2), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 9,30 (br s, 1 H, NH⁺).

Exemplo 35

Preparação de fosfato de hidrogênio de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e solução de H₃PO₄ etanólica a 10% no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1 N de solução etérea HCl.

Rendimento: 91%;

pf 83°C dec;

IR (puro) 3311 (NH), 1662 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,57 - 1,70 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,84 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,41 (t, J = 7,2

Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 2,56 (br s, 4 H, 2 NCH_2), 2,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,93 (br s, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,99 (s, 3 H, NCH_3), 4,22 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,41 (dt, $J = 47,4$ Hz, 5,7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 11,72 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 36

Preparação de ácido metanossulfônico de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (I) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e solução de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 10% no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1 N de solução etérea HCl.

Rendimento: 90%;

pf 74°C dec;

IR (puro) 3321 (NH), 1683 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,58 - 1,70 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,93 - 2,11 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 2,33 (s, 3 H, CH_3SO_3), 2,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,65 (br t, $J = 11,4$ Hz, 2 H, 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{2\text{ax}}$), 3,15 - 3,30 (m, 4 H, NCH_2CH_2 e 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{\text{eq}}$), 3,59 (br d, $J = 12,9$ Hz, 2 H, 2 $^+\text{HNCH}_{2\text{ax}}$), 3,81 (br d, $J = 12,9$ Hz, 2 H, 2 $^-\text{HNCH}_{\text{eq}}$), 4,00 (s, 3 H, NCH_3), 4,24 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,51 (dt, $J = 47,4$ Hz, 5,7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 7,26 (s, 1 H, H-2), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 9,34 (br s, 1 H, NH^+).

Exemplo 37

Preparação de 2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-

ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

5 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 90%;

pf 154-154,5°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3337 (NH), 1684 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 15 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,87 (m, 4 H, CH₂CH₂CHF e CH₂CH₂CH₃), 2,03 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,54 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃),
 20 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH⁺).

25 Exemplo 38

Preparação de cloridreto de 2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-

diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 88%;

pf 105°C dec;

IR (puro) 3318 (NH), 1685 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,58 - 1,70 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 1,70 - 1,80 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,00 - 2,17 (m, 2
 H, CH₂CH₂CH₂F), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,81 (br
 t, J = 10,8 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,10 - 3,24 (m, 4 H, NCH₂CH₂
 10 e 2 SO₂NCH_{eq}), 3,56 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H, 2 ¹HNCH_{ax}), 3,80
 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H, 2 ¹HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,14
 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,51 (dt, J = 47,1 Hz, 5,7
 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,24 (s, 1 H, H-2), 7,43 (d, J = 9,0 Hz,
 1 H, H-3'), 7,87 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,99
 15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,85 (br s, 1 H, NH⁺), 11,75 (br
 s, 1 H, NH).

Exemplo 39

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-((R)-3-fluoro-2-
 metilpropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-
 20 propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H,
 R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-((R)-3-fluoro-2-
 metilpropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 25 1 pelo uso de cloridreto de 1-((R)-3-fluor-2-
 metilpropil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 90%;

pf 212,5- 213°C (CHCl₃/Et₂O);

IR (puro) 3332 (NH), 1676 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

30 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, CHCH₃),
 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3
 H, OCH₂CH), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH), 1,82 - 2,03 (m, 1
 H, CHCH₃), 2,16 (ddd, J = 12,6 Hz, 6,6 Hz, 1,8 Hz, 1 H,
 NCH₂CH), 2,33 (dd, J = 12,6 Hz, 8,4 Hz, 1 H, NCH₂CH), 2,45 -
 35 2,58 (m, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃),
 3,07 - 3,10 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,27

(ddd, $J = 47,4 \text{ Hz}$, $5,4 \text{ Hz}$, $2,7 \text{ Hz}$, 2 H , CHCH_2F), $4,36$ (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2 H , OCH_2CH_3), $6,89$ (s, 1 H , H-2), $7,13$ (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 1 H , H-3'), $7,81$ (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}$, $2,1 \text{ Hz}$, 1 H , H-4'), $8,86$ (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1 H , H-6'), $10,63$ (br s, 1 H , NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+).

Exemplo 40

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-((S)-3-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-((S)-3-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-((S)-3-fluor-2-metilpropil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 90%;

pf $212,5 - 213^\circ\text{C}$ ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$);

$[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +5,2^\circ$ ($c=2,0$, CHCl_3);

IR (puro) 3332 (NH), 1676 (C=O), 1169 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ $0,92$ (d, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 3 H , CHCH_3), $0,99$ (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3 H , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $1,64$ (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3 H , OCH_2CH_3), $1,67 - 1,79$ (m, 2 H , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $1,82 - 2,03$ (m, 1 H , CHCH_3), $2,16$ (ddd, $J = 12,6 \text{ Hz}$, $6,6 \text{ Hz}$, $1,8 \text{ Hz}$, 1 H , NCH_2CH), $2,33$ (dd, $J = 12,6 \text{ Hz}$, $8,4 \text{ Hz}$, 1 H , NCH_2CH), $2,45 - 2,58$ (m, 4 H , 2 NCH_2), $2,71$ (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2 H , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $3,07 - 3,10$ (m, 4 H , $2 \text{ SO}_2\text{NCH}_2$), $4,08$ (s, 3 H , NCH_3), $4,27$ (ddd, $J = 47,4 \text{ Hz}$, $5,4 \text{ Hz}$, $2,7 \text{ Hz}$, 2 H , CHCH_2F), $4,36$ (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2 H , OCH_2CH_3), $6,89$ (s, 1 H , H-2), $7,13$ (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 1 H , H-3'), $7,81$ (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}$, $2,1 \text{ Hz}$, 1 H , H-4'), $8,86$ (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1 H , H-6'), $10,63$ (br s, 1 H , NH); MS (FAB) m/z 534 (MH^+).

Exemplo 41

Preparação de 2-(5-(4-(1,3-difluoroisopropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$;

NR⁶R⁷ é 4-(1,3-difluoroisopropil)piperazin-1-ila .

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-(1,3-difluoroisopropil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 75%;

pf 218,5- 219°C (CHCl₃/EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3338 (NH), 1676 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67 - 1,80 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,82 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,87 - 3,06 (m, 1 H, NCH), 3,10 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,56 (dd, J = 48,0 Hz, 5,1 Hz, 4 H, 2 CHCH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH⁺).

Exemplo 42

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(4-fluorobutil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(4-fluorobutil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de ácido trifluoroacético de 1-(4-fluorobutil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 53%;

pf 188-189°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3326 (NH), 1678 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,50 - 1,70 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂F), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,37 (dd, J = 7,5 Hz, 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₃), 2,53 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,10 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,40 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz,

2 H, CH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1 H, NH); MS (EI) m/z 533 (M⁺).

5 Exemplo 43

Preparação de 2-5-(4-(4-fluorobutil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R₄ = 10 CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(4-fluorobutil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido trifluoroacético de 1-(4-fluorobutil)piperazina no 15 lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 74%;

pf 162- 163°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

20 IR (puro) 3335 (NH), 1633 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH), 1,50 - 1,94 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,09 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,56 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 25 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,40 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,69 (br s, 1 H, NH); 30 MS (FAB) m/z 548 (MH⁺).

Exemplo 44

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um 35 composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H,

$R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 80%;

pf 243- 243,5°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3337 (NH), 1676 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 10 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,77 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,96 (q, J = 9,6 Hz, 2 H, CH₂CF₃), 3,13 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,89 (s, 1
 15 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 542 (MH⁺).

Exemplo 45

Preparação de 2-(2-n-propoxi-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 20 composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-
 30 diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 72%;

pf 189,5-190°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3315 (NH), 1681 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 35 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,71 (t, J = 7,5

Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,77 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,96 (q, $J = 9,3$ Hz, 3 H, CH_2CF_3), 3,13 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,25 (t, $\bar{J} = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH^+).

Exemplo 46

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 87%;

pf 219- 220°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3339 (NH), 1684 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,14 - 2,30 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$), 2,56 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,11 (br dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH^+).

Exemplo 47

Preparação de 2-(2-n-propoxi-5-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3,3,3-

trifluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 81%;

pf 177-178°C (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3339 (NH), 1676 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,14 - 2,30 (m, 2 H, CH₂CH₂CF₃), 2,56 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂CF₃), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 570 (MH⁺).

Exemplo 48

Preparação de 2-(5-(4-(2-cloroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-cloroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-(2-cloroetil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 87%;

pf 226°C dec (CHCl₃/Et₂O);

IR (puro) 3335 (NH), 1678 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67 - 1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,62 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71

(t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,72 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3,12 (br dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,51 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 522 (M^+).

Exemplo 49

Preparação de 2-(5-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3-cloropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-(3-cloropropil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 94%;

pf 203°C ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$);

IR (puro) 3333 (NH), 1679 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,67 - 1,80 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,83 - 1,91 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2,49 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 2,54 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,2 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,10 (br dd, $J = 4,8$ Hz, 4,2 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,52 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 536 (M^+).

Exemplo 50

Preparação de cloridreto de 2-(5-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3-cloropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(5-(4-(3-cloropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 99%;

pf 135°C dec;

IR (puro) 3338 (NH), 1682 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58 - 1,70 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 2,10 - 2,19 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂Cl), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,80 (br t, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,10 - 3,24 (m, 4 H, NCH₂CH₂ e 2 SC₂NCH_{eq}), 3,54 - 3,59 (m, 2 H, 2 ⁺HNCH_{ax}), 3,71 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, CH₂CH₂Cl), 3,77 - 3,82 (m, 2 H, 2 ⁺HNCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,25 (s, 1 H, H-2), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,88 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,99 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6), 10,33 (br s, 1 H, NH⁺).

Exemplo 51

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 99%;

pf 175°C dec (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3329, 3323 (NH e OH), 1675 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58 - 1,80 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 2,36 (br s, 1 H, OH), 2,55 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,61 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t,

$J = 7,5 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,12 (br dd, $J = 5,1 \text{ Hz}$, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,58 (br t, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,39 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2 H, OCH_2CH_3), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2, \text{ Hz}$, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 504 (MH^+).

Exemplo 52

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 99%;

pf 96°C dec;

IR (puro) 3327 (NH e OH), 1679 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,93 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,36 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 1,56 - 1,74 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,59 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,91 (br t, $J = 11,7 \text{ Hz}$, 2 H, 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{\text{ax}}$), 3,10 - 3,27 (m, 4 H, NCH_2CH_2 e 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{\text{eq}}$), 3,58 (br d, $J = 11,7 \text{ Hz}$, 2 H, 2 $^+\text{HNCH}_{\text{ax}}$), 3,68 - 3,82 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e 2 $^+\text{HNCH}_{\text{eq}}$), 4,00 (s, 3 H, NCH_3), 4,10 (br s, 1 H, OH), 4,23 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7,26 (s, 1 H, H-2), 7,42 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'), 7,88 (dd, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,00 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1 H, H-6'), 10,60 (br s, 1H, NH^+), 11,95 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 53

Preparação de 2-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da

fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 98%;

pf 228°C dec (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3539, 3338 (NH e OH), 1677 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,80 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,34 (br s, 1 H, OH), 2,55 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,61 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,57 (br s, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 518 (MH⁺).

Exemplo 54

Preparação de cloridreto de 2-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 99%;

pf 66,5°C dec;

IR (puro) 3332 (NH e OH), 1676 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 5 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,56 - 1,80 (m, 4 H, -2
 CH₂CH₂CH₃), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,91 (br t, J
 = 11,7 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,12 - 3,27 (m, 4 H, NCH₂CH₂ e 2
 SO₂NCH_{eq}), 3,58 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 ¹HNCH_{ax}), 3,68 -
 3,85 (m, 4 H, CH₂CH₂OH e 2 ¹HNCH_{eq}), 4,00 (s, 3 H, NCH₃), 4,15
 10 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,66 (br s, 1 H, OH), 7,28
 (s, 1 H, H-2), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J =
 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),
 10,85 (br s, 1H, NH⁺), 12,01 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 55

15 Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-
 hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-
 propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H,
 R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-
 20 hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 1 pelo uso de 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 1-
 metilpiperazina.

