

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2002.08.06	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2001.08.07 GB 0119249	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.05.12	(72) Inventor(es): HANS-GEORG CAPRARO PETER TRAXLER GUIDO BOLD GIORGIO CARAVATTI CH CH CH CH
(45) Data e BPI da concessão: 2008.03.17 118/2008	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 4-AMINO-6-FENIL-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE 4-AMINO-6-FENIL-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDINA"**

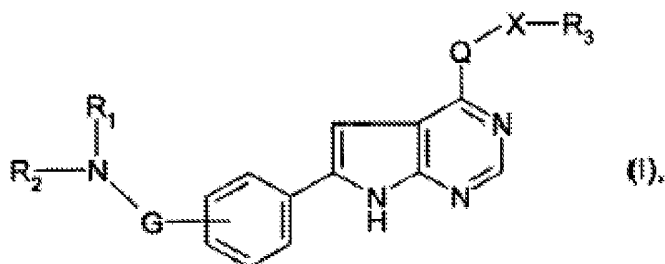
A invenção diz respeito a derivados de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula I em que os símbolos e substituintes são conforme definidos na descrição, a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas compreendendo tais derivados e ao uso de tais derivados - isolados ou em combinação com um ou mais outros compostos farmaceuticamente activos - para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento especialmente de uma doença proliferativa, tal como um tumor.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 4-AMINO-6-FENIL-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDINA"

A invenção diz respeito a derivados de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina e a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas compreendendo tais derivados e ao uso de tais derivados - isolados ou em combinação com um ou mais outros compostos farmaceuticamente activos - para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento especialmente de uma doença proliferativa, tal como um tumor.

A invenção diz respeito a derivados de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina de fórmula I



em que

R₁ e R₂ são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, N,N-dialquilamino inferior-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior, tetra-hidropirranilo ou um radical da fórmula R₄-Y-(C=Z)- em que R₄ é di-alquilamino inferior, pirrolidil-

nilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo, Y ou não está presente ou é alquilo inferior e Z é oxigénio, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogénio; ou

R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo;

R_3 é fenilo, benzodioxolilo, piridilo substituído por hidroxil ou alcoxi inferior, indolilo substituído por halogénio e alquilo inferior, ou fenilo substituído por um ou mais radicais seleccionados independentemente um do outro do grupo constituído por alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, halogénio e benziloxil;

G é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{C}(=\text{O})-$;

Q é $-\text{NH}-$ ou $-\text{O}-$, com a condição de que Q é $-\text{O}-$ se G é $-\text{C}(=\text{O})-$; e

X ou não está presente ou é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, com a condição de que o piridilo ou indolilo substituído R_3 está ligado via um átomo de carbono do anel se X não está presente,

em que o prefixo "inferior" indica um radical tendo até e incluindo um máximo de 4 átomos de carbono,

ou um seu sal.

Os termos gerais usados até aqui e daqui em diante preferivelmente têm dentro do contexto desta revelação os seguintes significados, a menos que indicado de outra maneira:

Onde a forma plural é usada para compostos, sais e semelhantes, isto é tomado como significando também um composto, sal ou semelhante isolado.

Onde os compostos de fórmula I são mencionados como podendo formar tautómeros, isto significa incluir também os tautómeros de tais compostos de fórmula I. Em particular, o tautomerismo ocorre e. g. para compostos de fórmula I que contêm um radical 2-hidroxi-piridilo (ver e. g. radical R₃ dos Exemplos 115-120 abaixo mencionados). Em tais compostos o radical 2-hidroxi-piridilo também pode estar presente como pirid-2(1H)-on-ilo.

Os átomos de carbono assimétricos de um composto de fórmula I que estão facultativamente presentes podem existir na configuração (R), (S) ou (R,S), preferivelmente na configuração (R) ou (S). Os substituintes numa ligação dupla ou num anel podem estar presentes na forma *cis*- (=Z-) ou *trans* (=E-). Os compostos podem por conseguinte estar presentes como misturas de isómeros ou preferivelmente na forma de isómeros puros.

Preferivelmente, alquilo contém até 20 átomos de carbono e é mais preferivelmente alquilo inferior.

O prefixo "inferior" indica um radical tendo até e incluindo um máximo de 4 átomos de carbono, sendo os radicais em questão ou não ramificados ou ramificados com ramificação única ou múltipla.

Alquilo inferior é, por exemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo ou *n*-heptilo.

Os alquilos R_1 e R_2 independentemente um do outro são preferivelmente metilo, etilo, isopropilo ou *terc*-butilo, especialmente metilo ou etilo.

Alquilo inferior Y é preferivelmente metilo, etilo ou propilo.

Alcoxi inferior é por exemplo etoxi ou metoxi, especialmente metoxi.

Alquilo substituído é preferivelmente alquilo inferior conforme acima definido onde um ou mais, preferivelmente um, substituintes podem estar presentes, tais como e. g. amino, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, N-alcanoilamino inferior, N,N-di-alcanoilamino inferior, hidroxí, alcoxi inferior, alcanoílo inferior, alcanoiloxi inferior, ciano, nitro, carboxi, (alcoxi inferior)carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-di-alquil inferior-carbamoílo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, halogéneo ou um radical heterocíclico.

Os alquilo substituídos R_1 e R_2 são independente-

mente um do outro preferivelmente hidroxi-alquilo inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilo inferior ou morfolinil-alquilo inferior.

Preferivelmente, o cicloalquilo não substituído ou substituído R_1 ou R_2 contém desde 3 até 20 átomos de carbono e é especialmente não substituído ou também cicloalquilo C_3-C_6 substituído em que os substituintes são seleccionados de entre e. g. alquilo inferior não substituído ou substituído, amino, N-alquilamino inferior, N,N-dialquilamino inferior, N-alcanoilamino inferior, N,N-di-alcanoilamino inferior, hidroxi, alcoxi inferior, alcanoílo inferior, alcanoiloxi inferior, ciano, nitro, carboxi, (alcoxi inferior)carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-di-alquil inferior-carbamoílo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, halogéneo ou um radical heterocíclico.

Amino mono ou dissustituído é amino substituído por um ou dois radicais independentemente um do outro seleccionados de entre e. g. alquilo inferior não substituído ou substituído.

O amino dissustituído R_4 é preferivelmente N,N-dialquilamino inferior, especialmente N,N-dimetilamino ou N,N-dietilamino.

Um radical heterocíclico contém especialmente até 20 átomos de carbono e é preferivelmente um radical monocí-

clico saturado ou insaturado tendo desde 4 a 8 membros no anel e desde 1 a 3 heteroátomos os quais são preferivelmente seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre, ou um radical bi ou tricíclico em que, por exemplo, um ou dois radicais carbocíclicos, tais como e. g. radicais benzeno, são anelados (fundidos) ao radical monocíclico mencionado. Se um radical heterocíclico contém um radical carbocíclico fundido em seguida o radical heterocíclico pode também ser ligado ao resto da molécula de fórmula I via um átomo do anel do radical carbocíclico. O radical heterocíclico (incluindo o ou os radicais carbocíclicos se presentes) é facultativamente substituído por um ou mais, preferivelmente por um ou dois, radicais tais como e. g. alquilo inferior não substituído ou substituído, amino, N-alquilamino inferior, N,N-dialquilamino inferior, N-alcanoilamino inferior, N,N-di-alcanoilamino inferior, hidroxí, alcoxi inferior, alcanoílo inferior, alcanoiloxi inferior, ciano, nitro, carboxi, (alcoxi inferior)carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-di-alquil inferior-carbamoílo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior ou halogéneo.

Mais preferivelmente, um radical heterocíclico é pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo, tetra-hidropiranilo, piridilo, piridilo substituído por hidroxí ou alcoxi inferior, ou benzodioxolilo, especialmente pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo ou morfolinilo.

Um radical heterocíclico R_1 ou R_2 é conforme acima definido para um radical heterocíclico com a condição de que está ligado ao resto da molécula de fórmula I via um átomo de carbono do anel. Preferivelmente um radical heterocíclico R_1 ou R_2 é alquil inferior-piperazinilo ou especialmente preferido tetra-hidropiraniilo. Se um dos dois radicais R_1 e R_2 representa um radical heterocíclico, o outro é preferivelmente hidrogénio.

Um radical heterocíclico R_3 é conforme acima definido para um radical heterocíclico com a condição de que está ligado a Q via um átomo de carbono do anel se X não está presente. Preferivelmente, um radical heterocíclico R_3 é benzodioxolilo, piridilo substituído por hidroxil ou alcoxi inferior, ou especialmente preferido indolilo substituído por halogénio e alquilo inferior. Se R_3 é piridilo substituído por hidroxil então o grupo hidroxil está preferivelmente ligado ao átomo de carbono do anel adjacente ao átomo de azoto do anel.

Um radical heterocíclico R_4 é conforme acima definido para um radical heterocíclico e é preferivelmente pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo.

Se R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical heterocíclico, o radical heterocíclico é conforme acima definido para um

radical heterocíclico e representa preferivelmente pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo ou morfolinilo.

Um radical aromático R_3 não substituído ou substituído tem até 20 átomos de carbono e é não substituído ou substituído, por exemplo em cada caso fenilo não substituído ou substituído.

Preferivelmente um radical aromático não substituído R_3 é fenilo. Um radical aromático substituído R_3 é preferivelmente fenilo substituído por um ou mais substituintes independentemente seleccionados um do outro de entre o grupo constituído por alquilo inferior não substituído ou substituído, amino, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, N-alcanoilamino inferior, N,N-di-alcanoilamino inferior, hidroxí, alcoxi inferior, alcanoílo inferior, alcanoiloxi inferior, ciano, nitro, carboxi, (alcoxi inferior)carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-di-alquil inferior-carbamoílo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior e halogéneo. Mais preferivelmente um radical aromático substituído R_3 é fenilo substituído por um ou mais radicais independentemente um do outro seleccionados do grupo constituído por alquilo inferior, amino, hidroxí, alcoxi inferior, halogéneo e benziloxi.

Halogéneo é principalmente flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo.

Alquilenos C_1-C_7 podem ser ramificados ou não ramificados e é em particular alquilenos C_1-C_3 .

Alquilenos C_1-C_7 G é preferivelmente alquilenos C_1-C_3 , mais preferivelmente metileno ($-CH_2-$).

Se G não é alquilenos C_1-C_7 ele preferivelmente representa $-C(=O)-$.

Alquilenos C_1-C_7 X é preferivelmente alquilenos C_1-C_3 , mais preferivelmente metileno ($-CH_2-$) ou etan-1,1-di-ilo ($-CH(CH_3)-$).

Q é preferivelmente $-NH-$.

Z é preferivelmente oxigênio ou enxofre, mais preferivelmente oxigênio.

Os sais são especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I.

Tais sais são formados, por exemplo, na forma de sais de adição de ácido, preferivelmente com ácidos orgânicos ou inorgânicos, a partir de compostos de fórmula I com um átomo de azoto básico, especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis.

Na presença de radicais negativamente carregados,

tais como carboxi ou sulfo, os sais também podem ser formados com bases, e. g. sais de metal ou amónio, tais como sais de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, ou sais de amónio com amoníaco ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias.

Na presença de um grupo básico e um grupo ácido na mesma molécula, um composto de fórmula I também pode formar sais internos.

Para propósitos de isolamento ou purificação é também possível usar sais farmacêuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Apenas os sais farmacêuticamente aceitáveis ou compostos livres (se a ocasião surge, na forma de composições farmacêuticas) atingem o uso terapêutico, e estes são por conseguinte preferidos.

Tendo em vista o estreito relacionamento entre os novos compostos na forma livre e na forma dos seus sais, incluindo os sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos novos compostos, anteriormente e daqui em diante qualquer referência aos compostos livres deve ser entendida como referência também aos correspondentes sais, conforme apropriado e oportuno.

Os compostos de fórmula I têm propriedades valiosas e farmacologicamente úteis. Em particular eles

exibem actividades inibidoras específicas que são de interesse farmacológico. Eles são especialmente eficazes como inibidores de proteína tirosina-cinase e/ou (além disso) como inibidores de proteína serina/treonina-cinases; eles exibem, por exemplo, poderosa inibição da actividade de tirosina-cinase do receptor do factor de crescimento epidermal (EGF-R) e da cinase de ErbB-2. Estes dois receptores de proteína tirosina-cinase, em conjunto com os membros da sua família ErbB-3 e ErbB-4, desempenham um papel chave na transmissão do sinal num grande número de células de mamífero, incluindo células humanas, especialmente células epiteliais, células do sistema imune e células do sistema nervoso central e periférico. Por exemplo, em vários tipos de células, a activação induzida por EGF da proteína tirosina-cinase associada ao receptor é um pré-requisito para a divisão celular e por isso para a proliferação da população celular. De maior importância, a sobreexpressão do EGF-R (HER-1) e/ou ErbB-2 (HER-2) tem sido observada em fracções substanciais de muitos tumores humanos. EGF-R, *e. g.*, verificou-se ser sobreexpresso em cancros de células-não pequenas do pulmão, carcinoma escamoso (cabeça e pescoço), cancros da mama, gástrico, do ovário, do cólon e da próstata bem como em gliomas. ErbB-2 verificou-se ser sobreexpresso em carcinoma escamoso (cabeça e pescoço), cancros da mama, gástrico e do ovário bem como em gliomas.

Em adição à inibição da actividade de tirosina-cinase do EGF-R, os compostos de fórmula I também inibem

em extensões variadas outras proteína tirosina-cinases que estão envolvidas na transmissão de sinal mediada por factores tróficos, especialmente a família do receptor do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) (e. g., KDR, Flt-1, Flt-3) mas também cinase abl, especialmente v-abl, cinases da família de Src, especialmente c-Src, Lck e Fyn, os outros membros da família do receptor de EGF tais como ErbB-3 (HER-3) e ErbB-4 (HER-4), CSF-1, Kit, receptor FGF e as cinases dependentes de ciclina CDK1 e CDK2, desempenhando todos um papel na regulação e transformação do crescimento em células de mamífero, incluindo células humanas.

A inibição da actividade de proteína tirosina-cinase do EGF-R pode ser demonstrada usando métodos conhecidos, por exemplo usando o domínio intracelular recombinante do EGF-receptor [EGF-R ICD; ver, por exemplo, E. McGlynn *et al.*, *J. Biochem.*, **207** (1992) 265-275]. Comparado com o controlo sem inibidor, os compostos de fórmula I inibem a actividade de enzima por 50% (IC₅₀), por exemplo num concentração de desde 0,0005 a 0,5 µM, especialmente desde 0,001 a 0,1 µM.