Rendimento: 99%;

25 pf 180,5°C dec (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3460, 3331 (NH e OH), 1677 (C=O), 1168 (SO₂)
 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67 - 1,80 (m, 4 H,
 30 CH₂CH₂CH₂OH e CH₂CH₂CH₃), 2,58 - 2,65 (m, 6 H, NCH₂CH₂ e 2
 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,09 (br s, 4 H,
 2 SO₂NCH₂), 3,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,08 (s, 3
 H, NCH₃), 4,26 (br s, 1 H, OH), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H,
 OCH₂CH₃), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-
 35 3'), 7,77 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J =
 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 518

(MH⁺).

Exemplo 56

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 98%;

pf 31°C dec;

IR (puro) 3333 (NH e OH), 1684 (C=O), 1163 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58 - 1,76 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,78 - 1,90 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂OH), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,84 (br t, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,04 - 3,20 (m, 4 H, NCH₂CH₂ e 2 SO₂NCH_{eq}), 3,42 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 3,52 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 ⁺HNCH_{ax}), 3,80 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 ⁺HNCH_{eq}), 4,00 (s, 3 H, NCH₃), 4,21 (br s, 1 H, OH), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,27 (s, 1 H, H-2), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,37 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,05 (br s, 1H, NH⁺), 11,95 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 57

Preparação de 2-(5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-

7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

5 Rendimento: 94%;

pf 162,5°C dec (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3484, 3302 (NH e OH), 1669 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

10 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,64 - 1,80 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂OH e CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,58 - 2,64 (m, 6 H, NCH₂CH₂ e 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,08 (br s, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,26 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,28 (br s, 1 H, OH), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,77 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,69 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 532 (MH⁺).

Exemplo 58

20 Preparação de cloridreto de 2-(5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

30 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 2 pelo uso de 2-(5-(4-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 99%;

pf 62,5°C dec;

35 IR (puro) 3347, 3321 (NH e OH), 1689 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),

0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,57 - 1,87 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,89 (br t, $J = 11,7$ Hz, 2 H, 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{\text{ax}}$), 3,01 - 3,19 (m, 4 H, NCH_2CH_2 e 2 $\text{SO}_2\text{NCH}_{\text{eq}}$), 3,44 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,52 (br d, $J = 11,7$ Hz, 2 H, 2 HNCH_{ax}), 3,79 (br d, $J = 11,7$ Hz, 2 H, 2 HNCH_{eq}), 4,00 (s, 3 H, NCH_3), 4,15 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,71 (br s, 1 H, OH), 7,29 (s, 1 H, H-2), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 11,13 (br s, 1H, NH^+), 12,05 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 59

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(4-hidroxibutil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(4-hidroxibutil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 1-(4-hidroxibutil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 72%;

pf 196,5°C dec (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3332 (NH e OH), 1676 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,60 - 1,79 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,41 (br s, 2 H, NCH_2CH_2), 2,60 (br t, $J = 4,8$ Hz, 4 H, NCH_2), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,13 (br s, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,49 (br s, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,78 (br s, 1 H, OH), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,77 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (EI) m/z 532 (MH^+).

Exemplo 60

Preparação de cloridreto de 2-(2-etoxi-5-(4-(4-hidroxibutil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um

composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$,
 $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(4-hidroxi-
 hidroxibutil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 5 2 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(3-hidroxi-
 ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-
 metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-
 diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

10 Rendimento: 98%;

pf 62°C dec;

IR (puro) 3334 (NH e OH), 1680 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,37-1,52 (m, 2 H,
 15 NCH₂CH₂CH₂CH₂), 1,58 - 1,80 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂CH₂ e CH₂CH₂CH₃),
 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,84 (br t, J = 11,7 Hz,
 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,00 - 3,18 (m, 4 H, NCH₂CH₂ e 2 SO₂NCH_{eq}),
 3,39 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 3,48 (br d, J = 11,7 Hz,
 2 H, 2 ⁺HNCH_{ax}), 3,79 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 ⁺HNCH_{eq}), 3,99
 20 (s, 3 H, NCH₃), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,26 (s, 1
 H, H-2), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,84 (dd, J = 9,0
 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),
 11,02 (br s, 1H, NH⁺), 11,84 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 61

25 Preparação de 2-(5-(4-(4-hidroxi-
 ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
 4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
 onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 =$
 $CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(4-hidroxi-
 hidroxibutil)piperazin-1-ila).

30 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-
 7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-
 (4-hidroxi-
 hidroxibutil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-
 etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-
 35 d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 61%;

pf 119°C dec (EtOAc/Et₂O/hexano);

IR (puro) 3469, 3300 (NH e OH), 1670 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 5 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,60 - 1,79 (m, 6 H,
 CH₂CH₂CH₂CH₂ e CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃),
 2,41 (br s, 2 H, NCH₂CH₂), 2,61 (br t, J = 4,8 Hz, 4 H, 2
 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,13 (br s, 4 H,
 2 SO₂NCH₂), 3,49 (br s, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,08 (s, 3 H, NCH₃),
 10 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,83 (br s, 1 H, OH),
 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,77
 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,7 Hz, 1
 H, H-6'), 10,69 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 546 (MH⁺).

Exemplo 62

15 Preparação de cloridreto de 2-(5-(4-(4-
 hidroxibutil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-
 metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona
 (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² =
 H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(4-
 20 hidroxibutil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 2 pelo uso de 2-(5-(4-(4-hidroxibutil)piperazin-1-
 ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
 4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-
 25 metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-
 diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 98%;

pf 58°C dec;

IR (puro) 3333 (NH e OH), 1679 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

30 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,36-1,45 (m, 2 H,
 NCH₂CH₂CH₂CH₂), 1,56 - 1,80 (m, 6 H, NCH₂CH₂CH₂CH₂ e 2
 CH₂CH₂CH₃), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,89 (br t, J
 = 11,7 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 3,00 - 3,18 (m, 4 H, NCH₂CH₂ e 2
 35 SO₂NCH_{eq}), 3,39 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 3,51 (br d, J
 = 11,4 Hz, 2 H, 2 ⁺HNCH_{ax}), 3,80 (br d, J = 11,4 Hz, 2 H, 2

¹H NMR (CDCl₃), 4,00 (s, 3 H, NCH₃), 4,15 (t, H = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,30 (br s, 1 H, OH), 7,29 (s, 1 H, H-2), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,89 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,14 (br s, 1 H, NH), 12,12 (br s, 1 H, NH).

Exemplo 63

Preparação de 2-(2-(2-fluoroetoxi)-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂F; NR⁶R⁷ é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-(2-fluoroetoxi)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 95%;

pf 165,5 - 166°C dec (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3357 (NH), 1678 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,69-1,77 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 2,63-2,76 (m, 6 H, NCH₂CH₂F e 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,14 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,40-4,59 (m, 4 H, OCH₂CH₂F e NCH₂CH₂F), 4,82 - 5,01 (m, 2 H, OCH₂CH₂F), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,40 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 524 (MH⁺).

Exemplo 64

Preparação de 2-(2-(2-fluoroetoxi)-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂F; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-(2-fluoracetoxi)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 95%;

pf 179 - 180°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3358 (NH), 1678 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,65 - 1,89 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 2,48 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,52 - 2,58 (m, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,06 - 3,15 (m, 4 H, 2 SO₂NCH_{ax}), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,44 (dt, J = 46,8 Hz, 6,0 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 4,45 - 4,56 (m, 2 H, OCH₂CH₂F), 4,81 - 5,00 (m, 2 H, OCH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,39 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 538 (MH⁺).

Exemplo 65

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(2-fluoroetil)homopiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-fluoroetil)homopiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de 1-(2-fluoroetil)homopiperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 92%;

pf 118 - 118,5°C (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3322 (NH), 1693 (C=O), 1147 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67-1,77 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 1,79 - 1,97 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂N), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,80-2,95 (m, 6 H, NCH₂CH₂F e 2 NCH₂),

3,42 - 3,49 (m, 4H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,35
 q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,49 (dt, J = 47,1 Hz, 5,4 Hz,
 2 H, NCH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1
 H, H-3'), 7,85 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d,
 5 J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z
 520 (MH⁺).

Exemplo 66

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(3-
 fluoropropil)homopiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-
 10 propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H,
 R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-
 fluoropropil)homopiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 15 1 pelo uso de cloridreto de 1-(3-fluoropropil)homopiperazina
 no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 74%;

pf 107 - 108°C (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3322 (NH), 1636 (C=O), 1148 (SO₂) cm⁻¹;

20 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,72 - 1,79 (m, 4 H,
 CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 1,83 - 1,87 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂N), 2,61
 (t, J = 6,9 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,68-2,75 (m, 4 H, 2 NCH₂),
 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,43 (br dd, J = 5,7 Hz,
 25 5,4 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J =
 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,46 (dt, J = 47,1 Hz, 5,7 Hz, 2 H,
 CH₂CH₂F), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-
 3'), 7,83 (d4, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, J =
 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 534
 30 (MH⁺).

Exemplo 67

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(2-(2-
 fluoroetoxi)etil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-
 propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 35 composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H,
 R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂F; NR⁶R⁷ é 4-(2-(2-

fluoroetoxi)etil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de ácido trifluoroacético de 1-(2-(2-fluoroetoxi)etila) piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

5 Rendimento: 92%;

pf 167,5 - 169°C (MeOH/H₂O);

IR (puro) 3325 (NH), 1679 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67-1,77 (m, 2 H,
10 CH₂CHCH₃), 2,59-2,63 (m, 6 H, NCH₂CH₂F e 2 NCH₂), 2,71 (t, J =
7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,09 - 3,13 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂),
3,57 - 3,72 (m, 4 H, 2 OCH₂CH₂), 4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,36
(q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,42-4,60 (m, 2 H, OCH₂CH₂F),
6,89 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-3'), 7,81
15 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1
H, H-6'), 10,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 550 (MH⁺).

Exemplo 68

Preparação de 2-(5-(4-(t-butilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-
20 etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-
d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ =
SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂F; NR⁶R⁷ é
4-(t-butilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
25 1 pelo uso de ácido trifluoroacético de 1-(t-butilaminocarbonilmetil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 69%;

pf 192,5 - 193°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

30 IR (puro) 3320 (NH), 1678 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,29 (s, 9 H, 3 CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,64
- 1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,61 (br dd, J = 5,4 Hz, 4,5 Hz, 2
NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,90 (s, 2 H,
35 CH₂CO), 3,14 (br dd, J = 5,4 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂),
4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,61

(br s, 1 H, CONH), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,61 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 573 (MH^+).

5 Exemplo 69

Preparação de 2-(5-4-(t-butilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(t-butilaminocarbonilmetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido trifluoroacético de 1-(t-butilaminocarbonilmetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 68%;

20 pf 164,5 - 165,5°C dec (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3330, 3303 (NH), 1684 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,29 (s, 9H, 3 CH₃), 1,68 - 1,78 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 1,98 - 2,08 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,58 - 2,63 (m, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,91 (s, 2 H, CH₂CO), 3,12-3,17 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,63 (br s, 1 H, CONH), 6,90 (s, 1 H, H-2), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 587 (MH^+).

Exemplo 70

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$;

NR⁶R⁷ é 4-(4-fluorofenil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 1-(4-fluorofenil) piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

5 Rendimento: 95%;

 pf 226 - 227°C (CHCl₃/Et₂O);

 IR (puro) 3337 (NH), 1678 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68 - 1,80 (m, 2 H,
 10 CH₂CH₂CH₃), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,15 - 3,26
 (m, 8 H, 4 NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz,
 2 H, OCH₂CH₃), 6,80 - 6,84 (m, 2 H, ArH-2 e 6), 6,89 (s, 1
 H, H-2), 6,91 - 6,97 (m, 2 H, ArH-3 e 5), 7,15 (d, J = 8,7
 Hz, 1 H, H-3'), 7,84 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'),
 15 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,63 (br s, 1H, NH), MS
 (FAB) m/z 554 (MH⁺).

Exemplo 71

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(2-piridil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 20 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
 onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃;
 NR⁶R⁷ é 4-(2-piridil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 1-(2-piridil)piperazina no lugar de 1-
 25 metilpiperazina.

 Rendimento: 99%;

 pf 203 - 204°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

 IR (puro) 3334 (NH), 1673 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 30 1,62 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68-1,80 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,19 (dd, J
 = 5,4 Hz, 5,1 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 3,66 (dd, J = 5,4 Hz, 5,1
 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,34 (q, J = 6,9
 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,58 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, PyrH-3), 6,60
 35 (m, 1 H, PyrH-5), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1
 H, H-3'), 7,45 (ddd, J = 8,7 Hz, 7,2 Hz, 2,1 Hz, 1 H, PyrH-

4), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, $2,4$ Hz, 1 H, H-4'), 8,12 - 8,15 (m, 1 H, PyrH-6), 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 537 (MH^+).

Exemplo 72

5 Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-pirimidil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-pirimidil)piperazin-1-ila).

10 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de diidrocloreto de 1-(2-pirimidil)piperazina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 94%;

pf 200 - 201°C ($CHCl_3/Et_2O$);

15 IR (puro) 3329 (NH), 1679 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1} ;

1 ^1H NMR ($CDCl_3/TMS$) δ 1,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$),
1,62 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,68 - 1,80 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,14 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 3,96 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,34 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,48 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H, PyrH-5), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H, PyrH-6 e H-6'), 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6), 10,61 (br s, 1H, NH), MS
25 (FAB) m/z 538 (MH^+).

Exemplo 73

Preparação de 5,6-dimetil-2-(2-(2-etoxi)-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da
30 fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no
35 lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 84%;

pf 232°C dec (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3340 (NH), 1672 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 5 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,64-1,73 (m, 2 H,
 CH₂CHCH₃), 2,28 (s, 3 H, NCH₃), 2,31 (s, 3 H, CH₃), 2,51 (br
 dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2
 H, CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2
 SO₂NCH₂), 4,04 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2 H,
 10 OCH₂CH₃), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 9,0
 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),
 10,59 br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 488 (MH⁺).

Exemplo 74

Preparação de 5,6-dimetil-2-(5-(4-metilpiperazin-1-
 15 ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
 pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
 onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ =
 CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 20 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5,6-
 dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-
 ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-
 n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 82%;

25 pf 199,5 - 200°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3311 (NH), 1677 (C=O), 1175 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,61-1,73 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,09 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,26 (s, 3 H,
 30 NCH₃), 2,31 (s, 3 H, CH₃), 2,49 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H,
 2 NCH₂), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (br dd, J
 = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,04 (s, 3 H, NCH₃), 4,23
 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-
 3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, J =
 35 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,61 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 502
 (MH⁺).

Exemplo 75

Preparação de 5,6-dimetil-2-(2-(2-etoxi)-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 80%;

pf 194,5°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3340 (NH), 1669 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,65-1,74 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 2,31 (s, 3 H, NCH₃), 2,62 - 2,76 (m, 8H, NCH₂CH₂F, 2 NCH₂ e CH₂CH₂CH₃), 3,14 (br s, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,04 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 6,9, 2 H, OCH₂CH₃), 4,50 (dt, J = 47,4 Hz, 4,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,59 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 520 (MH⁺).

Exemplo 76

Preparação de 5,6-dimetil-2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-

diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 69%;

pf 191 - 192°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3308 (NH), 1681 (C=O), 1174 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,61-1,73 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,09 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,31 (s, 3 H, NCH₃), 2,62 - 2,75 (m, 8 H, NCH₂CH₂F, 2 NCH₂ e CH₂CH₂CH₃), 3,11 - 3,15 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,04 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,49 (ddd, J = 47,4 Hz, 4,8 Hz, 4,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,61 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 534 (MH⁺).

Exemplo 77

Preparação de 5,6-dimetil-2-(5-(2-etoxi)-4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 72%;

pf 214,5°C dec (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3340 (NH), 1676 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68-1,87 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e CH₂CHCH₃), 2,31 (s, 3 H, CH₃), 2,43 - 2,62 (m, 6 H, NCH₂CH₂ e 2 NCH₂), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (br s, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,04 (s, 3 H, NCH₃), 4,35 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),

10,59 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 534 (MH⁺).

Exemplo 78

Preparação de 5,6-dimetil-2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

15 Rendimento: 86%;

pf 156 - 157°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3312 (NH), 1679 (C=O), 1174 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,61-1,89 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,31 (s, 3 H, CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,54 (dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,04 (s, 3 H, NCH₃), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,61 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 548 (MH⁺).

Exemplo 79

30 Preparação de 5,6-dimetil-2-(2-(2-etoxi)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = R² = CH₃, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo

1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5,6-dimetil-
7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-
(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-
etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-
5 d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 77%;

pf 130-130,5°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3555, 3323 (NH e OH), 1663 (C=O), 1168 (SO₂)
cm⁻¹;

10 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,58-1,71 (m, 2 H,
CH₂CHCH₃), 2,31 (s, 3 H, CH₃), 2,55 (t, J = 5,4 Hz, 2 H,
NCH₂CH₂), 2,61 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, NCH₂), 2,68 (t, J
= 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,13 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4
15 H, 2 SO₂NCH₂), 3,57 (br t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,04
(s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,13 (d, J
= 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-
4'), 8,38 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,58 (br s, 1 H, NH);
MS (FAB m/z 518 (MH⁺).

20 Exemplo 80

Preparação de 5,6-dimetil-2-(5-(4-(2-
hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-7-n-
propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = R² = CH₃, R³
25 = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; -NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxietil)piperazin-
1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5,6-
dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-
30 ona e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-
clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 81%;

pf 202-202,5°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

35 IR (puro) 3402, 3313 (NH e OH), 1662 (C=O), 1173 (SO₂)
cm⁻¹;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,60-1,73 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,98 - 2,09 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,31 (s, 3 H, CH_3), 2,56 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 2,63 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,14 (br dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,58 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,04 (s, 3H, NCH_3), 4,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,31 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,62 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 532 (MH^+).

Exemplo 81

Preparação de 5,6-dimetil-2-(2-etoxi)-5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 80%;

pf 209-209,5°C ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3346, 3320 (NH e OH), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1171 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,61 - 1,79 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,64 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2,31 (s, 3 H, CH_3), 2,65 - 2,83 (m, 6 H, NCH_2CH_2 e 2 NCH_2), 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,22 (br s, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,73 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,04 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,76 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H, H-6'), 10,61 (br s, 1 H,

NH); MS (FAB) m/z 532 (MH⁺).

Exemplo 82

Preparação de 5,6-dimetil-2-(5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5,6-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 54%;

pf 182 - 183°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3490, 3310 (NH e OH), 1672 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,61-1,76 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂OH e CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,31 (s, 3 H, CH₃), 2,62 - 2,67 (m, 6 H, NCH₂CH₂- e 2 NCH₂), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,07 - 3,13 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH), 4,04 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,77 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,65 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 546 (MH⁺).

Exemplo 83

Preparação de 6-cloro-2-(2-etoxi)-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-

dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 97%;

5 pf 115-116°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3326 (NH), 1680 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68-1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,28 (s, 3 H, NCH₃), 2,49-2,52 (m, 4 H, 2 NCH₂), 10 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11-3,13 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,72 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 508 (MH⁺).

15 Exemplo 84

Preparação de 6-cloro-2-(5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = Cl, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = 20 CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-dimetil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona. 25

Rendimento: 97%;

pf 194 - 194,5°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3306 (NH), 1686 (C=O), 1175 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 30 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67-1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,27 (s, 3 H, NCH₃), 2,49 (dd, J = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,4 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, 35 OCH₂CH₂CH₃), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),

10,74 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 522 (MH⁺).

Exemplo 85

Preparação de 6-cloro-2-(2-etoxi)-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Cl$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 96%;

pf 222-223°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3330 (NH), 1674 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67-1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,62 - 2,75 (m, 6 H, NCH₂CH₂F e 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,11-3,14 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,50 (td, J = 47,4 Hz, 4,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,70 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 540 (MH⁺).

Exemplo 86

Preparação de 6-cloro-2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Cl$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-

(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 97%;

pf 184 - 184,5°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

5 IR (puro) 3313 (NH), 1687 (C=O), 1173 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67-1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,62-2,75 (m, 8H, NCH₂CH₂F, 2 NCH₂ e CH₂CH₂CH₃), 3,10-3,15 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 10 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,49 (ddd, J = 47,7 Hz, 5,1 Hz, 4,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,74 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 554 (MH⁺).

15 Exemplo 87

Preparação de 6-cloro-2-(2-etoxi)-5-(4-(3-fluoropropil)-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = Cl, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = 20 CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2- 25 (5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 94%;

pf 181-182°C (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3336 (NH), 1681 (C=O), 1170 (SO₂) cm⁻¹;

30 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,73-1,84 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,54 (dd, J = 5,4 Hz, 4,2 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,10 (br dd, J = 5,4 Hz, 4,2 Hz, 2 35 SO₂NCH₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,4 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,13

(d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,71 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 554 (MH^+).

Exemplo 88

5 Preparação de 6-cloro-2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Cl$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 15 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 79%;

pf 179 - 180°C (EtOAc/ $CHCl_3$ /hexanos);

IR (puro) 3315 (NH), 1690 (C=O), 1172 (SO_2) cm^{-1} ;

20 ^1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,67-1,89 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2F$ e $CH_2CH_2CH_3$), 1,99 - 2,10 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 2,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, NCH_2CH_2), 2,54 (dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,10 (br dd, $J = 4,8$ Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,07 (s, 3 H, NCH_3), 4,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4,43 (dt, $J = 47,1$ Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH_2CH_2F), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,75 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 568 (MH^+).

30 Exemplo 89

- Preparação de 6-cloro-2-(2-etoxi)-5-(4-(2-hidroxietil)-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Cl$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = 35 CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo

1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 96%;

pf 201-201,5°C (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3553, 3327 (NH e OH), 1677 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67-1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,57 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,64 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,14 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,71 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 538 (MH⁺).

20 Exemplo 90

Preparação de 6-cloro-2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = Cl, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 94%;

pf 194 - 195°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3452, 3318 (NH e OH), 1687 (C=O), 1173 (SO₂) cm⁻¹;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,67-1,79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,32 (br s 1 H, OH), 2,55 (dd, $J = 5,4$ Hz, 5,1 Hz, 2 H, NCH_2CH_2), (2,61
5 (dd, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH_2), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,12 (br dc, $J = 5,1$ Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,57 - 3,58 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,07 (s, 3 H, NCH_3), 4,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'),
10 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,75 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 552 (MH^+).

Exemplo 91

Preparação de 6-cloro-2-(2-etoxi)-5-(4-(3-hidroxipropil)-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da
15 fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
20 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

25 Rendimento: 98%;

pf 189-189,5°C ($\text{CHCl}_3/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3331 (NH e OH), 1686 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,65 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,67-1,79 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,64 (br s, 6 H, NCH_2CH_2 e 2 NCH_2),
30 2,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,10 (br s, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,72 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,38 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'),
35 8,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,73 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 552 (MH^+).

Exemplo 92

Preparação de 6-cloro-2-(5-(4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Cl$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-cloro-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxi-propil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 89%;

pf 192 - 193°C (EtOAc/ $CHCl_3$ /hexanos);

IR (puro) 3419, 3313 (NH e OH), 1688 (C=O), 1173 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,64-1,79 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2OH$ e $CH_2CH_2CH_3$), 2,00 - 2,11 (m, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2,59-2,62 (m, 6 H, NCH_2CH_2 e 2 NCH_2), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,04 (m, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,71 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, CH_2CH_2OH), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,27 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,77 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 566 (MH^+).

Exemplo 93

Preparação de 6-bromo-2-(2-etoxi)-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-

propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 87%;

pf 202,5-203°C dec (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3334 (NH), 1679 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

5 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,64 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,68-1,79 (m, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 2,27 (s, 3 H, NCH₃), 2,50 (dd, J = 4,8 Hz, 4,2 Hz,
4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,09 -
10 3,13 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,10 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J =
7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,82
(dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1
H, H-6'), 10,71 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 552, 554 (MH⁺).

Exemplo 94

Preparação de 6-bromo-2-(5-(4-metilpiperazin-1-
15 ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = Br, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ =
CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
20 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-
5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-
ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-
n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 92%;

25 pf 260°C dec (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3300 (NH), 1683 (C=O), 1173 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,66-1,78 (m, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,28 (s, 3 H,
30 NCH₃), 2,51 (br s 4 H, 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br s, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,10 (s, 3 H, NCH₃),
4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1
H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d,
J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,73 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z
35 566, 568 (MH⁺).