Para além ou em vez da inibição da actividade de tirosina-cinase do EGF-R, os compostos de fórmula I também inibem outros membros desta família de receptores, semelhantes a ErbB-2. A actividade inibidora (IC₅₀) está aproximadamente no intervalo de 0,001 a 0,5 µM. A inibição da tirosina-cinase do ErbB-2 (HER-2) pode ser determinada,

por exemplo, analogamente ao método usado para a proteína tirosina-cinase do EGF-R [ver C. House *et al.*, *Europ. J. Biochem.*, **140** (1984) 363-367]. A cinase de ErbB-2 pode ser isolada, e a sua actividade determinada, por meio de protocolos conhecidos de per si, por exemplo de acordo com T. Akiyama *et al.*, *Science*, **232** (1986) 1644.

Surpreendentemente, os compostos de fórmula I especialmente também inibem a actividade de tirosina-cinase da família do receptor VEGF de modo muito potente. Os compostos da presente invenção são por conseguinte inibidores duais muito eficazes de membros da família do receptor de EGF e VEGF. Para a inibição de KDR e Flt-1 e inibição da proliferação induzida pelo factor de crescimento de HUVECS, ver J. Wood *et al.*, *Cancer Res.*, **60** (2000) 2178-2189. Os compostos de fórmula I inibem *e. g.* a actividade de tirosina-cinase do KDR com uma IC₅₀ desde 1 nM a cerca de 1 µM, especialmente desde cerca de 5 nM até cerca de 0,5 µM.

A acção dos compostos de fórmula I sobre a fosforilação induzida por EGF do EGF-R pode ser determinada na linha celular do carcinoma epitelial A431 humano por meio de um ELISA que está descrito em U. Trinks *et al.*, *J. Med. Chem.*, **37:7** (1994) 1015-1027. Naquele teste (EGF-R ELISA) os compostos de fórmula I exibem uma IC₅₀ de aproximadamente desde 0,001 a 1 µM.

Os compostos de fórmula I potencialmente inibem o

crescimento de células do carcinoma do pulmão em células não-pequenas NCI-H596 sobreexpressando EGF-R [ver e. g. W. Lei et al., *Anticancer Res.*, **19(1A)** (1999) 221-228] numa IC₅₀ de aproximadamente 0,01 a 1 µM. No mesmo intervalo de actividade, os compostos de fórmula I também inibem potencialmente o crescimento de células de cancro da mama humano BT474 sobreexpressando ErbB-2. Os procedimentos de teste são adaptados a partir de T. Meyer et al., *Int. J. Cancer*, **43** (1989) 851. A actividade inibidora dos compostos de fórmula I é determinada, brevemente, como segue: células NCI-H596 (10 000/cavidade da placa de microtitulação) são transferidas para placas de microtitulação de 96 cavidades. Os compostos de teste [dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO)] são adicionados numa série de concentrações (séries de diluição) de uma tal maneira que a concentração final de DMSO não é maior do que 1% (v/v). Após a adição, as placas são incubadas durante três dias durante os quais as culturas do controlo sem compostos de teste são capazes de passar por pelo menos três ciclos de divisão celular. O crescimento das células NCI-H596 é medido por meio de coloração por azul de metileno: após a incubação, as células são fixadas com glutaraldeído, lavadas com água e coradas com azul de metileno 0,05%. Depois do passo de lavagem, o corante é eluído com HCl 3% e a densidade óptica (OD) por cavidade da placa de microtitulação é medida usando um Titertek Multiskan (Titertek, Huntsville, AL, USA) em 665 nm. Os valores IC₅₀ são determinados por um sistema ajudado por computador usam a fórmula:

$$IC_{50} = [(OD_{\text{teste}} - OD_{\text{partida}}) / (OD_{\text{controlo}} - OD_{\text{partida}})] \times 100.$$

O valor IC_{50} nestes experimentos é dado como a concentração do composto de teste em questão que resulta numa contagem celular que é 50% mais baixa do que a obtida usando o controlo sem inibidor. Os compostos de fórmula I exibem actividade inibidora com uma IC_{50} no intervalo de aproximadamente 0,01 a 1 μM .

Os compostos de fórmula I exibem a inibição do crescimento de células de tumor também *in vivo*, conforme mostrado, por exemplo, pelo teste descrito abaixo: o teste é baseado na inibição do crescimento da linha celular do carcinoma do pulmão escamoso humano NCI-H596 [ATCC HTB 178; American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA; ver J. B. Santon *et al.*, *Cancer Research*, **46** (1986) 4701-4705, e S. Ozawa *et al.*, *Int. J. Cancer*, **40** (1987) 706-710], o qual é transplantado para o rato nu BALB/c fêmea (Bomholtgard, Dinamarca). Aquele carcinoma exhibe um crescimento que se correlaciona com a extensão da expressão do EGF-R. Os tumores são estabelecidos após injeção subcutânea (s.c.) de células [um mínimo de 2×10^6 células em 100 μL de salina tamponada por fosfato (PBS) ou meio] num rato suporte (4-8 ratos). As injeções são feitas s.c. no flanco esquerdo do rato a meio caminho entre a cauda e a cabeça. Os tumores resultantes são serialmente transitados durante um mínimo de três transplantações consecutivas antes do início do tratamento. Durante este tempo a velocidade de crescimento estabiliza. Os tumores não são transitados mais do que 12 vezes. Para experimentos de

terapia, fragmentos de tumor de aproximadamente 25 mg são transplantados s.c. no flanco esquerdo dos animais usando uma agulha de trocar tamanho 13 sob anestesia de Forene® (Abbott, Suíça). Os pesos do tumor em crescimento e corporal são monitorizados duas vezes por semana. Todos os tratamentos são iniciados quando o tumor atinge um volume de 100 a 250 mm³. Os volumes de tumor são calculados usando a fórmula conhecida $\text{Comprimento} \times \text{Diâmetro}^2 \times \pi/6$ [ver B. D. Evans *et al.*, *Brit. J. Cancer*, **45** (1982) 466-8]. A actividade antitumor é expressa como T/C % (aumento médio de volumes de tumor de animais tratados dividido pelo aumento médio de volumes de tumor de animais de controlo multiplicado por 100%). A uma dose desde 3 a 100 mg/kg de ingrediente activo, é encontrada uma inibição distinta do crescimento do tumor, por exemplo valores T/C% inferiores a 50.

Os compostos de fórmula I podem inibir outras proteína tirosina-cinases que estão envolvidas na transmissão de sinal mediada por factores tróficos, por exemplo, abl-cinase, tal como especialmente v-abl-cinase (IC₅₀ por exemplo desde 0,01 a 5 µM), cinases da família das src-cinases, tal como especialmente c-src-cinases (IC₅₀ por exemplo desde 0,1 a 10 µM) e serina/treonina-cinases, por exemplo proteína-cinase C, todas as quais estão envolvidas na regulação e transformação do crescimento em células de mamífero, incluindo células humanas.

A inibição acima mencionada de v-abl-tirosina-

cinase é determinada pelos métodos de N. Lydon *et al.*, *Oncogene Research*, **5** (1990) 161-173, e J. F. Geissler *et al.*, *Cancer Research*, **52** (1992) 4492-4498. Naqueles métodos [Val⁵]-angiotensina II e [γ -³²P]-ATP são usados como substratos.

Os compostos de fórmula I que inibem a actividade de tirosina-cinase do EGF-R ou das outras proteína tirosina-cinases mencionadas são por conseguinte úteis, por exemplo, no tratamento de tumores benignos ou malignos. Os compostos de fórmula I são *e. g.* capazes de simultaneamente inibir o crescimento de tumores com actividade de EGF-R e/ou ErbB-2 desregulada bem como de inibir a vascularização de tumores sólidos disparados por VEGF. Esta actividade combinada conduz a um efeito antitumor melhorado (ver também WO 02/41882). Além disso, o uso de um inibidor dual reduz o risco de interacções droga-droga e além disso reduz a carga de droga total quando comparado a uma terapia de combinação. Os compostos de fórmula I são capazes de retardar o crescimento do tumor ou efectuar a regressão do tumor e de prevenir a formação de metástases de tumor e o crescimento de micrometástases. Eles podem ser usados especialmente no caso de hiperproliferação epidermal (psoríase), no tratamento de neoplasias de carácter epitelial, *e. g.* carcinomas mamários e em leucemias. Além disso, os compostos de fórmula I podem ser usados no tratamento de desordens tais como do sistema imune nas quais várias ou, especialmente, uma individual proteína tirosina-cinase e/ou (além disso) proteína serina/treonina-cinase está (estão) envolvida(s); os compostos de fórmula

I também podem ser usados no tratamento das desordens do sistema nervoso central ou periférico nas quais a transmissão de sinal por várias ou, especialmente, uma individual proteína tirosina-cinase e/ou (além disso) proteína serina/treonina-cinases está(estão) envolvida(as).

Em geral, a presente invenção diz também respeito ao uso dos compostos de fórmula I para a inibição das proteína-cinases mencionadas, em particular ao seu uso para a inibição dual de membros da família de receptores de EGF e VEGF.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser usados não só isolados mas também em combinação com outros compostos farmacologicamente activos, por exemplo em conjunto com inibidores das enzimas da síntese de poliamina, inibidores de proteína-cinase C, inibidores de outras tirosina-cinases, citocinas, reguladores de crescimento negativo, por exemplo TGF- β ou IFN- β , inibidores de aromatase, antiestrogénios e/ou drogas citostáticas.

Com os grupos de compostos de fórmula I preferidos mencionados daqui em diante, as definições de substituintes a partir das definições gerais mencionadas anteriormente podem ser razoavelmente usadas, por exemplo, para trocar mais definições gerais com definições mais específicas ou especialmente com definições caracterizadas como sendo preferidas.

Preferência especial é também dada a um composto de fórmula I em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior ou um radical da fórmula $R_4-Y-(C=Z)-$ em que R_4 é di-alquilamino inferior, pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo, Y ou não está presente ou é alquilo inferior e Z é oxigénio, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogénio; ou

R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo;

R_3 é fenilo, benzodioxolilo, piridilo substituído por hidroxio ou alcoxi inferior, ou fenilo substituído por um ou mais radicais seleccionados independentemente um do outro do grupo constituído por alquilo inferior, hidroxio, alcoxi inferior, halogénio e benziloxi;

G é $-CH_2-$;

Q é $-NH-$; e

X ou não está presente ou é $-CH_2-$ ou $-CH(CH_3)-$, com a condição de que o piridilo substituído R_3 está ligado via um átomo de carbono do anel se X não está presente;

em que o prefixo "inferior" indica um radical tendo até e incluindo um máximo de 4 átomos de carbono,

ou um seu sal.

Preferência especial é também dada a um composto de fórmula I em que o alquilenos C_1-C_7 G estão ligados ao

anel fenilo na posição 3 ou 4, mais especialmente na posição 4.

Preferência muito especial é ainda dada a um composto de fórmula I mencionado nos Exemplos abaixo, ou um seu sal, especialmente um seu sal farmacologicamente aceitável.

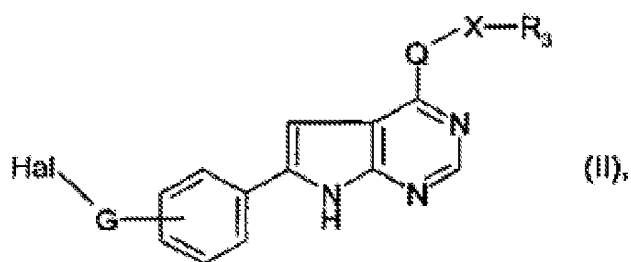
Também especialmente preferidos são os compostos de fórmula I que - de acordo com os acima descritos ensaios de inibição de tirosina-cinases - inibem HER-1, HER-2 e KDR com valores IC_{50} inferiores a 300 nM, mais preferivelmente inferiores a 100 nM.

Muito especial preferência é ainda dada a compostos de fórmula I que inibem a actividade de tirosina-cinase de pelo menos um membro da família de receptores de EGF em conjunto com pelo menos um membro da família de receptores de VEGF (inibição dual de membros da família de receptores de EGF e VEGF) com valores IC_{50} no intervalo de 0,5 nM a 0,5 μ M, especialmente no intervalo de 1 nM a 300 nM, com base nos ensaios de inibição de tirosina-cinase acima descritos.

Especialmente preferidos são também ainda os compostos de fórmula I nos quais G é alquilenos C_1 - C_7 visto que o grupo amina de tais compostos permite gerar sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos o que em geral conduz a uma solubilidade aumentada e a propriedades físico-químicas melhoradas.

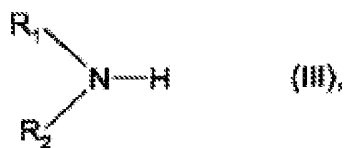
Os compostos de fórmula I ou seus sais são preparados de acordo com processos conhecidos de per si (ver também EP 682 027, WO 97/02266, WO 97/27199 e WO 98/07726), ainda que não previamente descritos para o fabrico dos compostos de fórmula I, especialmente caracterizados por

a) de maneira a preparar um composto de fórmula I, em que G é alquilenos C_1-C_7 e em que R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior, tetra-hidropiraniolo, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogénio; ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo, um composto da fórmula II



em que Hal é halogénio, G é alquilenos C_1-C_7 e R_3 , Q e X têm os significados conforme definido para um composto de fórmula I,

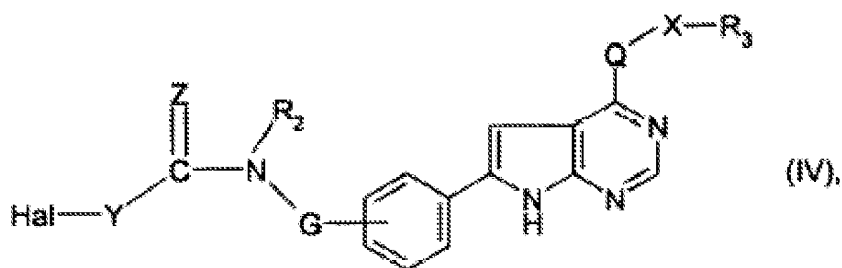
reage com um composto da fórmula III



em que R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior, tetra-hidropiraniilo, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogénio; ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo;

b) de maneira a preparar um composto de fórmula I, em que G é alquileno C_1-C_7 e em que R_1 é um radical da fórmula $R_4-Y-(C=Z)-$ em que R_4 é di-alquilamino inferior, pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo, Y ou não está presente ou é alquilo inferior e Z é oxigénio ou enxofre,

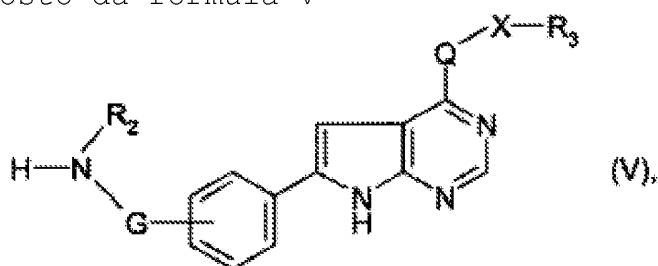
(i) um composto da fórmula IV



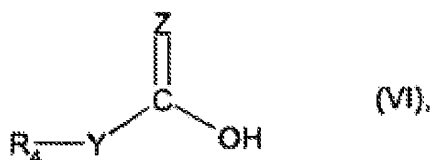
em que Hal é halogénio e os restantes substituintes e símbolos têm os significados conforme definido para um

composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, reage com um composto da fórmula R_4-H em que R_4 é di-alquilamino inferior, pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo em que o radical heterocíclico está ligado ao átomo de hidrogénio de R_4-H via um átomo de azoto do anel; ou

(ii) um composto da fórmula V



em que os substituintes e símbolos têm os significados conforme definido para um composto de fórmula I, reage com um composto da fórmula VI



em que R_4 e Y têm os significados conforme definido para um composto de fórmula I e Z é oxigénio;

c) de maneira a preparar um composto de fórmula I, em que G é $-CH_2-$, um composto de fórmula I em que G é $-C(=O)-$, reage com um agente de redução;

pelo que os grupos funcionais que estão presentes nos compostos de partida dos processos a) a d) e de que não se pretende que façam parte da reacção, estão presentes em

forma protegida se necessário, e os grupos de protecção que estão presentes são clivados, pelo que os referidos compostos de partida também podem existir na forma de sais com a condição de que um grupo formante de sal está presente e uma reacção em forma sal é possível;

e, se assim desejado, um composto de fórmula I assim obtido é convertido a um outro composto de fórmula I, um composto de livre de fórmula I é convertido a um sal, um sal obtido de um composto de fórmula I é convertido ao composto livre ou um outro sal, e/ou uma mistura de compostos isoméricos de fórmula I é separada nos isómeros individuais.