Exemplo 95

Preparação de 6-bromo-2-(2-etoxi)-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 88%;

pf 208°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3328 (NH), 1678 (C=O), 1168 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,69-1,79 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,64 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,62 - 2,77 (m, 4 H, NCH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,49 (dt, J = 47,7 Hz, 4,8 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,72 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 584, 586 (MH⁺).

Exemplo 96

Preparação de 6-bromo-2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 84%;

pf 195,5°C dec (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3310 (NH), 1685 (C=O), 1173 (SO₂) cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 5 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,66-1,77 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 2,00 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,65 (br s 4 H,
 NCH₂), 2,70 - 2,76 (m, 2 H, NCH₂CH₂F), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2
 H, CH₂CH₂CH₃), 3,13 (br s, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,10 (s, 3 H,
 NCH₃), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,50 (dt, J =
 10 48,0 Hz, 6,0 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H,
 H-3'), 7,82 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J =
 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,73 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 598,
 600 (MH⁺).

Exemplo 97

15 Preparação de 6-bromo-2-(2-etoxi)-5-(4-(3-
 fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-
 propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um
 composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = Br,
 R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-
 20 fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-
 metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona
 e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2-
 25 (5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-
 diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 85%;

pf 198°C dec (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3324 (NH), 1678 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

30 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,66-1,88 (m, 4 H,
 CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂),
 2,54 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5
 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,10 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2-
 35 SO₂NCH₂), 4,10 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H,
 OCH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,13

(d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,71 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 598, 600 (MH^+).

Exemplo 98

5 Preparação de 6-bromo-2-(5-(4-3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 15 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 88%;

pf 187°C dec ($CHCl_3$ /hexanos);

IR (puro) 3314 (NH), 1687 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1} ;

20 ^1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,66-1,90 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2F$ e $CH_2CH_2CH_3$), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2,45 - 2,65 (m, 6 H, NCH_2CH_2 e 2 NCH_2), 2,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,11 (br s, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,10 (s, 3 H, NCH_3), 25 4,25 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 4,44 (dt, $J = 47,1$ Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH_2CH_2F), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,73 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 612, 614 (MH^+).

Exemplo 99

30 Preparação de 6-bromo-2-(2-etoxi)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo

1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-
metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona
e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-
clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
5 4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 90%;

pf 203,5-205°C dec (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3565, 3327 (NH), 1677 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
10 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,67-1,79 (m, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 2,55 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,60 (dd, J =
4,8 Hz, 4,2 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,2 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂),
3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CHOH), 4,10 (s, 3 H, NCH₃),
15 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1
H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d,
J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,72 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z
582, 584 (MH⁺).

Exemplo 100

20 Preparação de 6-bromo-2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-
1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-
diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da
fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = Br, R³ =
CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-
25 ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-
5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-
ona e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-
30 clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 87%;

pf 198,5°C dec (CHCl₃/hexanós);

IR (puro) 3453, 3312 (NH e OH), 1687 (C=O), 1171 (SO₂)
35 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),

1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,66-1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,01 - 2,11 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,57 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,63 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,13 (br d, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,10 (s, 3 H, NCH₃), 4,26 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,74 (br s, 1 H, NH), MS (FAB) m/z 596, 598 (MH⁺).

10 Exemplo 101

Preparação de 6-bromo-2-(2-etoxi)-5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = Br, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-hidroxiropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 90%;

pf 197,5°C dec (EtOAc/Et₂O/hexanos);

25 IR (puro) 3325 (NH e OH), 1678 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,57-1,79 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂OH e CH₂CH₂CH₃), 1,65 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₂), 2,51-2,67 (m, 6 H, NCH₂CH₂ e NCH₂), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,08 (br s, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,10 (s, 3 H, NCH₃), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,78 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,73 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 596, 598 (MH⁺).

35 Exemplo 102

Preparação de 6-bromo-2-(5-(4-(3-

hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = Br$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 6-bromo-2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 90%;

pf 192°C dec ($CHCl_3$ /hexanos);

IR (puro) 3423, 3313 (NH e OH), 1684 (C=O), 1171 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3$ /TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3-H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 1,66-1,78 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2OH$ e $CH_2CH_2CH_3$), 1,99 - 2,09 (m, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2,55 - 2,70 (m, 6 H, NCH_2CH_2 e 2 NCH_2), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,10 (br s, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH_2CH_2OH), 4,10 (s, 3 H, NCH_3), 4,26 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, $OCH_2CH_2CH_3$), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,76 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 610, 612 (MH^+).

Exemplo 103

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)fenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = I$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 97%;

pf 197,5-198°C (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3325 (NH), 1679 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,65-1,78 (m, 2 H,
5 CH₂CH₂CH₃), 2,28 (s, 3 H, NCH₃), 2,48 - 2,53 (m, 4 H, 2 NCH₂),
2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,07-3,15 (m, 4 H, 2
SO₂NCH₂), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H,
OCH₂CH₃), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7
Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'),
10 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 600 (MH⁺).

Exemplo 104

Preparação de 6-iodo-2-(5-(4-metilpiperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
15 onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ =
CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-metilpiperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-
7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no
20 lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-
propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 99%;

pf 188-188,5°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3300 (NH), 1680 (C=O), 1173 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,65-1,78 (m, 4 H,
CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,98
- 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,27 (s, 3 H, NCH₃), 2,49 (dd, J
= 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H,
30 CH₂CH₂CH₃), 3,11 (br dd, J = 5,1 Hz, 4,8 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂),
4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃),
7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4
Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,70 (br s,
1H, NH), MS (FAB) m/z 614 (MH⁺).

Exemplo 105

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-

1-ilssulfonil)fenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{I}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

5 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 96%;

pf 182,5-183°C (CHCl_3 /hexanos);

IR (puro) 3328 (NH), 1676 (C=O), 1166 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3 /TMS) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,65 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,65-1,77 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,63-2,76 (m, 8 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e 2 NCH_2), 3,11 - 3,16 (m, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 4,11 (s, 3 H, NCH_3), 4,36 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,50 (dt, $J = 47,7$ Hz, 4,5 Hz, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 632 (MH^+).

Exemplo 106

Preparação de 2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{I}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-fluoroetil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(2-fluoroetil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

35 Rendimento: 96%;

pf 209,5-210°C (EtOAc/ CHCl_3 /hexanos);

IR (puro) 3304 (NH), 1686 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,65-1,78 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,62-2,75 (m, 8 H, NCH₂CH₂F, CH₂CH₂CH₃ e 2 NCH₂), 3,10 - 3,15 (m, 4 H, -2 SO₂NCH₂), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,49 (ddd, J = 47,7 Hz, 5,1 Hz, 4,5 Hz, 2 H, NCH₂CH₂F), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,70 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 646 (MH⁺).

Exemplo 107

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 86%;

pf 202,5-203°C (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3324 (NH), 1679 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,64 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,66-1,88 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,54-2,58 (m, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,08 - 3,14 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 4,44 (dt, J = 47,4 Hz, 5,7 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,68 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 646 (MH⁺).

Exemplo 108

Preparação de 2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = I$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-fluoropropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e cloridreto de 1-(3-fluoropropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 89%;

pf 204-204,5°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3310 (NH), 1685 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,65-1,89 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂F e CH₂CH₂CH₃), 1,98 - 2,10 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,54 (dd, J = 5,4 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,10 (br dd, J = 5,4 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,43 (dt, J = 47,1 Hz, 6,0 Hz, 2 H, CH₂CH₂F), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,70 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 660 (MH⁺).

Exemplo 109

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = I$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-

clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 99%;

pf 194-195°C (CHCl₃/hexanos);

5 IR (puro) 3442, 3323 (NH e OH), 1677 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,66-1,78 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,56 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,62 (dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br dd, J = 4,8 Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,37 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,68 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 630 (MH⁺).

Exemplo 110

Preparação de 2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(2-hidroxietil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

30 Rendimento: 97%;

pf 183-184°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3305 (NH e OH), 1686 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,66-1,78 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,31 (br s, 1 H, OH), 2,55 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,61 (dd, J = 5,4

Hz, 4,5 Hz, 4 H, 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,12 (br dd, J = 5,4 Hz, 4,5 Hz, 2 H, 2 SO₂NCH₂), 3,57 (br t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,26 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,71 (br s, 1 H, NH), MS (FAB) m/z 644 (MH⁺).

Exemplo 111

Preparação de 2-(2-etoxi)-5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = I, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 96%;

pf 120-121°C (CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3341 (NH e OH), 1678 (C=O), 1172 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,53-1,64 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂OH), 1,63 - 1,76 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,65 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,62 - 2,74 (m, 6 H, NCH₂CH₂ e 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,07 - 3,15 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,71 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,07-3,15 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,71 (t, J = 5,1 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,68 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 644 (MH⁺).

Exemplo 112

Preparação de 2-(5-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-

diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = I$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila).

5 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-6-iodo-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(3-hidroxipropil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 89%;

pf 206-206,5°C (EtOAc/CHCl₃/hexanos);

IR (puro) 3323, 3310 (NH e OH), 1683 (C=O), 1171 (SO₂) cm⁻¹;

15 ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,62-1,78 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂OH e CH₂CH₂CH₃), 1,99 - 2,11 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,58 - 2,63 (m, 6 H, NCH₂CH₂ e 2 NCH₂), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,03 - 3,12 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂OH), 4,11 (s, 3 H, NCH₃), 4,26 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,72 (br s, 1H, NH), MS (FAB) m/z 658 (MH⁺).

Exemplo 113

25 Preparação de 2-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-aminoetil)piperidin-1-ila).

30 Uma mistura de 2-(5-(4-(cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (217 mg, 0,44 mmol) e Raney Ni (1,5 g úmido; lavado com H₂O e EtOH) em ácido acético glacial (20 ml) foi purgada com H₂ três vezes, e foi vigorosamente
35 agitada sob atmosfera de hidrogênio (1 atm; um balão) em temperatura ambiente por 22 h. A mistura de reação foi

filtrada através de um tampão de Celite, lavada bem com MeOH a 10% em CHCl_3 (20 ml), e o filtrado foi evaporado até secar a vácuo para fornecer um óleo verde. O resíduo resultante foi purificado por MPLC em sílica gel (elução de gradiente: 5 MeOH a 10% em CHCl_3 seguido por 10% 2 N de solução metanólica de amônia em CHCl_3) para fornecer o composto título (185 mg, 84%) como um óleo amarelo. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de EtOH/ Et_2O .

p_f 60°C dec;

10 IR (puro) 3335 (NH), 1685 (C=O), 1165 (SO_2) cm^{-1} ;

¹H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,07-1,35 (m, 5 H, CHCH_2 e 2 CH_{ax}), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,57 - 1,70 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e 2 CH_{eq}), 2,23 (br t, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,48 - 2,59 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ e 15 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,61 (br d, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,98 (s, 3 H, NCH_3), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'); MS (FAB) m/z 502 (MH^+).

20 Exemplo 114

Preparação de 2-(5-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 =$ 25 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-aminoetil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 113 pelo uso de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona. 30

Rendimento: 90%;

p_f 145°C dec (EtOAc/ Et_2O);

IR (puro) 3304 (NH), 1673 (C=O), 1152 (SO_2) cm^{-1} ;

35 ¹H NMR (DMSO-d_6) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,12-1,28 (m, 3 H,

CHCH₂), 1,60-1,79 (m, 8 H, 2 CH₂CH₂CH₃ e 2 CH₂), 2,17 - 2,28 (m, 2 H, 2 NCH₂), 2,44 - 2,53 (m, 2 H, CH₂CH₂NH₂), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,63 (br d, J = 10,5 Hz, 2 H, NCH₂), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,13 (t, J = 6,0 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'); MS (FAB) m/z 516 (MH⁺).

Exemplo 115

Preparação de 2-(5-(4-(3-aminopropil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(3-aminopropil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 113 pelo uso de 2-(5-(4-(2-cianoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 87%;

pf 55°C dec (THF/Et₂O);

IR (puro) 3338 (NH), 1683 (C=O), 1162 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,08 - 1,20 (m, 5 H, CHCH₂ e 2 CH₂), 1,27-1,41 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,57 - 1,70 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃ e 2CH₂), 2,16 - 2,29 (m, 2 H, 2 NCH₂), 2,47 - 2,59 (m, 4 H, CH₂CH₂NH₂ e CH₂CH₂CH₃), 3,62 (br d, J = 11,2 Hz, 2 H, 2 NCH₂), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'); MS (FAB) m/z 516 (MH⁺).

Exemplo 116

Preparação de 2-(5-(4-(3-aminopropil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ =

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(3-aminopropil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 113 pelo uso de 2-(5-(4-(2-cianoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 79%;

pf 119-120°C (EtOAc/Et₂O);

10 IR (puro) 3308 (NH), 1690 (C=O), 1165 (SO_2) cm^{-1} ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,10-1,34 (m, 7 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ e 2 $\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1,58 - 1,80 (m, 6 H, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e 2 $\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2,21 - 2,28 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,43 - 2,52 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,63 (br d, J = 10,8 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH_3), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'); MS (FAB) m/z 530 (MH^+).

20 Exemplo 117

Preparação de 2-(5-(4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 =$ 25 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido trifluoroacético de 4-(dimetilaminometil)piperidina no 30 lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 92%;

pf 123,5°C dec (MeOH//EtOAc/hexanos);

35 IR (puro) 3342 (NH), 1686 (C=O), 1167 (SO_2) cm^{-1} ;

¹H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23-1,46 (m, 3 H, CH e
 2 CH_{ax}), 1,67 - 1,77 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,82 (br d, $J = 12,3$
 Hz, 2 H, 2 CH_{eq}), 1,97 - 2,13 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,82 (br
 d, $J = 12,3$ Hz, 2 H, 2 CH_{eq}), 1,97 - 2,13 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 e $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,15 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,35 (br t, $J = 12,3$
 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,85 (br
 d, $J = 12,3$ Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,24 (t,
 $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J
 $= 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,82 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-
 10 4'), 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'); 10,67 (br s, 1 H, NH);
 MS (FAB) m/z 530 (MH^+).

Exemplo 118

Preparação de 2-(5-(4-(2-dimetilamino)etil)piperidin-1-
 ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-
 15 4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1)
 onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 =$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-
 20 7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e
 ácido trifluoroacético de 4-(2-(dimetilamino)etil)piperidina
 no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-
 propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-
 metilpiperazina.

25 Rendimento: 71%;

pf 160,5°C dec (MeOH/EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3294 (NH), 1693 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,26-1,41 (m, 5 H,
 30 CHCH_2 e 2 CH_{ax}), 1,60 - 1,78 (m, 4 H, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e 2 CH_{eq}),
 1,98 - 2,10 (m, 2 H, 2 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,18 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
 2,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,35 (br t, $J = 11,4$ Hz,
 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,81
 (br d, $J = 12,0$ Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH_3), 4,24
 35 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,89 (s, 1 H, H-2), 7,12
 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1

H, H-4'), 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 10,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 544 (MH^+).

Exemplo 119

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(hidroxicarbonil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(hidroxicarbonil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de ácido isonicopético no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 96%;

pf 193-193,5°C (EtOAc/hexanos);

IR (puro) 3334, 3104 (NH e CO_2H), 1669 ($C=O$), 1164 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($CDCl_3/TMS$) δ 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,56 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,65 - 1,77 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,78 - 1,86 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,90-2,05 (m, 2 H, 2 CH_{eq}), 2,23 - 2,32 (m, 1 H, $CHCO_2$), 2,50 - 2,59 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,67-3,73 (m, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,07 (s, 3 H, NCH_3), 4,30 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,92 (s, 1 H, H-2), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1 H, H-4'), 8,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H, H-6'), 11,08 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 503 (MH^+).

Exemplo 120

Preparação de 2-(5-(4-(hidroxicarbonil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(hidroxicarbonil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e ácido isonicopético no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-

etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 92%;

pf 155-155,5°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

5 IR (puro) 3349, 3101 (NH e CO₂H), 1691, 1654 (C=O), 1164 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,65-1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,78 - 2,04 (m, 6 H, OCH₂CH₂CH₃ e 2 CH₂), 2,23 - 2,35 (m, 1 H, CHCO₂), 2,53 - 2,60 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,63-3,69 (m, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 4,19 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,93 (s, 1 H, H-2), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,56 (br s, 1 H, H-6'), 11,08 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 517 (MH⁺).

Exemplo 121

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(hidroxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(hidroxicarbonilmetil)piperidin-1-ila).

Uma suspensão de 2-(2-etoxi-5-(4-etoxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (146 mg, 0,28 mmol) e 1,0 N KOH solução metanólica (0,70 ml, 0,70 mmol) em uma mistura de 1:4 de H₂O e EtOH (7 ml) foi aquecida a 50°C por 2 - 5 h, e foi resfriada até a temperatura ambiente. Etanol foi removido a vácuo, e a mistura foi diluída com H₂O (50 ml). A mistura de reação foi acidificada até pH 4 utilizando 1 N de solução aquosa de HCl, e foi extraída com MeOH a 5% em CHCl₃ (70 ml x 2). A camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄), filtrada, e o filtrado foi evaporado até securo sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco. O resíduo resultante foi purificado por MPLC em sílica gel (MeOH a 5% em CHCl₃) para fornecer o

composto título (136 mg, 99%) como um sólido branco. Obteve-se um composto analiticamente puro por cristalização de $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$.

pf 138,-5-139,5°C;

5 IR (puro) 3328, 3098 (NH e CO_2H), 1661 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,32-1,46 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,56 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,65-1,80 (m, 5 H, CH , 2 CH_{eq} e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,25 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H, CH_2CO_2), 2,37 (td, $J = 12,8$ Hz, 2,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,82 (br d, $J = 11,4$ Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,07 (s, 3 H, NCH_3), 4,29 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6,91 (s, 1 H, H-2), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 11,02 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 517 (MH^+).

Exemplo 122

Preparação de 2-(5-(4-(hidroxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(hidroxicarbonilmetil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 121 pelo uso de 2-(5-(4-(etoxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-etoxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 89%;

30 pf 181,5-182°C ($\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}/\text{hexanos}$);

IR (puro) 3350 (NH e CO_2H), 1720, 1658 (C=O), 1157 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,33-1,46 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,65 - 1,83 (m, 5 H, 2 CH_{eq} e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,91-2,03 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,25 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H, CH_2CO_2), 2,32

- 2,41 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,82 (br d, J = 11,1 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 4,19 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,91 (s, 1 H, H-2), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,98 (br s, 1H, NH); MS (FAB) m/z 531 (MH⁺).

Exemplo 123

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxicarboniletil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-hidroxicarboniletil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 121 pelo uso de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-etoxicarboniletil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-etoxi-5-(4-(etoxicarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 92%;

pf 129-130,5°C (CHCl₃//EtOAc);

IR (puro) 3114, 3044 (NH e CO₂H), 1708, 1671 (C=O), 1164 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,17-1,40 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,56 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,48-1,64 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 1,65-1,79 (m, 4 H, 2 CH_{eq} e OCH₂CH₂CH₃), 2,30 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CO₂), 2,32 (br t, J = 12,0 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3,81 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 4,31 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 6,90 (s, 1 H, H-2), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,78 (dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz, 1 H, H-4'), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, H-6'), 10,95 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 531 (MH⁺).

Exemplo 124

Preparação de 2-(5-(4-(2-hidroxicarboniletil)piperidin-

1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-hidroxycarboniletil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 121 pelo uso de 2-(5-(4-(2-etoxycarboniletil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(2-(etoxi-5-(4-(etoxycarbonilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 95%;

pe 182-183°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3112, 3039 (NH e CO₂H), 1741, 1706, 1672 (C=O), 1163 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,23-1,30 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,48 - 1,63 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 1,69-1,78 (m, 4 H, 2 CH_{eq} e CH₂CH₂CH₃), 1,97 - 2,04 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,32 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CO₂), 2,33-2,41 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,78 - 3,84 (m, 2 H, 2 NCH_{eq}), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,22 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,90 (s, 1 H, H-2), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 10,80 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 545 (MH⁺).

Exemplo 125

Preparação de 2-(5-(4-(amidinometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(amidinometil)piperidin-1-ila).

Uma suspensão de 2-(5-(4-(cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (327 mg, 0,44 mmol) em EtOH anidro (30 ml) foi saturada com gás HCl anidro a -10°C por 30

min., e foi tampada de forma apertada. A mistura transparente resultante foi aquecida até a temperatura ambiente, e foi agitada em temperatura ambiente por 15-24 h, após o que todos os materiais voláteis foram totalmente
 5 removidos a vácuo. O sólido amarelo bruto foi dissolvido em MeOH anidro (20 ml), saturado com amônia anidra a 0°C por 30 min, e foi tampado de forma apertada. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente, e foi agitada em temperatura ambiente por 15-24 h. A mistura de reação foi
 10 evaporada até secar sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por MPLC em sílica gel (elução de gradiente: MeOH a 10% em CHCl₃ seguido por 20% 2 N solução metanólica de amônia em CHCl₃) para fornecer o composto título (197 mg, 58%) como um sólido amarelado. O composto
 15 analiticamente puro foi obtido por cristalização de EtOH/Et₂O.

pf 168°C;

IR (puro) 3334, 3140 (NH), 1683 (C=O), 1163 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 20 1,23-1,32 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,57-1,74 (m, 5 H, CH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}), 2,25 (br t, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,30 (d, J = 7,2 Hz, 2 H, CHCH₂), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3,66 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,23 (s, 1 H, H-2), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,81 (dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz, 1 H, H-4'), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, H-6'); 11,68 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 515 (MH⁺).

Exemplo 126

30 Preparação de 2-(5-(4-(amidinometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(amidinometil)piperidin-1-ila).

35 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 125 pelo uso de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-

2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil))-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

5 Rendimento: 69%.

pf 181,5°C dec (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3324, 3089 (NH), 1682 (C=O), 1164 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,21-1,32 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,60 - 1,79 (m, 7 H, 2 CH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}), 2,21-2,31 (m, 4 H, 2 CHCH₂ e NCH_{ax}), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,66 (br d, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,13 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 8,57 (br s, 1,5 H, amidina NH), 8,93 (br s, 1,5 H, amidina NH), 11,63 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 529 (MH⁺).

Exemplo 127

Preparação de 2-(5-(4-(amidinoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(2-amidinoetil)piperidin-1-ila).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 125 pelo uso de 2-(5-(4-cianoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil))-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

30 Rendimento: 55%;

pf 186-186,5°C (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3399, 3346, 30080 (NH), 1690 (C=O), 1157 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,15-1,25 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,50-1,75 (m, 7 H, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}), 2,21-

2,27 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,32 - 2,37 (m, 2 H, CH₂CH₂C(=NH)NH₂), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,63 (br d, J = 10,8 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,23 (s, 1 H, H-2), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 8,55 (br s, 1,5 H, amidina NH), 8,93 (br s, 1,5 H, amidina NH), 11,68 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 529 (MH⁺).

Exemplo 128

10 Preparação de 2-(5-(4-(amidinoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(amidinoetil)piperidin-1-ila).

15 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 125 pelo uso de 2-(5-(4-cianoetil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-(4-cianometil)piperidin-1-ilssulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 55%;

pf 135°C dec (EtOAc/Et₂O);

IR (puro) 3331, 3070 (NH), 1685 (C=O), 1161 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,15-1,25 (m, 2 H, 2 CH_{ax}), 1,49 - 1,71 (m, 5 H, CHCH₂ e CH₂CH₂CH₃), 1,72 - 1,78 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}), 2,20-2,27 (m, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,32-2,37 (m, 2 H, CH₂CH₂C(=NH)NH₂), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3,63 (br d, J = 11,1 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 8,57 (br s, 1,5 H, amidina NH), 8,94 (br s, 1,5 H, amidina NH), 11,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 543 (MH⁺).

35 Exemplo 129

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-

metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona
(um composto da fórmula (1) onde $R^5 = 1H\text{-tetrazol-5-ila}$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$).