Descrição das variantes do processo:

Respeitante ao processo a):

A reacção entre um composto de fórmula II e um composto de fórmula III tem preferivelmente lugar num solvente inerte adequado, especialmente *N,N*-dimetilformamida, na presença de uma base tal como carbonato de potássio, a temperaturas desde a temperatura ambiente (TA) até 100 °C. Alternativamente, a reacção entre um composto de fórmula II e um composto de fórmula III tem lugar num solvente adequado, e. g. álcoois inferiores, tal como etanol, na presença de por exemplo um catalisador adequado tal como NaI, preferivelmente à temperatura de refluxo do solvente empregue. Num composto de fórmula II, Hal é preferivelmente cloro.

Respeitante ao processo b):

(i) A reacção de um composto de fórmula IV e um composto da fórmula R_4-H preferivelmente tem lugar num solvente adequado, especialmente álcoois, e. g. álcoois inferiores, tal como *n*-butanol, a temperatura elevada, preferivelmente próxima da temperatura de ebulição do solvente empregue. Num composto de fórmula IV, Hal é preferivelmente cloro.

(ii) A reacção entre um composto de fórmula V e um composto de fórmula IV preferivelmente tem lugar na presença de tetrafluoroborato de *O*-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio (TPTU) e *N,N*-diisopropiletilamina, ou na presença de hexafluoroborato de (benzotriazole-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfónio (BOP) e *N*-metilmorfolina, num solvente inerte adequado, tal como por exemplo *N,N*-dimetilformamida, preferivelmente à temperatura ambiente.

Um composto de fórmula I que resulta do processo b) (i) ou (ii) pode ser convertido ao respectivo composto de fórmula I em que Z é enxofre, por exemplo, usando um composto de enxofre apropriado, e. g. usando reacção com reagente de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)2,4-ditioxi-1,2,3,4-ditia-fosfetano) num hidocarboneto halogenado, tal como diclorometano, ou um solvente aprótico, tal como tolueno ou xileno, a temperaturas desde cerca de 30 °C até à temperatura de refluxo.

Respeitante ao processo c):

A reacção de um composto de fórmula XI com um composto de fórmula XII tem preferivelmente lugar num solvente inerte adequado tal como *N,N*-dimetilformamida e num inerte, por exemplo uma atmosfera de árgon ou azoto, na presença de cianofosfato de dietilo, preferivelmente a cerca de 0 °C.

Respeitante ao processo d) :

O agente de redução usado no processo d) é preferivelmente tetra-hidreto-aluminato de lítio ou hidreto de diisobutilalumínio. A reacção preferivelmente tem lugar sob as condições descritas no Exemplo 79 ou 141, respectivamente.

Passos de processo adicionais

Nos passos de processo adicionais, realizados conforme desejado, os grupos funcionais dos compostos de partida que não deverão fazer parte da reacção podem estar presentes em forma não protegida ou podem ser protegidos por exemplo por um ou mais grupos de protecção. Os grupos de protecção são em seguida completamente ou parcialmente removidos de acordo com um dos métodos conhecidos. Os grupos de protecção, e a maneira pela qual eles são introduzidos e removidos, são descritos, por exemplo, em *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres, Nova Iorque, 1973, e em *Methoden der organischen Chemie*, Houben-Weyl, 4ª edição, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Estugarda, 1974, e em Theodora W. Greene,

Protective Groups in Organic Synthesis, John Willey & Sons, Nova Iorque, 1981. Uma característica dos grupos de protecção é que eles podem ser removidos prontamente, isto é, sem a ocorrência de reacções secundárias indesejadas, por exemplo por solvólise, redução, fotólise ou alternativamente sob condições fisiológicas.

Os produtos finais de fórmula I podem contudo também conter substituintes que também podem ser usados como grupos de protecção em materiais de partida para a preparação de outros produtos finais de fórmula i. Assim, dentro do âmbito e alcance deste texto, apenas um grupo prontamente removível que não é um constituinte do produto final desejado particular de fórmula I é designado por "grupo de protecção", a menos que o contexto indique de maneira diferente.

Condições de processo gerais

Todos os passos de processo aqui descritos podem ser realizados sob condições de reacção conhecidas, preferivelmente sob aquelas especificamente mencionadas, na ausência de ou usualmente na presença de solventes ou diluentes, preferivelmente aqueles que são inertes para os reagentes e capazes de os dissolver, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes de neutralização, por exemplo permutadores iónicos, tipicamente permutadores de catião, por exemplo na forma H^+ , dependendo do tipo de reacção e/ou reagentes em temperaturas reduzidas, normais ou elevadas, por exemplo no

intervalo desde -100 °C até cerca de 190 °C, preferivelmente desde cerca de -80 °C até cerca de 150 °C, por exemplo a -80 a -60 °C, à temperatura ambiente, a -20 a 40 °C, a 0 a 100 °C ou no ponto de ebulição do solvente usado, sob pressão atmosférica ou num recipiente fechado, se necessário sob pressão reduzida, e/ou num inerte, por exemplo uma atmosfera de árgon ou azoto.

Invenção também diz respeito às incorporações do processo nas quais se parte de um composto obténível em qualquer fase como intermediário e leva a cabo os passos que faltam, ou interrompe o processo em qualquer fase, ou forma um material de partida sob as condições de reacção, ou usa o referido material de partida na forma de um derivado reactivo ou sal, ou produz um composto obténível por meio do processo de acordo com a invenção sob aquelas condições de processo, e ainda processa o referido composto *in situ*. Na incorporação preferida, parte-se daqueles materiais de partida que levam aos compostos aqui descritos acima como preferidos.

Na incorporação preferida, um composto de fórmula I é preparado de acordo com os processos e passos de processo definidos nos Exemplos.

Os compostos de fórmula I, incluindo os seus sais, são também obténíveis na forma de hidratos, ou os seus cristais podem incluir por exemplo o solvente usado para cristalização (presente na forma de solvatos).

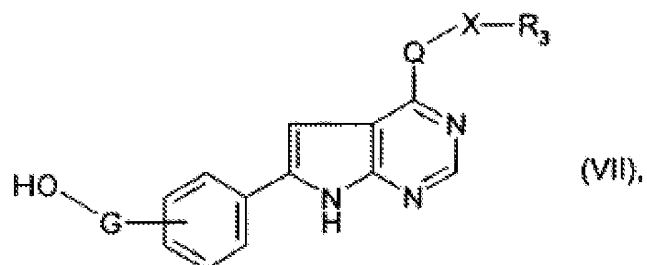
Materiais de partida

Novos materiais de partida e/ou intermediários, bem como processos para a sua preparação, são igualmente sujeitos deste invenção. Na incorporação preferida, tais materiais de partida são usados e as condições de reacção assim seleccionadas de maneira a permitir que sejam obtidos os compostos preferidos.

Os materiais de partida usados nos processos a) e b) acima descritos são conhecidos, capazes de serem preparados de acordo com processos conhecidos (ver também EP 682 027, WO 97/02266, WO 97/27199 e WO 98/07726), ou estão comercialmente disponíveis; em particular, eles podem ser preparados usando processos conforme descritos nos Exemplos.

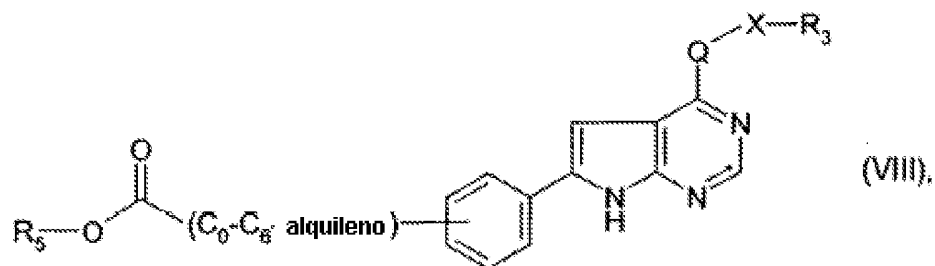
Na preparação dos materiais de partida, os grupos funcionais existentes que não participam na reacção deverão, se necessário, ser protegidos. Para os grupos de protecção preferidos, as suas introdução e remoção são descritas acima ou nos Exemplos. Em vez dos materiais de partida e transientes respectivos, os seus sais também podem ser usados para a reacção, na condição de que os grupos formantes de sais estarem presentes e a reacção com o sal ser também possível. Onde o termo materiais de partida é usado, atrás e daqui em diante, os seus sais são sempre incluídos, desde que razoável e possível.

Um composto de fórmula II pode ser preparado por exemplo por reacção de um composto de fórmula VII



em que G é alquilenos C_1-C_7 e R_3 , Q e X têm os significados conforme definidos para um composto de fórmula I, com, e. g., halogeneto de tionilo, preferivelmente cloreto de tionilo, na presença ou ausência de piridina, num solvente inerte, por exemplo tolueno ou numa mistura 1:1 de acetonitrilo e dioxano, preferivelmente a -10 a 0°C ou à temperatura ambiente.

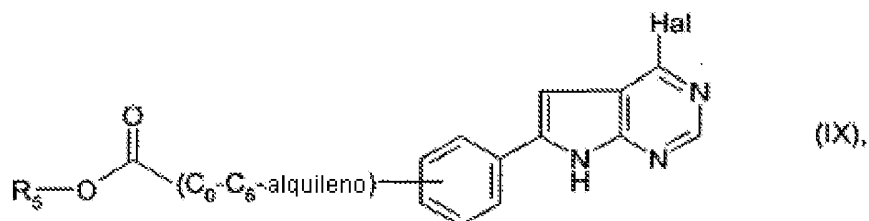
Um composto de fórmula VII pode ser preparado por exemplo por reacção de um composto de fórmula VIII



em que R_5 é alquilo inferior, especialmente metilo ou etilo, e R_3 , Q e X têm os significados conforme definidos para um composto de fórmula I, com tetra-hidreto-aluminato de lítio, num solvente inerte, especialmente éteres, e. g.

éteres cíclicos tais como tetra-hidrofurano, preferivelmente à temperatura de refluxo do solvente empregue. Alternativamente, um composto de fórmula VII pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula VIII com hidreto de diisobutilalumínio, num solvente inerte, por exemplo em tetra-hidrofurano ou numa mistura 1:1 de diclorometano e dioxano, preferivelmente à temperatura ambiente.

Um composto de fórmula VIII em que Q é -NH- pode ser preparado por exemplo por reacção de um composto de fórmula IX



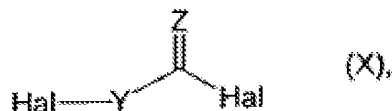
em que Hal é halogéneo, preferivelmente cloro, e R₅ é conforme acima definido para um composto de fórmula VIII, com um composto da fórmula H₂N-X-R₃, em que R₃ e X têm os significados conforme definidos para um composto de fórmula I, (i) num solvente adequado tal como álcoois, especialmente álcoois inferiores tais como *n*-butanol, preferivelmente à temperatura de ebulição do solvente empregue ou (ii) sob condições catalíticas e. g. de acordo com a reacção de Buchwald tais como as descritas no Passo 133.1 do Exemplo 133 abaixo.

Um composto de fórmula VIII em que Q é -O- pode ser preparado por exemplo por reacção de um composto de

fórmula IX, o qual é preferivelmente protegido em N na porção pirrolo-pirimidina, com um composto de fórmula HO-X-R₃, em que R₃ e X têm os significados conforme definidos para um composto de fórmula I, num solvente inerte adequado tal como *N,N*-dimetilformamida e na presença de uma base tal como carbonato de potássio, a temperaturas elevadas, preferivelmente à volta de 100 °C.

Alternativamente, o éster de ácido carboxílico de um composto de fórmula IX pode primeiro ser reduzido ao álcool correspondente, e. g. sob condições acima descritas para a preparação de um composto de fórmula VII, e em seguida ou reagir com um composto da fórmula H₂N-X-R₃, e. g. sob condições acima descritas para a preparação de um composto de fórmula VIII em que Q é -NH-, ou reagir com um composto da fórmula HO-X-R₃, e. g. sob condições acima descritas para a preparação de um composto de fórmula VIII em que Q é -O-.

Um composto de fórmula IV pode ser preparado por exemplo por reacção de um composto de fórmula V com um composto da fórmula X



em que Hal é halogéneo, preferivelmente cloro, Y tem os significados conforme acima definidos sob a fórmula I, e Z é oxigénio, na presença de trietilamina, num solvente inerte tal como e. g. tetra-hidrofurano, preferivelmente à temperatura ambiente.

Um composto de fórmula XI pode ser preparado por exemplo por reacção de um composto de fórmula VIII com LiOH, preferivelmente numa mistura de dioxano e água, a temperaturas elevadas, preferivelmente sob as condições descritas no Passo 141.4 do Exemplo 141 abaixo.

Os restantes materiais de partida são conhecidos, capazes de serem preparados de acordo com processos conhecidos, ou comercialmente disponíveis; ou em particular, eles podem ser preparados usando processos conforme descritos nos Exemplos.

Composições, métodos e usos farmacêuticos

A presente invenção diz também respeito s composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como ingrediente activo e que podem ser usados especialmente no tratamento das doenças mencionadas no início. As composições para administração entérica, tal como nasal, bucal, rectal ou, especialmente, administração oral, a animais de sangue quente, especialmente humanos, são especialmente preferidos. As composições contêm o ingrediente activo isolado ou, preferivelmente, em conjunto um agente de suporte farmaceuticamente aceitável. A dosagem do ingrediente activo depende da doença a ser tratada e da espécie, sua idade, peso e condição individual, dos dados farmacocinéticos individuais e do modo de administração.