Uma suspensão de 2-(5-ciano-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (150 mg, 0,45 mmol), cloreto de tributilestano (133 μ l, 0,49 mmol) e azida de sódio (29 mg, 0,45 mmol) em tolueno anidro (1,0 ml) foi aquecida a 120°C por 70 h, após o que a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com solução de NaOH aquosa a 5% (25 ml), e foi extraída com $CHCl_3$ (15 ml x 3). As camadas orgânicas foram descartadas, e a camada aquosa foi acidificada até pH 2 utilizando HCl aquoso a 10%. Os precipitados brancos resultantes foram coletados e foram secos a vácuo para fornecer o composto título (148 mg, 87%) como um sólido branco. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de $CHCl_3$ /MeOH/hexanos.

pf 245°C dec;

IR (puro) 3325, 3023 (NH), 1666 (C=O) cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,59-1,70 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 4,00 (s, 3 H, NCH_3), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,23 (s, 1 H, H-2), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 8,12 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'); 11,69 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 380 (MH^+).

Exemplo 130

Preparação de 5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = 1H\text{-tetrazol-5-il}$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 129 pelo uso de 2-(5-ciano-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-ciano-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 58%;

pf 250,5°C dec (CHCl₃/Et₂O);

IR (puro) 3324, 3023 (NH), 1671 (C=O) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,66-1,78 (m, 2 H,
 CH₂CH₂CH₃), 1,79 - 1,91 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,67 (t, J = 7,5
 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,13 (s, 3 H, NCH₃), 4,19 (t, J = 6,6
 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,30 (s, 1 H, H-2), 7,44 (d, J = 8,7
 Hz, 1 H, H-3'), 8,19 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'),
 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,70 (br s, 1 H, amidina
 NH), 8,93 (br s, 1,5 H, amidina NH), 11,63 (br s, 1 H, NH);
 MS (FAB) m/z 394 (MH⁺).

Exemplo 131

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-
 3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da
 fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ =
 CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperazin-1-ila).

Uma mistura de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil)piperazina (325 mg, 0,63 mmol) e 1
 H-tetrazol (222 mg, 3,17 mmol) em tetraidrofurano (2,5 ml)
 foi tratada com HCl aquoso a 10% (1,2 ml) em temperatura
 ambiente por 2 h, após o que foi totalmente evaporada até
 25 secura a vácuo. O produto bruto resultante 1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperazina,
 2-(5-clorossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona
 (200 mg, 0,49 mmol) e trietilamina (0,44 ml, 3,17 mmol) foram
 suspensos em EtOH anidro (8 ml) e a mistura foi agitada em
 30 temperatura ambiente por 1-2 h sob nitrogênio. A mistura de
 reação foi evaporada até secura sob pressão reduzida, e o
 resíduo bruto foi purificado por MPLC em sílica gel (0,5%
 AcOH/7% MeOH em CHCl₃ para obter um sólido amarelo pálido. O
 sólido resultante foi dissolvido em MeOH a 5% em CHCl₃ (20
 35 ml), lavado com H₂O (20 ml), seco (MgSO₄), filtrado e o
 filtrado foi evaporado até secura sob pressão reduzida para

fornecer o composto título (265 mg, 99%) como um sólido amarelado. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$.

pf 188°C dec ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$);

5 IR (puro) 3319, 3104 (NH), 1667 (C=O), 1168 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,56-1,69 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,49-2,59 (m, 6 H, 2 NCH_2 e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,91 - 2,98 (m, 4 H, SO_2NCH_2), 3,87 (s, 2 H, NCH_2N), 3,99 (s, 3 H, NCH_3), 4,23 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 11,71 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 542 (MH^+).

Exemplo 132

15 Preparação de 2-(2-n-propoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $\text{R}^5 = \text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; NR^6R^7 é 4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperazin-1-il).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 131 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 86%;

pf 150°C dec ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$);

IR (puro) 3393, 3311 (NH), 1667 (C=O), 1163 (SO_2) cm^{-1} ;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,56-1,68 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,69 - 1,81 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,49-2,58 (m, 6 H, 2 NCH_2 e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,90 - 2,98 (m, 4 H, 2 SO_2NCH_2), 3,88 (s, 2 H, NCH_2N), 3,99 (s, 3 H, NCH_3), 4,13 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,38 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, H-3'), 7,80 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 11,67 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z

556 (MH).

Exemplo 133

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperazin-1-il).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 131 pelo uso de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-(1-tritiltetrazol-5-il)etil)piperazina no lugar de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil)piperazina.

Rendimento: 83%;

pf 231,5°C dec (CHCl₃/MeOH/Et₂O);

IR (puro) 3317, 3245 (NH), 1687 (C=O), 1169 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,57-1,68 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,45-2,54 (m, 4 H, 2 NCH₂), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,68 (t, J = 6,9 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,83 - 2,92 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 2,99 (t, J = 6,9 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 3,98 (s, 3 H, NCH₃), 4,21 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,68 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 556 (MH⁺).

Exemplo 134

Preparação de 5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperazin-1-ilssulfonil)fenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperazin-1-il).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 131 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-(1-tritiltetrazol-5-il)etil)piperazina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-

etoxifenil))-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil)piperazina.

Rendimento: 88%;

5 pf 181°C dec (CHCl₃/MeOH/Et₂O);

IR (puro) 3317, 3173 (NH), 1678 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,57-1,69 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,68 - 1,80 (m, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 2,49-2,52 (m, 4 H, 2 NCH₂), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 2,84-2,91 (m, 4 H, 2 SO₂NCH₂), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, NCH₂CH₂), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,11 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,64 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 570 (MH⁺).

Exemplo 135

Preparação de 2-(2-n-propoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidin-1-il).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 131 pelo uso de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil)piperidina no lugar de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil)piperazina.

Rendimento: 83%;

pf 215-216°C dec (CHCl₃/MeOH/Et₂O);

30 IR (puro) 3396, 3103 (NH), 1662 (C=O), 1166 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,22-1,33 (m, 2 H, CH_{ax}), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OH₂CH₃), 1,57 - 1,69 (m, 5 H, CH, 2 CH_{eq} e CH₂CH₂CH₃), 2,27 (br t, J = 11,1 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,81 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, CHCH₂), 3,64 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,98 (s, 3 H, NCH₃), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2 H,

OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,66 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 541 (MH⁺).

5 Exemplo 136

Preparação de 5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidin-1-il).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 131 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidina 4-ona e 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil)piperidina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidina-4-ona e 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil)piperazina.

20 Rendimento: 81%;

pf 231°C dec (CHCl₃/MeOH/Et₂O);

IR (puro) 3313, 3100 (NH), 1665 (C=O), 1167 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,20-1,35 (m, 2 H, CH_{ax}), 1,58-1,80 (m, 7 H, CH, 2 CH_{eq} e 2 CH₂CH₂CH₃), 2,27 (br t, J = 11,1 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,81 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, CHCH₂), 3,64 (br d, J = 11,7 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,98 (s, 3 H, NCH₃), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 11,62 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 555 (MH⁺).

Exemplo 137

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da

fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperidin-1-il).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 131 pelo uso de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-(1-tritiltetrazol-5-il)etil)piperidina no lugar de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil) piperazina.

Rendimento: 75%;

pf 192°C dec (CHCl₃/MeOH/Et₂O);

10 IR (puro) 3327, 3227 (NH), 1690 (C=O), 1146 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,21-1,26 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1,54 - 1,67 (m, 4 H, CHCH₂CH₂ e CH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,80 (m, 2 H, 2 CH_{eq}), 2,20 (br t, J = 10,8 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CHCH₂CH₂), 3,63 (br d, J = 10,5 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,98 (s, 3 H, NCH₃), 4,21 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,21 (s, 1 H, H-2), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 555 (MH⁺).

Exemplo 138

Preparação de 5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperidin-1-ilssulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é 4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperidin-1-il).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 131 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-(1-tritiltetrazol-5-il)etil)piperidina no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-tritiltetrazol-5-ilmetil) piperazina.

Rendimento: 81%;

pf 145°C dec (CHCl₃/MeOH/Et₂O);

IR (puro) 3326, 3224 (NH), 1694 (C=O), 1144 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,02 - 1,24 (m, 3 H, CH e 2 CH_{ax}), 1,47 - 1,62 (m, 4 H, CHCH₂CH₂ e CH₂CH₂CH₃), 1,60 - 1,78 (m, 4 H, OCH₂CH₂CH₃ e 2 CH_{eq}), 2,14 (br t, J = 10,5 Hz, 2 H, 2 NCH_{ax}), 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CHCH₂CH₂), 3,57 (br d, J = 11,4 Hz, 2 H, 2 NCH_{eq}), 3,93 (s, 3 H, NCH₃), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,16 (s, 1 H, H-2), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,74 (dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,58 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 569 (MH⁺).

Exemplo 139

15 Preparação de 2-(5-(di(2-fluoroetil)aminossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; R⁶ = R⁷ = 2-fluoroetil).

20 O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de cloridreto de bis(2-fluoroetil)amina no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 80%;

pf 210-210,5°C (MeOH/CHCl₃/Et₂O);

25 IR (puro) 3320 (NH), 1694 (C=O), 1162 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OH₂CH₃), 1,56 - 1,71 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3,50 (dt, J = 24,6 Hz, 5,1 Hz, 4 H, 2 NCH₂CH₂F), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 4,54 (dt, J = 47,4 Hz, 5,1 Hz, 4 H, 2 NCH₂CH₂F), 7,22 (s, 1 H, H-2), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,92 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,69 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 483 (MH⁺).

35 Exemplo 140

Preparação de 2-(2-etoxi-5-((S)-1-hidroxicarbonil-2-

metilpropil)aminossulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_3$; NR^6R^7 é ((S)-1-hidroxicarbonil-2-metilpropil)amino).

Uma mistura de 2-(5-((S)-1-benziloxicarbonil-2-metilpropil)aminossulfonil)-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (190 mg, 0,33 mmol) e 5% Pd/C (68 mg) em EtOH foi agitada vigorosamente durante a noite sob atmosfera de H_2 (1 atm; um balão) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de Celite, e o filtrado foi evaporado até securo sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por MPLC em sílica gel (elução de gradiente: MeOH a 1% em $CHCl_3$ seguido por MeOH a 20% em $CHCl_3$) para fornecer o composto título (158 mg, 99%) como um sólido amarelo pálido. O composto analiticamente puro foi obtido por cristalização de EtOAc/Et₂O/hexanos.

pf 196-196,5°C dec;

IR (puro) 3320 (NH e CO_2H), 1682 (C=O), 1155 (SO_2) cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,80 (t, $J = 6,6$ Hz, 3 H, $CHCH_3$), 0,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H, $CHCH_3$), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, OH_2CH_3), 1,59 - 1,69 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,98 - 2,06 (m, 1 H, $CH(CH_3)_2$), 2,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H, $NCHCO_2$), 3,98 (s, 3 H, NCH_3), 4,19 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7,21 (s, 1 H, H-2), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, H-6'), 11,65 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 491 (MH^+).

Exemplo 141

Preparação de 2-(5-((S)-1-hidroxicarbonil-2-metilpropil)aminossulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde $R^5 = SO_2NR^6R^7$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2CH_2CH_3$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$; NR^6R^7 é ((S)-1-

hidroxicarbonil-2-metilpropil)amino).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 140 pelo uso de 2-(5-((S)-1-benziloxicarbonil-2-metilpropil)sulfonamido-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar de 2-(5-((S)-1-benziloxicarbonil-2-metilpropil)sulfonamido-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 99%;

10 pf 193-194°C (EtOAc/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3322 (NH e CO₂H), 1675 (C=O), 1157 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,79 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, CHCH₃), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3 H, CHCH₃), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,57 - 1,78 (m, 4 H, 2 CH₂CH₂CH₃), 1,95 - 2,05 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CHCH₃), 3,20 (d, J = 6,0 Hz, 1 H, NCHCO₂), 3,98 (s, 3 H, NCH₃), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 7,21 (s, 1 H, H-2), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'), 7,83 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1 H, H-4'), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-6'), 11,58 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 405 (MH⁺).

Exemplo 142

Preparação de 2-(2-etoxi-5-(1-imidazolossulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 1-imidazolo).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de imidazol no lugar de 1-metilpiperazina.

Rendimento: 97%;

pf 171-172°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

30 IR (puro) 3112 (NH), 1671 (C=O), 1186 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,63 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OH₂CH₃), 1,70-1,82 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (q, J = 6,9 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,91 (s, 1 H, H-2), 7,11 (s, 1 H, 1m H-4), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,35 (s, 1 H, 1mH-5), 7,96 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-

4'), 8,05 (s, 1 H, 1mH-2), 9,05 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,56 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 442 (MH⁺).