A presente invenção também diz respeito a pró-drogas de um composto de fórmula I que se converte *in vivo* ao composto de fórmula I como tal. Qualquer referência a um composto de fórmula I é por conseguinte para ser entendida como referente também às pró-drogas correspondentes do composto de fórmula I, conforme apropriado e oportuno.

A invenção também diz respeito a compostos de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como tal ou na forma de uma composição farmacêutica, para uso num método para o tratamento profilático ou especialmente terapêutico do corpo humano ou animal, a um processo para a sua preparação (especialmente na forma de composições para o tratamento de tumores) e a um método de tratamento de doenças proliferativas, principalmente doenças tumorais, especialmente aquelas mencionadas acima.

A invenção também diz respeito a processos e ao uso de compostos de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para a preparação de composições farmacêuticas que compreendem compostos de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como componente activo (ingrediente activo).

Se desejado, as referidas composições farmacêuticas também podem conter componentes activos adicionais, por exemplo citostáticos, e/ou podem ser usados em combinação com processos terapêuticos conhecidos, por exemplo a administração de hormonas ou radiação.

É dada preferência a uma composição farmacêutica que é adequada para administração a um animal de sangue quente, especialmente humanos ou mamíferos comercialmente úteis sofrendo de uma doença que responde a uma inibição de uma proteína tirosina-cinase, especialmente a uma inibição dual de membros da família de receptores EGF e VEGF, especialmente uma doença neoplásica, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I para a inibição de uma proteína tirosina-cinase, especialmente para a inibição dual de membros da família de receptores EGF e VEGF, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em conjunto com pelo menos um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica para a gestão profiláctica ou especialmente terapêutica de doenças neoplásicas e outras proliferativas de um animal de sangue quente, especialmente um humano ou um mamífero comercialmente útil requerendo tal tratamento, especialmente sofrendo de uma tal doença, compreendendo um ingrediente activo numa quantidade que é profilacticamente ou especialmente terapêuticamente activa contra as referidas doenças de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, é igualmente preferido.

As composições farmacêuticas compreendem desde aproximadamente 1% até aproximadamente 95% do ingrediente activo, compreendendo as formas de administração de dose

única na incorporação preferida desde aproximadamente 20% até aproximadamente 90% do ingrediente activo e as formas que não são do tipo dose única compreendendo na incorporação preferida desde aproximadamente 5% até aproximadamente 20% de ingrediente activo. As formas de dose unitária são, por exemplo, comprimidos, ampolas, frascos, supositórios ou cápsulas revestidos e não revestidos. Exemplos são cápsulas contendo desde cerca de 0,05 g até cerca de 1,0 g de substância activa.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira conhecida de per si, por exemplo, por meio de processos de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização conhecidos.

A invenção diz do mesmo modo respeito a um processo ou um método para o tratamento de uma das condições patológicas acima mencionadas, especialmente uma doença que responde a uma inibição de uma proteína tirosina-cinase, especialmente a uma inibição dual de membros da família de receptores EGF e VEGF, especialmente uma doença neoplásica correspondente. Os compostos de fórmula I, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser administrados como tal ou na forma de composições farmacêuticas, profilacticamente ou terapêuticamente, preferivelmente numa quantidade eficaz contra as referidas doenças, a um animal de sangue quente, por exemplo um humano, requerendo tal tratamento, sendo os compostos especialmente usados na forma de composições farmacêuticas.

No caso de um indivíduo tendo uma massa corporal de cerca de 70 kg uma dose diária administrada é desde aproximadamente 0,1 g até aproximadamente 5 g, preferivelmente desde aproximadamente 0,5 g até aproximadamente 2 g, de um composto da presente invenção.

A presente invenção diz especialmente respeito também ao uso de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, especialmente um composto de fórmula I que é dito ser preferido, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como tal ou na forma de uma composição farmacêutica com pelo menos um agente de suporte farmaceuticamente aceitável, para a gestão terapêutica e também profiláctica de uma ou mais das doenças acima mencionadas, preferivelmente uma doença que responde a uma inibição de uma proteína tirosina-cinase, especialmente a uma inibição dual de membros da família de receptores EGF e VEGF, especialmente uma doença neoplásica, em particular se a referida doença responde a uma inibição de uma proteína tirosina-cinase, especialmente a uma inibição dual de membros da família de receptores EGF e VEGF.

A presente invenção diz especialmente respeito ao uso de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, especialmente um composto de fórmula I que é dito ser preferido, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para a gestão terapêutica e também profiláctica de uma ou mais das doenças acima mencionadas,

especialmente uma doença neoplásica, em particular se a doença responde a uma inibição de uma proteína tirosina-cinase, especialmente a uma inibição dual de membros da família de receptores EGF e VEGF.

Um composto de fórmula I também pode ser usado vantajosamente em combinação com outros agentes antiproliferativos. Tais agentes antiproliferativos incluem, mas sem constituir limitação, inibidores de aromatase, antiestrogénios, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, agentes activos em microtúbulo, agentes de alquilação, inibidores de histona-desacetilase, inibidores de farnesil-transferase, inibidores de COX-2, inibidores de MMP, inibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos que diminuem a actividade de proteína-cinase e outros compostos antiangiogénicos, agonistas de gonadorrelina, antiandrogénios, bengamidas, bisfosfonatos, anticorpos antiproliferativos e temozolomide (TEMODAL®).

O termo "inibidores de aromatase", conforme aqui usado, refere-se a compostos que inibem a produção de estrogénio, isto é, a conversão dos substratos androstenediona e testosterona a estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, mas sem constituir limitação, esteróides, especialmente exemestano e formestano e, em particular, não esteróides, especialmente aminoglutetimida, vorozole, fadrozole, anastrozole e, muito especialmente, letrozole. Exemestano pode ser administrado, e. g., na

forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada AROMASIN™. Fomestano pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada LENTARON™. Fadrozole pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada AFEMA™. Anastrozole pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada ARIMIDEX™. Letrozole pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada FEMARA™ ou FEMAR™. Aminoglutetimida pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada ORIMETEN™. Uma combinação da invenção compreendendo um agente antineoplásico que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores da mama positivos ao receptor de hormona.

O termo "antiestrogénios", conforme aqui usado, refere-se a compostos que antagonizam o efeito de estrogénios ao nível do receptor de estrogénio. O termo inclui, mas sem constituir limitação, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e hidrocloreto de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada NOLVADEX™. Hidrocloreto de raloxifeno pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada EVISTA™. Fulvestrant pode ser formulado conforme revelado na US 4 659 516 ou pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registada FASLODEX™.

O termo "inibidores de topoisomerase I" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, topotecano, irinotecano, 9-nitrocamptotecina e camptotecina macromolecular conjugada PNU-166148 (composto A1 em WO 99/17804). Irinotecano pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registrada CAMPTOSAR™. Topotecano pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registrada Hycamtin™.

O termo "inibidores de topoisomerase II" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, doxorubicina antraciclina (incluindo formulação lipossômica, e. g. CAELYX™), epirubicina, idarubicina e nemorubicina, as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona, e podofilotoxinas etoposide e teniposide. Etoposide pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registrada ETOPOPHOS™. Teniposide pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializado, e. g. sob a marca registrada VM 26-BRISTOL™. Doxorubicina pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registrada ADRIBLASTIN™. Epirubicina pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registrada FARMORUBICIN™. Idarubicina pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registrada ZAVEDOS™. Mitoxantrona pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registrada NOVANTRO™.

O termo "agentes activos em microtúbulos" diz respeito a agentes estabilizantes em microtúbulo e desestabilizantes em microtúbulo incluindo, mas sem constituir limitação, os taxanos paclitaxel e docetaxel, os alcalóides vinca, e.g., vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, discodermolide e epotilonas, tais como epotilona B e D. Docetaxel pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada TAXOTERE™. Sulfato de vinblastina pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada VINBLASTIN R. P™. Sulfato de vincristina pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada FARMISTIN™. Discodermolide pode ser obtido, e.g., conforme revelado em US 5 010 099.

O termo "agentes de alquilação" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, ciclofosfamida, ifosfamida e melfalan. Ciclofosfamida pode ser administrada, e.g., na forma como é comercializada, e.g. sob a marca registada CYCLOSTIN™. Ifosfamida pode ser administrada, e.g., na forma como é comercializada, e.g. sob a marca registada HOLOXAN™.

O termo "inibidores de histona-desacetilase" diz respeito a compostos que inibem a histona-desacetilase e que possuem actividade antiproliferativa.

O termo "inibidores de farnesil-transferase" diz respeito a compostos que inibem a farnesil-transferase e que possuem actividade antiproliferativa.

O termo "inibidores de COX-2" diz respeito a compostos que inibem a enzima ciclooxygenase tipo 2 (COX-2) e que possuem actividade antiproliferativa tais como celecoxibe (Celebrex®), rofecoxibe (Vioxx®) e lumiracoxibe (COX189).

O termo "inibidores de MMP" diz respeito a compostos que inibem a metaloproteinase da matriz (MMP) e que possuem actividade antiproliferativa.

O termo "inibidores de mTOR" diz respeito a compostos que inibem o alvo em mamífero da rapamicina (mTOR) e que possuem actividade antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 e ABT578.

O termo "antimetabolitos antineoplásicos" inclui, mas sem constituir limitação, 5-fluorouracilo, tegalfur, capecitabina, cladribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiureia, metotrexato, edatrexato e sais de tais compostos, e além disso ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) e OGT719.

O termo "compostos de platina" conforme aqui

usado inclui, mas sem constituir limitação, carboplatina, cis-platina e oxaliplatina. Carboplatina pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada CARBOPLAT™. Oxaliplatina pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada ELOXATIN™.

O termo "compostos que diminuem a actividade da proteína-cinase e outros compostos antiangiogénicos" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, os compostos que diminuem a actividade e. g. do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), factor de crescimento epidérmico (EGF), c-Src, proteína-cinase C, factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), Bcr-Abl tirosina-cinase, c-kit, Flt-3 e factor de crescimento I do tipo insulina (IGF-IR) e cinases dependentes de ciclina (CDKs), e compostos antiangiogénicos tendo outro mecanismo de acção que a diminuição da actividade da proteína-cinase.

Os compostos que diminuem a actividade de VEGF são especialmente compostos que inibem o receptor VEGF, especialmente a actividade de tirosina-cinase do receptor VEGF, e compostos que se ligam a VEGF, e são em particular aqueles compostos, proteínas e anticorpos monoclonais genericamente e especialmente revelados em WO 98/35958 (descrevendo compostos de fórmula I), WO 00/094495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 E EP 0 769 947; aqueles conforme descritos por M. Prewett *et al.*, *Cancer Research*, **59** (1999)

5209-5218, por F. Yuan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 93, Dezembro de 1996, p 14765-14770, por Z. Zhu *et al.*, *Cancer Res.*, **58** (1998) 3209-3214, e por J. Mordenti *et al.*, *Toxicologic Pathology*, **27(1)** (1999) 14-21; em WO 00/37502 e WO 94/10202; Angiostatin™, descrita por M. S. O'Reilly *et al.*, *Cell*, **79** (1994) 315-328; e Endostatin™, descrita por M. S. O'Reilly *et al.*, *Cell*, **88** (1997) 277-285; os compostos que diminuem a actividade de EGF são especialmente compostos que inibem o receptor EGF, especialmente a actividade de tirosina-cinase do receptor EGF, e compostos que se ligam a EGF, e são em particular aqueles compostos, genericamente e especialmente revelados em WO 97/02266 (descrevendo compostos de fórmula IV), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0 520 722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 97/30034, WO 97/49688, WO/38983 e, especialmente, WO 96/33980;

os compostos que diminuem a actividade de c-Src incluem, mas sem constituir limitação, compostos que inibem a actividade da proteína tirosina-cinase conforme abaixo definido e inibidores da interacção SH2 tais como os revelados em WO 97/07131 e WO 97/08193;

os compostos que inibem a actividade da proteína tirosina-cinase c-Src incluem, mas sem constituir limitação, compostos pertencendo a classes estruturais de pirrolopirimidinas, especialmente pirrolo[2,3-d]pirimidinas, purinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, pirazopirimidinas, especialmente pirazo[3,4-d]pirimidinas, e piridopirimidinas, especialmente pirido[2,3-d]pirimidinas; preferivelmente, o termo diz respeito àqueles

compostos revelados em WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 e WO 97/49706;

os compostos que diminuem a actividade da proteína-cinase C são especialmente aqueles derivados estaurosporina revelados em EP 0 296 110 (preparação farmacêutica descrita em WO 00/48571) cujos compostos são inibidores de proteína-cinase C.

outros compostos específicos que diminuem a actividade de proteína-cinase e que também podem ser usados em combinação com os compostos da invenção são imatinabe (Gleevec®/-Glivec®, PKC412, Iressa™ (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP -547632 e KRN-633;

compostos antiangiogénicos tendo outro mecanismo de acção do que o decréscimo da actividade da proteína-cinase C incluem, mas sem constituir limitação, talidomida (THALOMID), celecoxibe (Celebrex), SU5416 e ZD6126.

O termo "agonista de gonadorelina" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, abarelix, goserelina e acetato de goserelina. A goserelina é revelada na US 4 100 274 e pode ser administrada, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada ZOLADEX™. Aberelix pode ser formulada, e. g., conforme descrito na US 5 843 901.

O termo "antiandrogénios" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, bicalutamida (CASODEX™), que pode ser formulado, e. g., conforme descrito na US 4 636 505.

O termo "bengamides" diz respeito a bengamides e seus derivados tendo propriedades antiproliferativas.

O termo "bifosfonatos" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação, ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico e ácido zoledrónico. O "ácido etridónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada DIDRONEL™. O "ácido clodrónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada BONEFOS™. O "ácido tiludrónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada SKELID™. O "ácido pamidrónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada AREDIA™. O "ácido alendrónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada FOSAMAX™. O "ácido ibandrónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada BONDRANAT™. O "ácido risedrónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada ACTONEL™. O "ácido zoledrónico" pode ser administrado, e. g., na forma como é comercializada, e. g. sob a marca registada ZOMETA™.

O termo "anticorpos antiproliferativos" conforme aqui usado inclui, mas sem constituir limitação,

trastuzumabe (Herceptin™), trastuzumabe-DM1, erlotinibe (Tarceva™), bevacizumabe (Avastin™), rituximabe (Rituxan®), PRO 64553 (anti-CD40) e anticorpo 2C4.

Para o tratamento de AML, os compostos de fórmula I podem ser usados em combinação com terapias de leucemia standard, especialmente em combinação com terapias usadas para o tratamento de AML. Em particular, os compostos de fórmula podem ser administrados em combinação com e. g. inibidores de farnesil-transferase e/ou outras drogas usadas para o tratamento de AML, tais como daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, teniposide, mitoxantrona, idarubicina, carboplatina e PKC412.

A estrutura dos agentes activos identificados pelos números de código, nomes genéricos ou comerciais podem ser tomados da edição actual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, e. g. Patentes Internacionais (e. g. IMS World Publications).

Os compostos acima mencionados, que podem ser usados em combinação com um composto de fórmula I, podem ser preparados e administrados conforme descrito na técnica tal como nos documentos acima citados.

EXEMPLOS

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção sem limitação do seu âmbito e alcance.

As temperaturas são medidas em graus Celsius. A menos que indicado de maneira diferente, as reações têm lugar à temperatura ambiente.

Os valores R_f que indicam a razão entre a distância percorrida por cada substância e a distância percorrida pela frente do eluente são determinados sobre placas de camada fina de gel de sílica (Merck, Darmstadt, Alemanha) por cromatografia de camada fina usando os respectivos sistemas solventes denominados.

Se não for indicado de maneira diferente, as condições de HPLC analítica são como segue:

Coluna: (250×4,6 mm) de enchimento com material de inversão de fases C18-Nucleosil (tamanho de partícula médio 5 μ m, com gel de sílica covalentemente derivatizada com octadecilsilanos, Macherey & Nagel, Düren, Alemanha). Detecção por absorção de UV em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 1 mL/min.

Gradiente: 20% → 100% a) em b) durante 14 min + 5 min 100% a). a): Acetonitrilo + 0,05% TFA; b): água + 0,05% TFA.

As formas curtas e abreviaturas usadas têm as seguintes definições:

conc. concentrado

DMF	N,N-dimetilformamida
Anál. elem.	análise elementar
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
MS-ES	espectroscopia de massa (electrospray)
h	hora(s)
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
p.f.	ponto de fusão
TA	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano (destilado sobre Na/benzofenona)
TLC	cromatografia de camada fina
t _R	tempo(s) de retenção

EXEMPLO 1: (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

Uma mistura de 200 mg (0,5 mmol) de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina crua em 15 mL de etanol absoluto é tratada com 0,8 mL (5 mmol) de solução 33% de dimetilamina em etanol (Fluka, Buchs, Suíça) e em seguida aquecida sob refluxo durante 1 h. A solução quase límpida é arrefecida e o solvente foi evaporado. O resíduo é dissolvido numa mistura de diclorometano e etanol (95:5), lavado com água, seco sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado. A purificação do material cru através de cromatografia "flash" usando primeiro diclorometano/etanol

95:5 mais 1% de amónia conc. e em seguida diclorometano/-etanol 9:1 mais 1% de amónia conc. dá o composto mencionado em título; p.f. 274-276 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 396.

Passo 1.1: Éster de etilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzóico

3,6 g (12 mmol) de éster de etilo do ácido 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzóico (WO 97/02266) são suspensos em 80 mL de *n*-butanol e tratados com 3,5 g (24 mmol) de 3-cloro-4-fluoro-anilina. A mistura é aquecida até 145 °C usando agitação. Após 30 min, é obtida uma solução castanha clara que vira a uma suspensão espessa após 2 h. Depois de um total de 3 h, a mistura reaccional é arrefecida num banho de gelo e o produto recolhido por filtração; p.f. >300 °C; R_f (diclorometano/etanol 95:5 mais 1% de amónia conc.) = 0,29; HPLC t_R=11,66 min.

Passo 1.2: {4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol

570 mg (15 mmol) de tetra-hidreto-aluminato de lítio são suspensos em 150 mL de THF seco à temperatura ambiente. Éster de etilo do ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzóico (1,23 g, 3 mmol) são adicionados e a mistura resultante é aquecida sob refluxo durante 1 h. A mistura é arrefecida num banho de gelo e tratada sequencialmente com água (0,57 mL), solução de hidróxido de sódio 15% (0,57 mL) e água (1,71 mL). O complexo de alumínio sólido é removido

por filtração (Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, Suíça), o filtrado seco sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado. O resíduo foi suspenso em água, filtrado e seco para dar o composto mencionado em título; p.f. > 300 °C; HPLC t_R =9,14 min.

Passo 1.3: (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

184 mg (0,5 mmol) de {4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol são suspensos em 15 mL de tolueno. Piridina (44 µL, 0,55 mmol) e cloreto de tionilo (40 µL, 0,55 mmol) são adicionados e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Uma segunda porção das mesmas quantidades de piridina e cloreto de tionilo foram em seguida adicionadas e a mistura agitada durante mais 1 hora. O solvente é evaporado e o resíduo suspenso em água contendo uma pequena quantidade de bicarbonato de sódio (pH~8). Após filtração, o produto foi profundamente lavado com água e éter e seco para dar o composto mencionado em título cru; p.f. > 300 °C; R_f (diclorometano/etanol 95:5 mais 1% de amónia conc.) = 0,42; HPLC t_R =11,33 min.

EXEMPLOS 2 - 8d:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
2	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	285-287	424	0,32 ^a	8,54
3	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	266-268	465	0,42 ^b	7,7
4	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	268-270	422	0,45 ^b	8,4
5	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	264-266	451	0,33 ^b	7,5
6	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	267-269	436	0,40 ^b	8,66
7	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	298-300	438	0,21 ^a	8,07
8	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	261-263	465	0,35 ^b	7,53
8a	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(6-{4-[(tetra-hidro-piran-4-il-amino)-metil]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	288-290	452	0,43 ^c	7,68

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
8b	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(6-{4-[(2-morfolin-4-il-etil-amino)-metil]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	224-226	481	0,3 ^d	7,22
8c	<i>N</i> -[4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil]- <i>N',N'</i> -dietil-etano-1,2-diamina	229-231	467	0,18 ^d	7,41
8d	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(isopropilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	282-284	410	0,72 ^d	8,14

^a Diclorometano/etanol 95:5 + 1% amônia conc.^b Diclorometano/etanol 9:1 + 1% amônia conc.^c Diclorometano/etanol 9:1 + 2% amônia conc.^d Diclorometano/etanol 7:3 + 1% amônia conc.

EXEMPLO 9: {6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-(*R*)-1-fenil-etil)-amina

Uma mistura de 10,8 g (30 mmol) de 6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-(*R*)-1-fenil-etil)-amina em 450 mL de DMF é tratada com 6,8 mL (63 mmol) de *N*-metilpiperazina e 20,7 g (150 mmol) de carbonato de potássio anidro e a mistura é aquecida a 65 °C durante 1 hora. A mistura reaccional é arrefecida e os sais inorgânicos são removidos por filtração (Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, Suíça). A DMF é evaporada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado através de cromatografia "flash" usando primeiro diclorometano/etanol 9:1 e em

seguida diclorometano/etanol 9:1 mais 1% de amónia conc. A cristalização das fracções puras em THF (20 mL) e hexanos (80 mL) dá o composto mencionado em título; p.f. 248-250 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 427.

Passo 9.1: Éster de etilo do ácido 4-[4-((R)-1-fenil-etil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzóico

1,8 g (6 mmol) de éster de etilo do ácido 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzóico (WO 97/02266) são suspensos em 40 mL de *n*-butanol e tratados com 1,5 mL (12 mmol) de (R)-fenetilamina. A mistura é aquecida a 145 °C sob agitação. Após 3 h, uma solução castanha clara é obtida, a qual é tratada com uma segunda porção de (R)-fenetilamina (0,75 mL, 6 mmol). Após agitação durante mais 2 h, a mistura reaccional é arrefecida num banho de gelo e o composto mencionado em título é filtrado e lavado com *n*-butanol frio e éter; p.f. 288-290 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 387.

Passo 9.2: {4-[4-((R)-1-Fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]-piriridin-6-il]-fenil}-metanol

570 mg (15 mmol) de tetra-hidreto-aluminato de lítio são suspensos em 150 mL de THF seco à temperatura ambiente. 1,23 g (3 mmol) de éster de etilo do ácido 4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzóico são adicionados e a mistura é aquecida sob refluxo durante 1 h. A mistura é arrefecida num banho de gelo e tratada sequencialmente com água (0,57 mL), solução de hidróxido de sódio 15% (0,57 mL) e água (1,71 mL). O complexo de alumínio sólido é removido por filtração (Hyflo

Super Cel®; Fluka, Buchs, Suíça), o filtrado seco sobre sulfato de sódio. O resíduo é suspenso em água, filtrado e seco para dar o composto mencionado em título; p.f. > 300 °C; R_f (diclorometano/etanol 9:1 mais 1% de amônia conc.) = 0,43; HPLC t_R =8,71 min.

Passo 9.3: [6-(4-Clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)amina

Uma solução de cloreto de tionilo (25,7 mL, 0,328 mol) em 180 mL de tolueno é arrefecida até -10 °C. {4-[4-((R)-1-Fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol (11,3 g, 0,0328 mol) é adicionado em 8 porções ao longo de 1 h. A temperatura é em seguida aumentada lentamente até 0 °C e a mistura é agitada durante 2 h. A mistura reaccional fria é filtrada e o sólido lavado com tolueno e éter. O produto cru é suspenso em água e tratado com solução saturada de bicarbonato de sódio até a mistura se tornar básica. A mistura é bem agitada durante cerca de 10 min e filtrada. O sólido é profundamente lavado com água e seco sob pressão reduzida para dar o composto mencionado em título; p.f. > 320 °C; R_f (diclorometano/etanol 9:1) = 0,46; HPLC t_R =10,63 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 363.

EXEMPLOS 10 - 16q:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de [6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)amina usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 9:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
10	[6-(4-Dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(R)-1-fenil-etil)-amina	246-248	400	0,5 ^a	7,96
11	{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]}-(R)-1-fenil-etil)-amina	245-247	441	0,38 ^a	7,14
12	((R)-1-Fenil-etil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	254-256	398	0,5 ^a	7,91
13	[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(R)-1-fenil-etil)-amina	241-243	427	0,39 ^a	6,35
14	((R)-1-Fenil-etil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	246-248	412	0,53 ^a	8,1
15	[6-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(R)-1-fenil-etil)-amina	263-265	414	0,6 ^a	7,5
16	{6-[4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]}-(R)-1-fenil-etil)-amina	208-210	441	0,3 ^a	7,16
16a	(6-{4-[(2-Morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(R)-1-fenil-etil)-amina	222-224	457	0,46 ^b	6,66

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
16b	((R)-1-Fenil-etil)-(6-{4-[(tetra-hidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	253-255	428	0,42 ^c	7,18
16c	N,N-Dietil-N'-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-etano-1,2-diamina	145-150	443	0,55 ^b	6,73
16d	{6-[4-(terc-Butilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina	> 300	400	0,53 ^c	7,68
16e	{6-[4-(Isopropilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina	266-268	386	0,5 ^c	7,66
16f	[6-{4-Etilaminometil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina	236-238	372	0,33 ^c	7,41
16g	[6-{4-Metilaminometil-fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina	234-236	358	0,1 ^c	7,27

^a Diclorometano/etanol 9:5 + 1% amónia conc.^b Diclorometano/etanol 7:3 + 2% amónia conc.^c Diclorometano/etanol 9:1 + 2% amónia conc.

EXEMPLO 17: (4-Benziloxi-fenil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

Uma mistura de 220 mg (0,5 mmol) de (4-benziloxi-

fenil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina crua em 15 mL de etanol absoluto é tratada com 0,8 mL (5 mmol) de uma solução 33% de dimetilamina em etanol (Fluka, Buchs, Suíça) e em seguida aquecida sob refluxo durante 1 h. A solução resultante é arrefecida e o solvente evaporado. O resíduo é dissolvido numa mistura de diclorometano e etanol (95:5), lavado com água, seco sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado. O material sólido é em seguida suspenso em éter agitado durante 5 min e filtrado. A purificação do material cru através de cromatografia "flash" usando diclorometano/etanol 9:1 mais 1% de amónia conc. dá o composto mencionado em título; p.f. 272-274 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 450.

Passo 17.1: (4-Benziloxi-fenil)-[6-(4-clorometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina

Este material é preparado num procedimento análogo conforme descrito nos Passos 1.1 a 1.3;

EXEMPLOS 18 - 24:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de (4-benziloxi-fenil)-[6-(4-clorometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 17:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
18	(4-Benziloxi-fenil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	256-258	505	0,28 ^a	8,37
19	(4-Benziloxi-fenil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	256-258	490	0,5 ^b	9,4
20	(4-Benziloxi-fenil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	272-274	492	0,25 ^b	9,03
21	(4-Benziloxi-fenil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	271-273	478	0,15 ^a	9,30
22	(4-Benziloxi-fenil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	256-258	519	0,6 ^b	8,37
23	(4-Benziloxi-fenil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	265-267	476	0,44 ^b	9,23
24	(4-Benziloxi-fenil)-{6-[4-(3,5-dimetil-piprazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	269-271	519	0,3 ^b	8,32

^a Diclorometano/etanol 95:5 + 1% amônia conc.

^b Diclorometano/etanol 9:1 + 1% amônia conc.

EXEMPLO 25: [6-(3-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il]-(R)-1-fenil-etil)-amina

Uma mistura de 240 mg (0,5 mmol) de [6-(3-dime-

tilaminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina crua em 15 mL de etanol é tratada com 0,8 mL (5 mmol) de uma solução 33% de dimetilamina em etanol (Fluka, Buchs, Suíça) e em seguida aquecida sob refluxo durante 1 h. A solução límpida é arrefecida e o solvente evaporado. O resíduo é purificado com cromatografia "flash" usando diclorometano/etanol 95:5 e em seguida diclorometano/etanol 9:1 mais 1% de amónia conc. para dar o composto mencionado em título; p.f. 108-110 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 372.

Passo 25.2: [6-(3-Clorometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina

Uma mistura de 688 mg (2 mmol) de {3-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol e 578 mg (2,2 mmol) de trifenilfosfina em 60 mL de diclorometano é tratada a 0 °C com 293 mg (2,2 mmol) de *N*-clorossuccinimida. Após agitação durante 1 h a 0 °C todo o material tinha passado à solução. O solvente é evaporado e o composto mencionado em título é purificado com cromatografia "flash" usando diclorometano/etanol 95:5 (o composto mencionado em título é contaminado com uma pequena quantidade de óxido de trifenilfosfina); R_f (diclorometano/etanol 95:5) = 0,35; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 363.

EXEMPLOS 26 - 32:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de [6-(3-clorometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-

il]-((R)-1-fenil-etil)-amina usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 25:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
26	[6-(3-Dietilaminometil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina	110-113	400	0,6 ^a	8,15
27	{6-[3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina	128-130	441	0,34 ^b	7,3
28	((R)-1-Fenil-etil)-[6-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	90-92	398	0,50 ^b	7,97
29	{6-[3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina	112-115	427	0,27 ^b	7,25
30	((R)-1-Fenil-etil)-[6-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	108-110	412	0,6 ^b	8,19
31	[6-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina	242-243	414	0,28 ^a	7,8
32	{6-[3-(3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina	128-130	441	0,3 ^b	7,18

^a Diclorometano/etanol 95:5 + 1% amónia conc.