Exemplo 143

Preparação de 2-(5-(1-imidazolossulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é 1-imidazolo).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 1 pelo uso de 2-(5-clorossulfonil-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e imidazol no lugar de 2-(5-clorossulfonil-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e 1-metilpiperazina.

Rendimento: 99%;

pf 163-164°C (CHCl₃/Et₂O/hexanos);

IR (puro) 3116 (NH), 1668 (C=O), 1184 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,70 - 1,82 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1,97-2,08 (m, 2 H, OCH₂CHCH₃), 2,75 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,91 (s, 1 H, H-2), 7,11 (s, 1 H, (1mH-4), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,35 (s, 1 H, 1mH-5), 7,96 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1 H, H-4'), 8,06 (s, 1 H, 1mH-2), 9,07 (d, J = 2,7 Hz, 1 H, H-6'), 10,55 (br s, 1 H, NH); MS (FAB) m/z 456 (MH⁺).

Exemplo 144

Preparação de 2-(2-etoxi-5-metilssulfonaminofenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona ((um composto da fórmula (1) onde R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₂CHCH₃, R⁴ = CH₂CH₃, R⁵ = metilssulfonamino).

A uma solução agitada de 2-(5-amino-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona (232 mg, 0,71 mmol) e trietilamina (0,20 ml, 1,42 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (7 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonil (0,13 ml, 1,62 mmol) a 0°C, e a mistura foi

agitada a 0°C por 2 h. A mistura de reação foi evaporada até
secura sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi
dissolvido em MeOH (20 ml) e THF (5 ml). O pH da mistura foi
ajustado até aproximadamente 11 utilizando 1 N de solução
5 aquosa NaOH, após o que foi agitada em temperatura ambiente
por 30 min. A mistura foi acidificada até pH 5-6 utilizando
1 N de solução aquosa HCl, e foi extraída com MeOH a 10% em
CHCl₃ (100 ml x 5). A camada orgânica combinada foi
evaporada até secura sob pressão reduzida, e o resíduo
10 amarelo resultante foi purificado por MPLC em sílica gel
(elução de gradiente: MeOH a 2% em CHCl₃ seguido por MeOH a
3% em CHCl₃) para fornecer o composto título (250 mg, 87%)
como um sólido amarelo pálido. O composto analiticamente
puro foi obtido por cristalização de CHCl₃/Et₂O.

15 pf 223,5-224°C;

IR (puro) 3287, 3122 (NH), 1657 (C=O), 1147 (SO₂) cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
1,58 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, OH₂CH₃), 1,69-1,79 (m, 2 H,
CH₂CH₂CH₃), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,02 (s, 3 H,
20 CH₃SO₂), 4,08 (s, 3 H, NCH₃), 4,26 (q, J = 6,9 Hz, 2 H,
OCH₂CH₃), 6,63 (br s, 1 H, SO₂NH), 6,87 (s, 1 H, H-2), 7,02
(d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-3'), 7,47 (dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz, 1
H, H-4'), 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1 H, H-6'), 10,87 (br s, 1 H,
6-NH); MS (FAB) m/z 405 (MH⁺).

25 Exemplo 145

Preparação de 2-(5-metilssulfonamino-2-n-propoxifenil)-
5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-
ona (um composto da fórmula (1) onde R⁵ = SO₂NR⁶R⁷, R¹ = CH₃,
R² = H, R³ = CH₂CH₂CH₃, R⁴ = CH₂CH₂CH₃; NR⁶R⁷ é
30 metilssulfonamino).

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo
144 pelo uso de 2-(5-amino-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-
propil-3,5-diidro-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona no lugar
de 2-(5-amino-2-etoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-diidro-4H-
35 pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona.

Rendimento: 54%;

pf 219-219,5°C (CHCl₃/Et₂O);

IR (puro) 3310, 3231 (NH), 1690 (C=O), 1155 (SO₂) cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃),
 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH₂CH₂CH₃), 1,67 - 1,80 (m, 2-H,
 5 CH₂CH₂CH₃), 1,94-2,05 (m, 2 H, OCH₂CHCH₃), 2,71 (t, J = 7,5
 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3,02 (s, 3 H, CH₃SO₂), 4,08 (s, 3 H,
 NCH₃), 4,16 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₂CH₃), 6,55 (s, 1 H,
 SO₂NH), 6,88 (s, 1 H, H-2), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-3'),
 7,48 (dd, J = 8,7 Hz, 3,0 Hz, 1 H, H-4'), 8,26 (d, J = 3,0
 10 Hz, 1 H, H-6'), 10,92 (br s, 1 H, 6-NH); MS (FAB) m/z 419
 (MH⁺).

Exemplo 146

Produção de tabletes (compressão direta)

	mg/tablete
Ingrediente ativo	5,0
Lactose	14,1
Crospovidone USNF	0,8
estearato de magnésio	0,1
peso total	20 mg

O ingrediente ativo foi peneirado e misturado com os
 15 excipientes. A mistura resultante foi comprimida em
 tabletes.

Alternativamente, o ingrediente ativo e lactose foram
 dissolvidos em água e secos por congelamento. A seguir, a
 mistura seca foi misturada com os excipientes e foi
 20 comprimida em tabletes.

Exemplo 147

Produção de tabletes (granulação úmida)

	mg/tablete
Ingrediente ativo	5,0—
Polisorbato 80	0,3
Lactose	16,0
Amido	4,0
dióxido de silício coloidal	2,7
estearato de magnésio	2,0

peso total 30 mg

O ingrediente ativo foi peneirado e misturado com lactose e amido. O Polisorbato 80 foi dissolvido em água purificada. Volumes adequados da solução de Polisorbato 80 foram adicionados e os pós foram granulados. Após secagem, os grânulos foram peneirados e misturados com o dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio. Os grânulos foram comprimidos a seguir em tabletes.

Exemplo 148

10 Produção de pó e remédio encapsulado

	mg/cápsula
Ingrediente ativo	5,0
Lactose	14,8
polivinil pirrolidona	10,0
estearato de magnésio	0,2
peso total	30 mg

O ingrediente ativo foi peneirado e misturado com os excipientes. A mistura foi enchida em cápsulas de gelatina dura no. 5 utilizando equipamento adequado.

Exemplo 149: atividade biológica.

15 O PDE V de plaqueta de coelho foi preparado utilizando o método descrito por Hidaka e outros (Biochim. Biophys. Acta, 429: 485 --497, 1976) com pequena modificação. O plasma rico em plaqueta (PRP) foi preparado por centrifugação de sangue integral heparinizado recentemente obtido a 360 g. Plaquetas foram isoladas do PRP por centrifugação em 1.200 g. Homogeneizados de plaqueta foram preparados no tampão de homogeneização (50 mM Tris-HCl tampão contendo 1 mM MgCl₂, pH 7,4), por sonicação por 30 s por 1 ml. As soluções homogeneizadas foram centrifugadas a seguir a 40.000 x g por 2 h a 4°C. O sobrenadante foi carregado na coluna de DEAE-celulose (20 ml volume de leito, Sigma) pré-equilibrado com tampão de equilíbrio (50 mM Tris-acetato contendo 3,75 mM 2-mercaptoetanol, pH 6,0). A coluna foi lavada a seguir com 60 ml de tampão de equilíbrio. As isozimas de PDE foram eluídas utilizando um gradiente contínuo de 0 a 600 mM de acetato de

sódio no tampão de equilíbrio (60 ml de volume total). As frações de 1,0 ml foram coletadas. Uma taxa de fluxo de 60 ml/h foi utilizada durante todo o procedimento de cromatografia de permuta de íon. As atividades de PDE sobre cAMP e cGMP foram caracterizadas como descrito abaixo. As frações caracterizadas foram agrupadas e armazenadas a -80°C até os estudos de inibição.

A atividade de PDE V de nucleotídeo cíclico foi determinada utilizando kit de ensaio PDE SPA (Amersham Pharmacia biotech, UK). Cada mistura de reação (100 ul de volume total) consistiu do eluído de coluna contendo PDE V (10 ul) [³H]-cGMP (5 uCi/ml), albumina de soro bovino (0,5 mg/ml) e MgCl₂ (5 mM) em tampão Tris-HCl (15 mM, pH 7,5). As reações foram iniciadas pela adição de PDE V e as amostras foram incubadas a 30°C por 30 min., após o que a reação foi parada pela adição de 50 ul de contas SPA. O tubo de reação foi então assentado por 20 min. e foi contado no contador de cintilação (Tri-carb 1500, Packard, EUA). Para o estudo de inibição de atividade de PDE V, os compostos de teste foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (DMSO) e foram diluídos com água destilada. A concentração final de DMSO foi menor do que 0,2% (v/v). Todos os experimentos de inibição foram conduzidos sob as condições onde o nível de hidrólise de cGMP não excedeu 15% e a formação de produto aumentou linearmente com o tempo e a quantidade de enzima.

A seguinte Tabela ilustra as atividades in vitro para uma faixa de compostos da invenção como inibidores de cGMP PDE V.

TABELA

EXEMPLO no.	IC ₅₀ (nM)
1	2,90
3	0,59
14	1,36
18	2,23
26	0,62

30	0,18
31	0,33
37	0,64
51	2,06
53	0,49
123	0,71
124	0,27

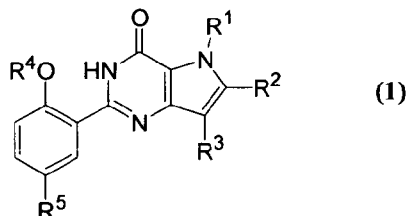
Exemplo 150: Perfil de segurança

Vários compostos da invenção foram testados em doses de até 10 mg/kg p.o. em ratos sem observação de efeitos adversos, e até 100 mg/kg p.o. em ratos sem observação de

5 mortes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (1), sais e hidratos farmacologicamente aceitáveis do mesmo, **caracterizado** pela fórmula,



10 em que R¹ é H; alquila C₁-C₃ ~~opcionalmente~~ substituída por um ou mais átomos de flúor; ou cicloalquila C₃-C₆;

R² é H; um átomo de halogênio; alquila C₁-C₆ substituída por OH, alcóxi C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₆ ou por um ou mais átomos de flúor ou cicloalquila C₃-C₆;

15 R³ é H; alquila C₁-C₆ substituída por OH, alcóxi C₁-C₃, cicloalquila C₃-C₆ ou por um ou mais átomos de flúor ou cicloalquila C₃-C₆;

R⁴ é alquila C₁-C₆ substituída por cicloalquila C₃-C₆ ou por um ou mais átomos de flúor ou alquênica C₂-C₆;

20 R⁵ é SO₂NR⁶R⁷; NHCOCONR⁶R⁷; NHSO₂R⁸; NHCOR⁸; ou fenil substituído por um ou mais átomos de flúor ou alquila C₁-C₃;

R⁶ e R⁷ são cada um independentemente H ou alquila C₁-C₆ substituída por OH, CO₂H, alcóxi C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆ ou um ou mais átomos de flúor; ou junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formando um anel monocíclico, tal como imidazola, azirideno (aziridino), azeridino (azetidino), pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina e homopiperazina, ou um anel bicíclico, tal como 2,5-diazabíciclo[2. 2. 1]heptano e 3,7-diazabíciclo[3. 3. 0]octano, em que o grupo é substituído por R⁹;

R⁸ é alquila C₁-C₆ substituída por um ou mais átomos de flúor; ou cicloalquila C₃-C₇;

35 R⁹ é alquila C₁-C₆ substituída por um ou mais átomos de haleto, OH, alcóxi C₁-C₃ que é substituído por um ou mais átomos de flúor, CO₂R¹⁰, NR¹¹R¹², C=NR¹³(NR¹⁴R¹⁵), ou por um

grupo tetrazola que é substituído por alquila C₁-C₃; ou um ou mais nitrogênio;

R¹⁰ é H; ou alquila C₁-C₄ substituída por OH, NR¹¹R¹², um ou mais átomos de flúor ou por um nitrogênio contendo anel heterocíclico, tal como pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrolo e imidazola, em que o átomo de nitrogênio está diretamente ligado a alquila C₁-C₄;

R¹¹ e R¹² são cada um independentemente H ou alquila C₁-C₄;