^b Diclorometano/etanol 9:1 + 1% amónia conc.

EXEMPLO 33: (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

O composto mencionado em título é sintetizado analogamente ao Exemplo 1 partindo com (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina; p.f. 218-220 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 396.

Passo 33.1: (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

Este material é preparado num procedimento análogo conforme descrito nos Passos 1.1 a 1.3; R_f (diclorometano/etanol 95:5 mais 1% de amónia conc) = 0,45; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 387.

EXEMPLOS 34 - 39:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 33:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
34	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	210-212	424	0,32 ^a	8,76
35	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-[3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	238-240	465	0,4 ^b	7,7

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
36	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	238-240	422	0,45 ^b	8,44
37	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	221-223	451	0,33 ^b	7,6
38	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	233-235	436	0,45 ^b	8,75
39	(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	290-292	438	0,21 ^a	8,15

^a Diclorometano/etanol 95:5 + 1% amônia conc.^b Diclorometano/etanol 9:1 + 1% amônia conc.

EXEMPLO 40: N-{4-[4-((R)-1-Fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il-acetamida

Uma mistura de 80 mg (0,19 mmol) de 2-cloro-N-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida em 1,5 mL de *n*-butanol é tratada com 47 µL (0,48 mmol) de piperidina e em seguida aquecida a 100 °C durante 2 h. A solução límpida é arrefecida e o solvente evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" usando uma mistura de acetato de etilo/metanol com concentrações crescentes de metanol partindo com

100:2,5 e acabando com 10:1. O composto mencionado em título é obtido na forma de um pó incolor; p.f. 194-196 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 469.

Passo 40.1: Éster de etilo do ácido 2-amino-5-(4-ciano-fenil)-1H-pirrole-3-carboxílico

Uma mistura de 42,53 g (0,255 mol) de hidrocloreto do éster de etilo do ácido carbamimidoil-acético em 70 mL de etanol absoluto é tratada a 0 até 5 °C com 95,3 mL de solução 21% de etóxido de sódio em etanol (0,255 mol) e agitada durante 5 min a 0 a 5 °C. A agitação é continuada a esta temperatura durante mais 5 min e em seguida o banho de gelo é removido e a suspensão amarela é agitada durante a noite à temperatura ambiente. O sólido é separado por filtração, lavado com etanol e éter e ressuspenso em 450 mL de acetonitrilo. A mistura é aquecida durante 5 min sob refluxo, filtrada enquanto ainda quente e em seguida arrefecida num banho de gelo. O composto mencionado em título é recolhido por sucção e seco. A cromatografia "flash" (mistura diclorometano/acetato de etilo) das águas-mães dá uma colheita adicional do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo; p.f. 228-229 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 254.

Passo 40.2: 4-(4-Hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo

Uma mistura de 36,6 g (0,143 mol) de éster de etilo do ácido 2-amino-5-(4-ciano-fenil)-1H-pirrole-3-car-

boxílico, 140 mL de DMF, 305 mL de formamida e 14,6 mL de ácido fórmico 85% é aquecida durante 16 h a 150 °C. A suspensão amarela resultante é arrefecida até 10 °C e filtrada. O sólido é lavado com metanol (120 mL) e éter (150 mL) e seco. O composto mencionado em título é obtido na forma de cristais amarelados; p.f. > 410 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 254.

Passo 40.3: 4-(4-Cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo

4-(4-Hidroxi-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo (2,36 g, 0,01 mol) é suspenso em 40 mL de acetonitrilo e 4,99 mL (0,02 mol) de solução 4 N de ácido clorídrico em dioxano. Após adição de 3,66 mL (0,04 mol) de cloreto de fosforilo, a mistura é aquecida sob refluxo durante 3 dias. O sólido é separado por filtração e a água-mãe é evaporada. O resíduo e o sólido são dissolvidos em 30 mL de DMF a 60 °C e 25 mL de uma solução concentrada de bicarbonato de sódio e 25 mL de água são adicionados e a suspensão resultante é arrefecida, filtrada e o sólido lavado com água. O composto mencionado em título é seco a 100 °C durante 6 h sob pressão reduzida; p.f. 296-297 °C; HPLC t_R=11,59 min.

Passo 40.4: 4-[4-((R)-1-Fenil-etilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzonitrilo

Uma mistura de 1,27 g (5 mmol) de 4-(4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzonitrilo, 1,4 mL (10 mol)

de trietilamina e 0,955 mL (7,5 mmol) de *R*(+)-1-fenil-etil-
-amina em 25 mL de dioxano é aquecida sob refluxo durante
24 h. Uma segunda porção de *R*(+)-1-fenil-etilamina
(0,32 mL, 2,5 mmol) é adicionada e o aquecimento é conti-
nuado durante 24 h. Após adição de uma terceira porção de
R(+)-1-fenil-etilamina (0,32 mL, 2,5 mmol) e adicional de
24 h a mistura reaccional é arrefecida até 10 °C e o
composto mencionado em título é separado por filtração e
lavado com dioxano. Da água-mãe é obtida uma segunda
colheita após concentração da solução; p.f. 333-336 °C; MS-
ES⁺: (M+H)⁺ = 340.

**Passo 40.5: [6-(4-Aminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piri-
midin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina**

A hidrogenação catalisada por níquel de Raney
(0,1 g) de 0,206 g (0,6 mmol) de 4-[4-((*R*)-1-fenil-etilami-
no)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzonitrilo numa
mistura de amoníaco a 5% em metanol (20 mL) e THF (4 mL)
durante 6 h à pressão atmosférica seguido por filtração e
evaporação do solvente dá o composto mencionado em título;
p.f. 353-356 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 344.

**Passo 40.6: 2-Cloro-*N*-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pir-
rolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil-acetamida**

Uma mistura de 0,21 g (0,6 mmol) de [6-(4-amino-
metil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-
-etil)-amina e 94 µL (0,67 mmol) de trietilamina em 5 mL de

THF seco é tratada gota a gota com uma solução de cloreto de cloroacetilo (51 μ L, 0,64 mmol) em 0,5 mL de THF seco à temperatura ambiente. Após agitação durante 30 min, pequenas quantidade de material insolúvel são removidas por filtração e o filtrado é evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" usando acetato de etilo/metanol 100:2 até 100:4 como eluente. O composto mencionado em título é obtido na forma de sólido castanho claro; HPLC t_R =9,36 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 420.

EXEMPLOS 41 - 45:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de 2-cloro-*N*-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 40:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t_R [min]
41	<i>N</i> -{4-[4-((<i>R</i>)-1-Fenil-etilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida	196-198	455	0,25 ^b	7,92
42	2-Morfolin-4-il- <i>N</i> -{4-[4-((<i>R</i>)-1-fenil-etilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida	199-202	471	0,28 ^b	7,78
43	2-(4-Metil-piperazin-1-il)- <i>N</i> -{4-[4-((<i>R</i>)-1-fenil-etilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida	150-152	484	0,29 ^b	7,45

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
44	2-Dimetilamino- <i>N</i> -{4-[4-((<i>R</i>)-1-fenil-etilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida	263-266	429	0,21 ^a	7,64
45	2-(4-Etil-piperazin-1-il)- <i>N</i> -{4-[4-(<i>R</i>)-1-fenil-etilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida	121-124	498	0,26 ^b	7,66

^a Diclorometano/metanol 9:1^b Diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1

EXEMPLO 46: *N*-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-dimetilamino-acetamida

2-Cloro-*N*-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida (100 mg, 0,225 mmol) em 2 mL de *n*-butanol e 0,12 mL (0,67 mmol) de dimetilamina 5,6 N em etanol (Fluka, Buchs, Suíça) é agitada e aquecida a 100 °C durante 6 h. A mistura é arrefecida, filtrada e o sólido ressuspensão em 3 mL de etanol quente. Após arrefecimento, o composto mencionado em título é recolhido por filtração, lavado com etanol e seco; p.f. 278-284 °C; R_f (acetato de etilo/metanol 8:2) = 0,14; HPLC t_R=8,04 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 453.

Passo 46.1: 2-Cloro-*N*-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida

Este composto é sintetizado usando um procedimen-

to análogo ao descrito para 4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzonitrilo (Passos 40.4 a 40.6); p.f. 320-325 °C; R_f (diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1) = 0,39; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 444.

EXEMPLOS 47 - 50:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de 2-cloro-*N*-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 46:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R_f	HPLC t_R [min]
47	<i>N</i> -{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-(4-etil-piperazin-1-il)-acetamida	245-247	522	0,53 ^a	8,04
48	<i>N</i> -{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-morfolin-4-il-acetamida	272-275	495	0,48 ^b	8,19
49	<i>N</i> -{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il-acetamida	229-232	495	0,48 ^a	8,52
50	<i>N</i> -{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	246-249	508	0,61 ^a	7,93

^a Diclorometano/metanol/amónia conc. 40:10:1

^b acetato de etilo/metanol 8:2

EXEMPLO 51: *N*-{4-[4-(4-Benziloxi-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-dimetilamino-acetamida

N-{4-[4-(4-Benziloxi-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-cloroacetamida (0,2 g, 0,4 mmol) em 3 mL de *n*-butanol e 0,215 mL (1,2 mmol) de dimetilamina 5,6 N em etanol (Fluka, Buchs, Suíça) é agitada e aquecida a 100 °C durante 6 h. Após adição de uma segunda porção de solução de dimetilamina (0,3 mL; 1,68 mmol) a mistura é aquecida durante mais 6 horas. A mistura é em seguida arrefecida, filtrada e o sólido ressuspense em 3 mL de diclorometano/metanol 2:1 quente. Após arrefecimento, o composto mencionado em título é recolhido por filtração e ainda purificado com cromatografia "flash" usando um gradiente de diclorometano/metanol 100:2,5 a 10:1; p.f. 233-235 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 507.

Passo 51.1: *N*-{4-[4-(4-Benziloxi-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-cloro-acetamida

Este composto é sintetizado usando uma sequência análoga à descrita para 2-cloro-*N*-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etil-amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida (Passos 40.4 a 40.6); R_f (diclorometano/metanol/amónia conc 90:10:1) = 0,40; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 498.

EXEMPLOS 52 - 53:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de *N*-{4-[4-(4-benziloxi-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piri-

midin-6-il]-benzil)-2-cloro-acetamida usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 51:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
52	<i>N</i> -{4-[4-(4-Benziloxi-fenil-amino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	232-234	562	0,18 ^a	8,69
53	<i>N</i> -{4-[4-(4-Benziloxi-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il-acetamida	246-248	547	0,42 ^b	9,31

^a Diclorometano/metanol/amônia conc. 90:10:1

^b Diclorometano/metanol 85:15

EXEMPLO 54: *N*-{4-[4-((*R*)-1-Fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-3-piperidin-1-il-propionamida

Sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 0,0865 g (9,55 mmol) de ácido 3-piperidin-1-il-propiónico e 0,117 mL (0,68 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina em DMF (5 mL) é tratada à temperatura ambiente ao longo de um período de 5 min com uma solução de 0,163 g (0,55 mmol) de tetrafluoroborato de *O*-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TPTU; Fluka, Buchs, Suíça) em 2 mL de DMF. Após agitação durante 5 min, a solução resultante é lentamente adicionada (1,5 h) à temperatura ambiente a 0,172 g (0,5 mmol) de [6-(4-aminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-((*R*)-1-fenil-etil)-amina (Passo 40.5) em 3 mL de DMF. A mistura reaccional é deixada em repouso ao longo da noite depois do que a DMF é evaporada

sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" usando gradientes de primeiro diclorometano/metanol 100:2,5 a 10:1 e em seguida misturas de diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:0,5 a 40:10:1. O composto mencionado em título é obtido na forma de um sólido amarelado; p.f. 140 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 483.

Como segundo produto desta reacção é obtida N-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-acrilamida; p.f. 249-250 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 398.

EXEMPLOS 55 - 57:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de [6-(4-aminometil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina (Passo 40.5) usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 54:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
55	3-Dietilamino-N-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-propionamida	175-177	471	0,19 ^a	8,11
56	4-Dimetilamino-N-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-butiramida	195-203	457	0,04 ^a	7,76
57	4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzilamida do ácido piridina-2-carboxílico	221-223	449	0,51 ^a	10,16

^a Diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1

EXEMPLO 58: *N*-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-3-dietilamino-propionamida

O composto mencionado em título é sintetizado a partir de [6-(4-aminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amina usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 54. Neste caso, a activação do ácido carboxílico é feita com hexafluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfónio (BOP; Fluka, Buchs, Suíça) e *N*-metilmorfolina; p.f. 229-232 °C; HPLC t_R =8,52 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 495.

Passo 58.1: [6-(4-Aminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amina

Este composto é sintetizado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 40.4 a 40.5; p.f. 350-351 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 368.

EXEMPLOS 59 - 61:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de [6-(4-aminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amina (Passo 58.1) usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 58:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R_f	HPLC t_R [min]
59	4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzilamida do ácido piridina-2-carboxílico	340-342	473	-	10,62

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
60	<i>N</i> -{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-benzil}-4-dimetilamino-butiramida	272-273	481	0,31 ^a	8,15
61	<i>N</i> -{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-3-piperidin-1-il-propionamida	230-235	507	0,76 ^a	8,66

^a Diclorometano/metanol/amônia conc. 40:10:1

EXEMPLO 62: 2-Dimetilamino-*N*-{3-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida

Uma mistura de 210 mg (0,5 mmol) de 2-cloro-*N*-{3-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida em 3 mL de dioxano seco é tratada com 268 µL (1,5 mmol) de uma solução de dimetilamina 5,6 N em etanol (Fluka, Buchs, Suíça) e em seguida aquecida a 100 °C durante 6 h. A solução amarela clara é arrefecida e o solvente evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" usando uma mistura de diclorometano/metanol com concentrações gradualmente crescentes de metanol partindo com 100:2,5 e terminando com 100:5 e em seguida mudando para diclorometano/metanol/amônia conc. partindo com 100:5:0,25 e terminando com 100:10:0,5. O composto mencionado em título é obtido na forma de uma espuma incolor; R_f (diclorometano/metanol/amônia conc. 90:10:1) = 0,41; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 429.

Passo 62.1: 2-Cloro-*N*-{3-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida

O composto mencionado em título é sintetizado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 40.1 a 40.6; p.f. 300-310 °C (decomposição); R_f (diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1) = 0,54; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 420.

EXEMPLO 63: 2-(4-Metil-piperazin-1-il)-*N*-{3-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida

O composto mencionado em título é obtido na forma de uma resina acastanhada usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 62; R_f (diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1) = 0,20; HPLC t_R =7,77 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺=484.

EXEMPLO 63: *N*-{3-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-dimetilamino-acetamida

2-Cloro-*N*-{3-[4-(3-cloro-4-ftuoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida (120 mg; 0,222 mmol) em 2 mL de dioxano e 0,145 mL (0,81 mmol) de dimetilamina 5,6 N em etanol (Fluka, Buchs, Suíça) é agitada e aquecida a 100 °C durante 4,5 h. A mistura é arrefecida e o solvente evaporado. O resíduo é agitado com THF (5 mL), diclorometano (3 mL), metanol (2 mL) e

bicarbonato de sódio saturado (2 mL). As duas camadas límpidas são separadas e a fase orgânica é tratada com 1 g de gel de sílica. A solução contendo o gel de sílica é evaporada e o sólido colocado no topo de uma coluna de cromatografia "flash" contendo 33 g de gel de sílica. A coluna é eluída usando uma mistura de diclorometano/metanol com concentrações gradualmente crescentes de metanol partindo com 100:2,5 e terminando com 100:5 e em seguida mudando para diclorometano/metanol/amónia conc. partindo com 100:5:0,25 e terminando com 100:10:0,5. O composto mencionado em título é obtido na forma de cristais incolores; p.f. 272-273 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 453.

Passo 64.1: 2-Cloro-N-{3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida

O composto mencionado em título é sintetizado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 40.1 a 40.6; R_f (diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1) = 0,47; HPLC t_R 9,98 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 444.

EXEMPLOS 65 - 66:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir de 2-cloro-N-{3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida (Passo 64.1) usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 64:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
65	<i>N</i> -{3-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida	214-214	508	0,21	8,08
66	<i>N</i> -{3-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il-acetamida	252-254	493	0,53	8,65

^a Diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1

EXEMPLOS 67 – 78:

Os seguintes exemplos são sintetizados usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1. Contudo, é aplicado um protocolo modificado para a preparação dos intermediários: em vez da redução do éster de etilo com tetra-hidreto-aluminato de lítio em THF (conforme descrito no Passo 1.2), os derivados 4-hidroximetilo são preparados por redução com hidreto de diisobutilalumínio numa mistura 1:1 de diclorometano e dioxano à temperatura ambiente (Exemplos 67-72 e 76-78). Para a preparação dos intermediários dos Exemplos 73-75, a redução do éster de etilo do ácido 4-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-benzóico com hidreto de diisobutilalumínio em THF à temperatura ambiente produz [4-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-fenil]-metanol (ver Passo 108.3). A substituição do cloro por 2-metoxi-5-amino-fenol conforme descrito no Passo 1.1 então dá 5-[6-(4-hidroximetil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino]-2-metoxi-fenol.

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
67	2-Metil-5-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-fenol	256-258	429	0,14 ^b	6,8
68	5-[6-(3-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenol	258-260	374	0,21 ^b	7,2
69	2-Metoxi-5-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-fenol	251-252	445	0,16 ^b	6,1
70	5-[6-(3-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metoxi-fenol	250-251	390	0,17 ^b	6,8
71	5-[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenol		374	0,31 ^b	7,2
72	2-Metil-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-fenol	> 300	429		6,9
73	5-[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metoxi-fenol				
74	2-Metoxi-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-fenol		445	0,19 ^d	6,3

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
75	2-Metoxi-5-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenol				
76	[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-[6-(4-dimetilamino-metil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	273-274	406	0,32 ^b	9,1
77	[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	232-233	461	0,31 ^b	8,6
78	[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-[6-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina		448	0,16 ^c	9,2

^a HPLC:

Coluna: (250×4,6 mm) enchimento com material de inversão de fases C18-Nucleosil (tamanho de partícula médio 5 µm, com gel de sílica covalentemente derivatizada com octadecilsilanos, Macherey & Nagel, Düren, Alemanha). Detecção por absorção de UV em 215 nm. Os tempos de retenção (t_R) são dados em minutos. Velocidade de fluxo: 1 mL/min.

Gradiente: 20% → 100% a) em b) durante 13 min + 5 min 100% a). a): Acetonitrilo + 0,05% TFA; b): água + 0,05% TFA.

^b Diclorometano/etanol 4:1 + gota de amónia conc.^c EtOAc/etanol 9:1^d THF/metanol 9:1 + gota de amónia conc.

EXEMPLO 79: Hidrocloreto de (3-cloro-fenil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

Tetra-hidreto-aluminato de lítio (72 mg, 1,9 mmol) é suspenso em THF seco (12 mL) sob uma atmosfera de azoto. 4-[4-(3-Cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-N,N-dimetil-benzamida (descrita em WO 97/02266;

140 mg, 0,37 mmol) é adicionada e a mistura aquecida a 60 °C durante 1 h. A mistura reaccional é em seguida hidrolisada a 0 °C por adição sequencial de água (0,072 mL), hidróxido de sódio 15% (0,072 mL) e água (0,21 mL). O precipitado é removido por filtração e o filtrado é concentrado num evaporador rotativo. O resíduo cristalino amarelo é suspenso em metanol, filtrado, suspenso em tolueno, filtrado, suspenso em metanol de novo e filtrado para dar a base livre do composto mencionado em título [R_f (diclorometano/metanol 9:1 mais 1 gota de amónia conc.) = 0,36]. Isto é suspenso em metanol (2 mL) e tratado com ácido clorídrico 1 N (0,2 mL). A suspensão é bem agitada e filtrada. Os cristais são triturados em metanol/água 9:1 e filtrados de novo para darem o composto mencionado em título: p.f. 280-283 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 378.

EXEMPLOS 80 - 81:

Os seguintes exemplos são sintetizados a partir das amidas correspondentes (WO 97/02266) usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 79:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R_f	HPLC t_R [min]
80	Di-hidrocloreto da (3-cloro-fenil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	227-229	433	0,35	6,74
81	Hidrocloreto de (3-cloro-fenil)-[6-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	278-280	0,49	7,25	

^a da base livre usando diclorometano/metanol 9:1 mais 1 gota de amónia conc.

EXEMPLO 82: 2-((2-Hidroxi-etil)-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-amino)-etanol

[6-(4-Aminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina (Passo 40.5; 0,5 g, 1,46 mmol) é dissolvida em THF (7,5 mL) e água (0,75 mL) e arrefecida até -10 °C. Uma corrente de óxido de etileno é em seguida passada através da solução durante cerca de 40 min (quantidade de óxido de etileno absorvida 5 a 6 g). O frasco é selado e a mistura agitada a 0 °C durante 30 min e em seguida a 50 °C durante 16 h. A solução amarela límpida é arrefecida e os solventes evaporados. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre 34 g de gel de sílica. A coluna é eluída usando uma mistura de diclorometano/metanol com concentrações gradualmente crescentes de metanol partindo com 100:1,25 e terminando com 100:2,5 e em seguida mudando para diclorometano/metanol/amónia conc. partindo com 100:2,5:0,125 e terminando com 100:10:0,5. As fracções contendo o composto mencionado em título foram combinadas e concentradas num evaporador rotativo. O resíduo é recebido numa pequena quantidade de diclorometano e o sólido resultante é recolhido por filtração; p.f. 194-197 °C; R_f (diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1) = 0,21; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 432.

EXEMPLO 83: (3-Cloro-benzil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

(3-Cloro-benzil)-{6-(4-clorometil-fenil)-7H-pir-

rolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina (150 mg, 0,35 mmol) é suspensa em 5 mL de dioxano e tratada com *N*-metil-piperazina. A mistura é aquecida a 90 °C durante 7 h. O solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre 34 g de gel de sílica. A coluna é eluída usando uma mistura de diclorometano/metanol com concentrações gradualmente crescentes de metanol partindo com 100:1,25 e terminando com 100:5 e em seguida mudando para diclorometano/metanol/amónia conc. partindo com 100:5:0,25 e terminando com 100:10:0,5. As fracções contendo o composto mencionado em título foram combinadas e concentradas num evaporador rotativo para darem o composto mencionado em título; p.f. 241-243 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 461.

Passo 83.1: Éster de etilo do ácido 4-[4-(3-cloro-benzil-amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico

Este composto é sintetizado seguindo um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1, Passo 1.1 partindo com o éster de etilo do ácido 4-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico (WO 97/02266) e 3-cloro-benzil-amina; p.f. 305-306 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 407.

Passo 83.2: {4-[4-(3-Cloro-benzilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol

2,236 g (0,059 mol) de tetra-hidreto-aluminato de lítio são suspensos em 600 mL de THF seco à temperatura

ambiente. Éster de etilo do ácido 4-[4-(3-cloro-benzilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico (4,8 g, 0,0118 mmol) é adicionado em porções ao longo de 5 min e a mistura resultante é aquecida a 60 °C durante 1 h. A mistura é arrefecida num banho de gelo até cerca de 10 °C e tratada sequencialmente com THF/água 1:1 (2,24 mL), solução de hidróxido de sódio 15% (4,48 mL) e água (6,72 mL). O complexo de alumínio sólido é removido por filtração (Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, Suíça) e lavado profundamente com THF. O filtrado é concentrado até cerca de 50 mL e a suspensão resultante tratada com água/etanol 9:1 (150 mL). Após agitação durante 10 min, os cristais foram recolhidos por filtração e secos sob pressão reduzida para darem o composto mencionado em título; p.f. 296-298 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 365.

**Passo 83.3: (3-Cloro-benzil)-[6-(4-clorometil-fenil)-7*H*-
-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina**

Uma solução de 0,79 mL) (10 mmol) de cloreto de tionilo em 5,5 mL de tolueno é arrefecida até -10 °C. {4-[4-[(3-cloro-benzilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol é adicionada e a suspensão agitada a 0 °C durante 2 h e em seguida à temperatura ambiente durante 17 h. O sólido é separado por filtração, lavado com tolueno e suspenso em água (3 mL). A mistura é tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 mL) e agitada durante 10 min. Os cristais são recolhidos por filtração, lavados com água, uma pequena quantidade de etanol e éter e

secos para darem o composto mencionado em título; p.f. (decomposição) $-300\text{ }^{\circ}\text{C}$; R_f (diclorometano/metanol/amónia conc. 90:10:1) = 0,61; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 383.

EXEMPLOS 84 - 107:

Os seguintes exemplos são sintetizados usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 83:

Exemplo Número	Nome	p.f. [$^{\circ}\text{C}$]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R_f	HPLC t_R [min]
84	(3-Cloro-benzil)-[6-(4-dimetilaminametil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	219-222	393	-	7,46
85	(3-Cloro-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	234-235	432	0,44 ^a	7,95
86	(3-Cloro-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	253- 254,5	434	-	7,55
87	(3-Cloro-benzil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	231-233	420	0,35 ^a	7,86
88	(3-Cloro-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	222-225	418	0,32 ^a	7,77
89	(3-Cloro-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	235-237	447	0,34 ^a	6,99

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
90	(2-Cloro-benzil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	256-258	392	0,30 ^a	7,65
91	(2-Cloro-benzil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	255-256	461	0,23 ^a	7,37
92	(2-Cloro-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	262-264	432	0,54 ^a	7,77
93	(2-Cloro-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	276-279	434	0,42	7,39
94	(2-Cloro-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	267-269	447	0,37 ^a	6,80
95	(2-Cloro-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	264-265	418	0,33 ^a	7,59
96	(2-Cloro-benzil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	257-258	420	0,42 ^a	7,69
97	(2,5-Dicloro-benzil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmeil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	249-251	495	0,30 ^a	7,44

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
98	(2,5-Dicloro-benzil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	254-257	426	0,30 ^a	7,91
99	(2,5-Dicloro-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	272-274	468	0,42 ^b	7,97
100	(2,5-Dicloro-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	258-260	466	-	8,44
101	(2,5-Dicloro-benzil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	255-257	454	0,50 ^c	8,26
102	(2,5-Dicloro-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	244-246	481	0,37 ^c	7,43
103	(2,5-Dicloro-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	266-268	452	0,48 ^a	8,20
104	[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(3-metoxi-benzil)-amina	277-279	388	0,40 ^d	6,91
105	[6-(4-Dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(3-metoxi-benzil)-amina	230-232	416	0,57 ^d	7,36

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
106	(3-Metoxi-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	220-222	414	0,50 ^d	7,29
107	(3-Metoxi-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	227-229	429	0,30 ^e	7,48
107a	(3-Metoxi-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	263-265	430	0,42 ^f	7,02
107b	(3-Metoxi-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	225-227	443	0,12 ^f	6,43
107c	{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-(3-metoxi-benzil)-amina	231-233	457	0,45 ^f	6,66
107d	(3-Metil-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	246-248	412	0,46 ^f	7,88
107e	(3-Metil-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	259-261	414	0,37 ^f	7,74
107f	[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(3-metil-benzil)-amina	230-232	372	0,58 ^d	7,23

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
107g	[6-(4-Dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-(3-metil-benzil)-amina	241-243	400	0,6 ^d	7,71
107h	(3-Metil-benzil)-[6-{4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	241-243	398	0,5 ^d	7,63
107i	(3-Metil-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	244-246	427	0,5 ^d	6,87
107j	{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-(3-metil-benzil)-amina	250-252	441	0,4 ^d	6,9

^a Diclorometano/metanol/amônia conc. 90:10:1^b Diclorometano/etanol/amônia conc. 92:8:1^c Diclorometano/etanol/amônia conc. 93:7:1^d Diclorometano/etanol/amônia conc. 90:10:1^e Diclorometano/metanol 80:20^f Diclorometano/metanol 80:20

EXEMPLO 108: Benzo[1,3]dioxol-5-il-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina

Uma mistura de 200 mg (0,53 mmol) de benzo[1,3]-dioxol-5-il-[6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina, 0,59 mL (5,3 mmol) de 1-metil-piperazina e um traço de NaI em 15 mL de etanol é agitada durante 4 h a 65 °C e 2 h a 80 °C sob uma atmosfera de N₂. A solução laranja é concentrada em vácuo e o resíduo resolvido com

acetato de etilo e solução de NaHCO_3 . A camada aquosa é separada e extrai-se duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (MgSO_4) e parcialmente concentradas. Em seguida o composto mencionado em título cristalizado pode ser separado por filtração; MS-ES⁺: $(\text{M}+\text{H})^+ = 443$; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) $t_R = 7,1$ min.

Passo 108.1: [4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-metanol

A uma suspensão de 30,0 g) (100 mmol) de éster de etilo do ácido 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzóico (WO 97/02266) em 450 mL de THF seco a 10 °C sob uma atmosfera de N_2 , foram adicionados gota a gota 500 mL de hidreto de diisobutilalumínio (1 M em THF). A solução clara resultante é agitada durante 1 h e em seguida diluída com 2,1 L de THF seco. Em seguida 98 mL de acetato de etilo são adicionados seguido após 15 min por 45 mL de água e depois de 1 h por 22,5 mL de hidróxido de sódio 4 N. Após 1 h de agitação, 200 g de Na_2SO_4 são adicionados e a agitação é continuada durante outra hora. A mistura é filtrada através de Celite (Fluka, Buchs, Suíça) e o resíduo lavado com THF é descartado. A concentração do filtrado até um volume de ~0,1 L, a adição de 0,3 L de diclorometano e a filtração produzem o composto mencionado em título; Análise para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$: calc° C-60,13%, H-3,88%, N-16,18%, Cl-13,65%; encontrado C-60,23%, H-4,03%, N-16,51%, Cl-13,28%.