R¹³ é H; alquila C₁-C₄ substituída por um ou mais átomos de flúor; ou cicloalquila C₃-C₆;

R¹⁴ e R¹⁵ são cada um independentemente H ou alquila C₁-C₄ substituída por um ou mais átomos de flúor; cicloalquila C₃-C₆; ou junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formando uma pirrolidinila, piperidina, morfolina, piperazinila ou grupo homopiperazinila em que o grupo é substituído por alquila C₁-C₃.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que:

R¹ é H; metil; ou etil;

R² é H; metil; ou um átomo de halogênio;

R³ é alquila C₁-C₄ substituída por um ou mais átomos de flúor;

R⁴ é etil; n-propil; ou alil;

R⁵ é SO₂NR⁶R⁷; ou NHSO₂R⁸;

R⁶ e R⁷ tomados junto ao átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam um grupo piperidino, piperazinil ou homopiperazinil, em que o grupo é substituído por R⁹;

R⁸ é metil;

R⁹ é alquila C₁-C₄ substituída por um ou mais átomos de haleto, OH, CO₂R¹⁰ ou um grupo tetrazola, que é substituído por alquila C₁-C₃ alkyl; e

R¹⁰ é H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que

R¹ é metil; ou etil;

R^2 é H;

R^3 é etil; *n*-propil; 3-fluoropropil; ou ciclopropilmetil;

R^4 é etil; ou *n*-propil;

5 R^5 é $SO_2NR^6R^7$; ou $NHSO_2R^8$;

R^6 e R^7 tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados formam um grupo piperidino ou piperazinil, em que o grupo é substituído por R^9 ;

R^8 é metil;

10 R^9 é alquila C_1-C_4 substituída por um ou mais átomos de flúor ou cloro, OH, CO_2R^{10} ou com um grupo tetrazola; e

R^{10} é H.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

2-(2-etoxi-5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-*n*-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo[3,2-*d*]pirimidina-4-
um;

2-(5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)-2-*n*-propoxifenil)-
20 5-metil-7-*n*-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo[3,2-*d*]pirimidina-4-
um;

2-(2-etoxi-5-(4-*n*-propilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil)-
5-metil-7-*n*-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo[3,2-*d*]pirimidina-4-
umone;

25 2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil)-
5-metil-7-*n*-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo[3,2-*d*]pirimidina-4-
um;

2-(2-etoxi-5-(4-(2-fluoroetil)piperazina-1-
ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-*n*-propil-3,5-dihidro-4H-
30 pirrólo[3,2-*d*]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-*n*-
propoxifenil)-5-metil-7-*n*-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo[3,2-
d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-
35 ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-*n*-propil-3,5-dihidro-4H-
pirrólo[3,2-*d*]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-
ilsulfonil)fenil)-7-etil-5-metil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-
d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-
5 ilsulfonil)fenil)-7-(3-fluoropropil)-5-metil-3,5-dihidro-4H-
pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

7-ciclopropilmetil-2-(2-etoxi-5-(4-(3-
fluoropropil)piperazina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-3,5-
dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

10 2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-
ilsulfonil)fenil)-5-etil-7-etil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-
d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-
ilsulfonil)fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-
15 pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil)-
5-etil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-
um;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-
20 ilsulfonil)fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-
pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-
ilsulfonil)fenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-
pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

25 2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil)-5-
etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-
d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-etilpiperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-
5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-
30 d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-isopropilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil)-
5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-
d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-
35 ilsulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-
pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-ilsulfonil)fenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(3-hidroxipropil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-(3-fluoropropil)-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-etil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(3-fluoropropil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(2-etoxi-4-(3-hidroxipropil)piperazina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(3-hidroxipropil)piperazina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(hidroxicarbonilmetil)piperidina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(hidroxicarbonilmetil)piperidina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(2-hidroxicarboniletil)piperidina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(5-(4-(2-hidroxicarboniletil)piperidina-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperazina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-4-um;

5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)piperazina-1-ilsulfonil)fenil)-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-4-um;

2-(2-etoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidina-1-ilsulfonil)fenil)-5-metil-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-4-um;

5-metil-2-(2-n-propoxi-5-(4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)piperidina-1-ilsulfonil)fenil)-7-n-propil-3,5-dihidro-4H-pirrólo [3,2-d]pirimidina-4-um;

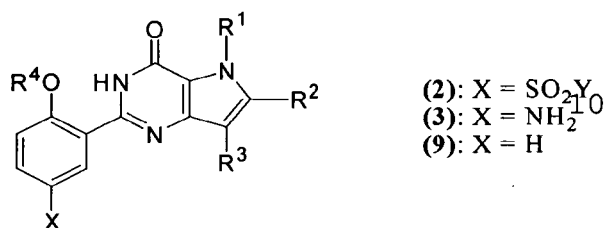
e sais e hidratos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

5. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto da fórmula (1) ou um sal ou um hidrato farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme descritos em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 junto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável do mesmo.

6. Uso do composto da fórmula (1) ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica contendo cada entidade conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de impotência, disfunção sexual feminina, angina estável, instável e variante (Prinzmetal), hipertensão, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, aterosclerose, condições de permeabilidade vascular sangüínea reduzida (por exemplo, angioplastia coronária transluminal pós-percutânea), doença

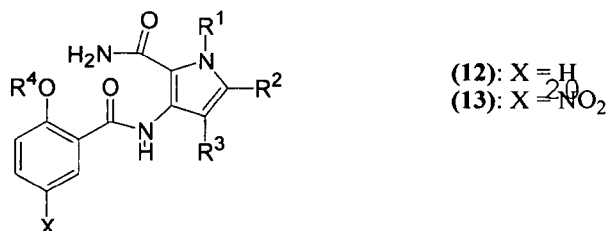
vascular periférica, desordens vasculares, tais como doença de Raynaud, doenças inflamatórias, acidente vascular cerebral, bronquite, asma crônica, asma alérgica, rinite alérgica, glaucoma e doenças caracterizadas por desordens de mobilidade intestinal (por exemplo, síndrome intestinal irritável).

7. Composto da fórmula (2), (3) e (9):



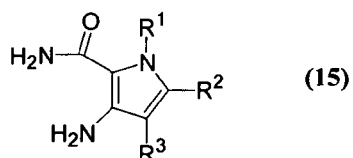
caracterizado pelo fato de que R¹, R², R³ e R⁴ são como anteriormente definidos na reivindicação 1 e Y é um átomo de cloro, bromo ou flúor.

8. Composto da fórmula (12) e (13):



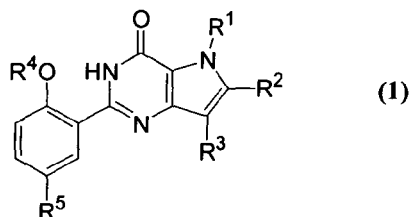
caracterizado pelo fato de que R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos na reivindicação 1.

9. Composto da fórmula (15):



caracterizado pelo fato de que R¹, R² e R³ são como definidos anteriormente na reivindicação 1.

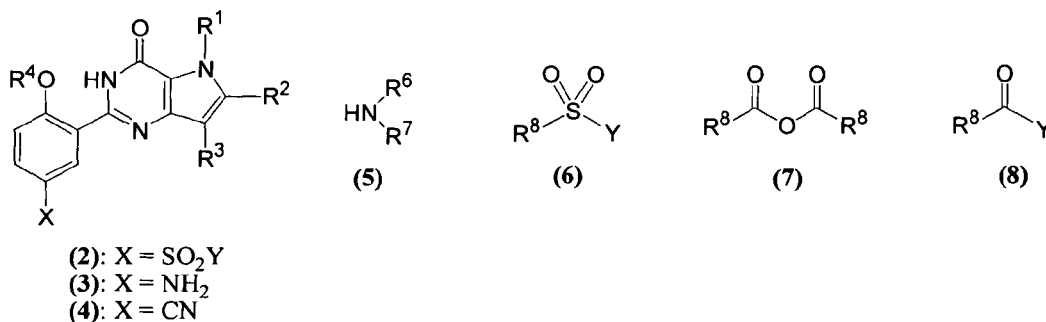
10. Processo para preparar composto da fórmula (1):



5

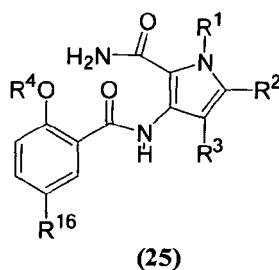
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos anteriormente na reivindicação 1 e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende: (a) reagir um

10 composto da fórmula (2)-(4):



em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como anteriormente definidos na reivindicação 1 e Y representa um átomo de halogênio, com um composto apropriado da fórmula (5)-(8) sob uma condição de

15 reação apropriada, em que R^6 , R^7 e R^8 são como anteriormente definidos na reivindicação 1, ou (b) ciclar um composto da fórmula (25):

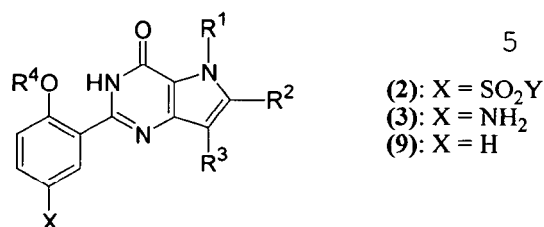


20

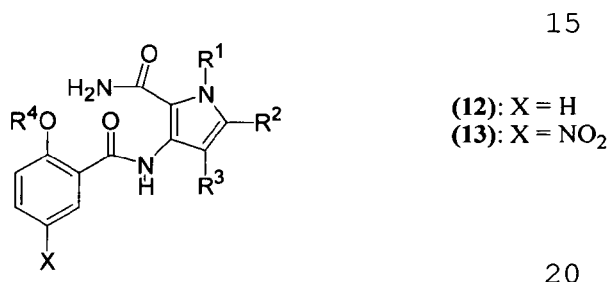
25 em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como anteriormente definidos na reivindicação 1 e R^{16} é um grupo R^5 como anteriormente definido na reivindicação 1 ou um precursor para um grupo R^5

do mesmo.

11. Processo para preparar composto da fórmula (2), (3) e (9):

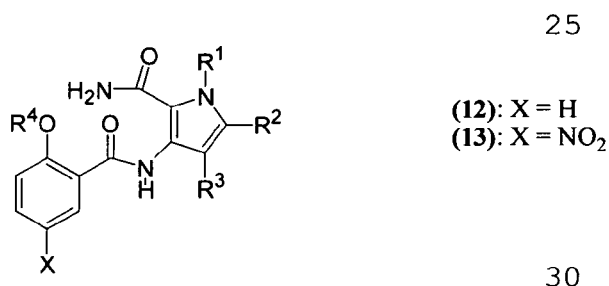


10 em que R¹, R², R³ e R⁴ são como anteriormente definidos na reivindicação 1 e Y é um átomo de cloro, bromo ou flúor, **caracterizado** pelo fato de que compreende ciclar um composto da fórmula (12) ou (13) seguido de uma transformação apropriada:

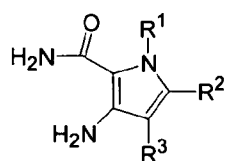


em que R¹, R², R³ e R⁴ são como anteriormente definidos na reivindicação 1.

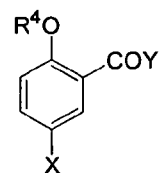
12. Processo para preparar composto da fórmula (12) e (13):



em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos anteriormente na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende reagir um composto da fórmula (15) com um composto da fórmula (16) ou (17):



(15)

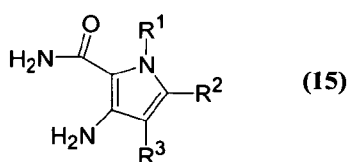


(16): X = H

(17): X = NO₂

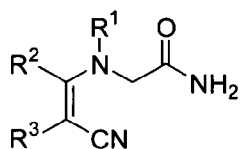
em que R¹, R², R³ e R⁴ são como anteriormente definidos na reivindicação 1 e Y é um átomo de cloro, bromo ou flúor.

13. Processo para preparar composto da fórmula (15):



(15)

5 em que R¹, R² e R³ são como anteriormente definidos na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende ciclar um composto da fórmula (19):



(19)

em que R¹, R² e R³ são como anteriormente definidos na reivindicação 1.