Passo 108.2: {4-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol

Uma mistura de 1,5 g (5,8 mmol) de [4-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-fenil]-metanol e 1,58 g (11,5 mmol) de 3,4-metilenodioxo-anilina em 30 mL de *n*-butanol é agitada a 115 °C sob uma atmosfera de N₂. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o composto mencionado em título pode ser separado por filtração e lavado com *n*-butanol; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 361; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) t_R = 8,7 min.

Passo 108.3: Benzo[1,3]dioxol-5-il-[6-(4-clorometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amina

A uma suspensão de 1,83 g de {4-[4-(benzo[1,3]-dioxol-5-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol em 56 mL de dioxano/acetonitrilo 1:1 sob uma atmosfera de N₂, são adicionados 3,1 mL de cloreto de tionilo. Após 16 h de agitação, a suspensão é diluída com acetato de etilo e solução de NaHCO₃. A camada aquosa é separada e extraída duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas para produzirem o composto mencionado em título; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 379; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) t_R = 11,4 min.

EXEMPLOS 108a - 114:

Os seguintes Exemplos são sintetizados usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 108:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
108a	Benzo[1,3]dioxol-5-il-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina		457	0,32 ^c	7,3
109	Benzo[1,3]dioxol-5-il-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina		388	0,08 ^b	7,6
110	Benzo[1,3]dioxol-5-il-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina		430	0,16 ^b	7,7
111	(6-Metoxi-piridin-3-il)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina	263-264	417	0,78 ^c	7,2
112	(6-Metoxi-piridin-3-il)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina	241-242	430	0,07 ^b	6,9
113	(6-Metoxi-piridin-3-il)-{6-[4-(dimetilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina		375	0,49 ^c	7,0
114	(6-Metoxi-piridin-3-il)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina		444	0,41 ^c	6,8

^a HPLC: para condições ver Exemplos 67-78

^b Diclorometano/metanol/amônia conc. 90:10/1

^c THF/metanol/amônia conc. 90:10:1

EXEMPLO 115: 5-[6-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-1H-piridin-2-ona

A 84 mg (0,20 mmol) de (6-metoxi-piridin-3-il)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina e 10 mL de clorofórmio numa ampola sob uma atmosfera de N₂ é adicionado 0,1 mL (0,73 mmol) de Me₃SiI. Após agitação durante 6 h a 70 °C, são adicionados à suspensão à temperatura ambiente solução diluída de NaHCO₃ e EtOAc. A agitação, filtração e lavagem com água produzem o composto mencionado em título; TLC (THF/metanol/amónia conc. 90:10:1) R_f = 0,23; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 403; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) t_R = 4,7 min.

EXEMPLOS 116 - 118:

Os seguintes Exemplos são sintetizados usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 115 (eventualmente após purificação com cromatografia sobre SiO₂ ou cromatografia líquida de média pressão de inversão de fases: Nucleosil C₁₈, CH₃CN/H₂O+TFA):

Exemplo Número	Nome	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
116	5-[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-1H-piridin-2-ona	361	0,09 ^d	9,2 ^b

(continuação)

Exemplo Número	Nome	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [min]
117	5-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-1H-piridin-2-ona	416		9,0 ^c
118	5-{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-1H-piridin-2-ona	430		9,1 ^c

^a HPLC: sistema solvente: a): Acetonitrilo + 0,05% TFA; b): água + 0,05% TFA.^b Grad: 20% → 100% a) em b) durante 13 min + 5 min 100% a).^c Grad: 5% → 40% a) em b) durante 9 min + 7 min 40% a).^d THF/metanol/amónia conc. 90:10:1

EXEMPLO 119: (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina

(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina (400 mg, 1,05 mmol), 1,34 mL de N-etil-piperazina e um traço de NaI são agitados durante 2,5 h em 30 mL de etanol em ebulição. O solvente é evaporado e o resíduo é redissolvido em EtOAc e solução diluída de NaHCO₃. A camada aquosa separada é reextraída com EtOAc e as fases orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (Na₂SO₄) e parcialmente concentradas em vácuo. O composto mencionado em título cristaliza e pode ser separado por filtração; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 458; análise elementar para C, H e N dentro de 0,5% do valor calculado.

Passo 119.1: Éster de etilo do ácido 4-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzóico

Uma mistura de 5,0 g (16,6 mmol) de éster de etilo do ácido 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzóico (WO 97/02266) e 2,52 g (18 mmol) de 6-metoxipiridin-3-ilmetilamina (CAS: 262295-96-5; preparada a partir de 6-metoxinicotin-nitrilo por hidrogenação na presença de níquel de Raney em metanol contendo NH₃) em 3,5 mL (25 mmol) de Et₃N e 100 mL de *n*-butanol é aquecida durante 8 h a 140 °C. São em seguida adicionados 0,69 g de 6-metoxipiridin-3-ilmetilamina e 1,2 mL de Et₃N. O aquecimento continua durante 6 h e a suspensão quente é filtrada e o resíduo lavado com *n*-butanol e hexano para dar o composto mencionado em título; p.f. 305 °C; análise elementar para C, H e N dentro de 0,5% do valor calculado.

Passo 119.2: {4-[4-(6-Metoxipiridin-3-ilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol

5,0 g (12 mmol) de éster de etilo do ácido 4-[4-(6-metoxipiridin-3-ilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzóico em 200 mL de THF são arrefecidos até -10 °C. Em seguida 80 mL de uma solução 1 N de hidreto de diisobutilalumínio em THF são adicionados gota a gota. Após agitação durante 3 h à temperatura ambiente, 200 mL de THF e 100 mL de EtOAc são adicionados, seguido por 10 mL de uma solução 10% de NH₄Cl em água. Após 30 min de agitação

vigorosa, 20 g de Na_2SO_4 são adicionados, e em seguida a mistura é filtrada através de Celite. A concentração do filtrado, agitação em metanol e filtração dá o composto mencionado em título; MS-ES⁺: $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$.

Passo 119.3: (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

Uma suspensão de 3,28 g (9,1 mmol) de {4-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol em 40 mL de acetonitrilo, 40 mL de dioxano e 4 mL de SOCl_2 é agitada durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura é dissolvida em EtOAc e solução de NaHCO_3 , a camada aquosa é separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas são lavadas com solução de NaHCO_3 , água e água salgada, secas (Na_2SO_4) e parcialmente concentradas. O composto mencionado em título cristalizado pode ser separado por filtração; análise elementar para C, H e N dentro de 0,5% do valor calculado.

EXEMPLOS 120 - 125:

Os seguintes Exemplos são sintetizados de modo análogo:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t _R [min]	Anál ^b elem.
120	(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-{6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina		431	7,2	CHN

(continuação)

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t _R [min]	Anál ^b elem.
121	(6-Metoxi-piridin-3-ilme- til)-{6-[4-(dimetilamino- metil)-fenil]-7H-pirrolo- [2,3-d]pirimidin-4-il}-amina		389	7,1	CHN
122	(2-Metoxi-piridin-4-ilme- til)-{6-[4-(4-etil-pipera- zin-1-ilmetil)-fenil]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- il}-amina ^c	210-212	458	6,6	
123	(2-Metoxi-piridin-4-ilme- til)-{6-[4-(morfolin-4-ilme- til)-fenil]-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il}-amina ^c		431	7,0	
124	(2-Metoxi-piridin-4-ilme- til)-{6-[4-(dimetilamino-me- til)-fenil]-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il}-amina ^c	210-211	389	6,8	CHN
125	(2-Metoxi-piridin-4-ilme- til)-{6-[4-(4-metil-pipera- zin-1-ilmetil)-fenil]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- il}-amina ^c	211-212	444	6,3	CNH

^a HPLC: sistema solvente: a): Acetonitrilo + 0,05% TFA; b): água + 0,05% TFA: Grad: 20% → 100% a) em b) durante 13 min + 5 min 100% a).

^b Valor experimental dentro de 0,4% do calculado

^c usada 2-metoxi-piridin-4-ilmetilamina [ver preparação em *J. Med. Chem.*, **36** (1993) 2362]

EXEMPLOS 126 - 132:

A clivagem do grupo éter metílico dos compostos acima analogamente ao exemplo 115 dá:

Exemplo Número	Nome	p.f. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t _R [min]	Anál ^b elem.
126	5-({6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona		444	9,4 ^b	
127	5-({6-[4-(4-Dimetilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona		375	9,6 ^b	CHN
128	5-({6-[4-(4-Morfolin-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona		417	9,7 ^b	CHN
129	4-({6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona	291-292	444	9,4 ^b	
130	4-({6-[4-(4-Morfolin-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona		417	5,7 ^c	CHN
131	4-({6-[4-(4-Dimetilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona	330-332	375	5,6 ^c	CHN
132	4-({6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona			5,0 ^c	CHN

^a HPLC: sistema solvente: a): Acetonitrilo + 0,05% TFA; b): água + 0,05% TFA.

^b Grad: 5% → 40% a) em b) durante 9 min + 7 min 40% a).

^c Grad: 20% → 100% a) em b) durante 13 min + 5 min 100% a).

^d Valor experimental dentro de 0,4% do calculado

EXEMPLO 133: (2-Metoxi-piridin-4-il)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

330 mg (0,90 mmol) de (2-Metoxi-piridin-4-il)-[6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina, 0,81 mL de morfolina e um traço de NaI são agitados durante 2 h em 20 mL de etanol em ebulição. Forma-se uma solução clara a partir da qual após arrefecimento até à temperatura ambiente o composto mencionado em título cristaliza e pode ser separado por filtração; TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ 9:1) $R_f = 0,33$; MS-ES⁺: $(\text{M}+\text{H})^+ = 417$.

Passo 133.1: {4-[4-(2-Metoxi-piridin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol

A 4,16 g (16 mmol) de [4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-metanol (ver Passo 108.3) e 1,99 g (16 mmol) de 2-metoxi-piridin-4-ilamina [ver *Rec. Trav. Chim.*, **74** (1955) 1160]; preparada a partir de 1-óxido de 2-metoxi-4-nitro-piridina por hidrogenação na presença de níquel de Raney em metanol/THF] em 90 mL de DMF desgasada sob uma atmosfera de N_2 , 996 mg de R(+)-BINAP [R(+)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina]; 1,6 mmol], 414 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ [complexo de tris(dibenzilidenacetona)dipaládio(0)-clorofórmio; 0,40 mmol] e 3,08 g (32 mmol) de *terc*-butilato de sódio são subsequentemente adicionados. A solução vermelha é agitada a 70 °C durante a noite e em seguida é vertida numa mistura de 0,5 L de EtOAc e 1 L de tampão (7,8 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 5 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em

1 L de H₂O). Após agitação durante 1 h, o composto mencionado em título é separado por filtração e lavado com água e EtOAc; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) t_R = 8,2 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 348.

Passo 133.2: (2-Metoxi-piridin-4-il)-[6-(4-clorometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina

A 0 °C, uma suspensão de 1,23 g (3,5 mmol) de {4-[4-(2-metoxi-piridin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-metanol em 18 mL de acetonitrilo, 18 mL de dioxano e 1,5 mL de SOCl₂ é preparada a 0 °C e em seguida agitada durante 4,5 h à temperatura ambiente. A mistura é diluída com 0,2 L de EtOAc e 0,1 L de solução saturada de NaHCO₃, agitada e o composto mencionado em título separado por filtração; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 366. Mais produto pode ser obtido por extração do filtrado.

EXEMPLOS 134 - 140:

Os seguintes Exemplos são sintetizados preparando as metoxi-piridinas correspondentes de modo análogo ao Exemplo 133 seguido por desmetilação das piridonas correspondentes conforme descrito no Exemplo 115:

Exemplo Número	Nome	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t_R [min]	Anál ^b elem.	TLC R_F
134	4-[6-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-1H-piridin-2-ona	403	7,3		0,24 ^c

(continuação)

Exemplo Número	Nome	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t _R [min]	Anál ^b elem.	TLC R _F
135	(2-Metoxi-piridin-4-il)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo-[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il}-amina	430	7,2		0,35 ^c
136	4-{6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-ilamino}-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	416	7,0		0,08 ^c
137	(2-Metoxi-piridin-4-il)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il}-amina	444	7,7		0,48 ^d
138	4-{6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-ilamino}-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	430	7,2		0,10 ^c
139	[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-(2-metoxi-piridin-4-il)-amina	375	7,2	CHN	0,47 ^d
140	4-[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-ilamino]-1 <i>H</i> -piridin-2-ona	361	7,2		0,08 ^c

^a HPLC: sistema solvente: a): Acetonitrilo + 0,05% TFA; b): água + 0,05% TFA.

Grad: 20% → 100% a) em b) durante 13 min + 5 min 100% a).

^b Valor experimental dentro de 0,4% do calculado

^c CH₂Cl₂/MeOH/NH₃^{conc} 80:20:1

^d THF/MeOH/NH₃^{conc} 90:10:0,3

EXEMPLO 141: 6-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

1,56 mL de hidreto de diisobutilalumínio (1 M em THF) são adicionados a uma solução de 130 mg (0,26 mmol) de

(4-etil-piperazin-1-il)-{4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-fenil}-metanona em 13 mL de THF a -15 °C sob uma atmosfera de N₂. Após 3 h, 4 mL de EtOAc são adicionados à solução, seguido por 0,2 mL de uma solução saturada NH₄Cl em água. Após adição de Na₂SO₄ sólido, a mistura reaccional é filtrada através de Celite. O filtrado é concentrado em conjunto com 3 g de SiO₂. O pó resultante é colocado no topo de uma coluna de cromatografia (SiO₂) e em seguida eluído com EtOAc/metanol 4:1 e finalmente EtOAc/metanol/NEt₃ 80:20:1, produzindo o composto mencionado em título; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) $t_R = 10,5$ min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 485.

Passo 141.1: Éster de etilo do ácido 4-[4-cloro-1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico

Uma suspensão de 3,0 g (10 mmol) de éster de etilo de 4-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il)-benzóico (WO 97/02266), 2,4 g (17 mmol) de K₂CO₃, 0,32 g (1 mmol) de brometo de tetrabutílamônio e 2,0 mL (15 mmol) de cloreto de 4-metoxi-benzilo em 25 mL de 2-butanona é agitada durante 18 h a 80 °C. Em seguida, a suspensão é filtrada, o resíduo lavado com 2-butanona e desprezado. O filtrado é diluído com EtOAc e água, a camada aquosa separada e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (Na₂SO₄) e concentradas após adição de 13 g de SiO₂. O pó resultante é colocado no topo de uma coluna de cromatografia (SiO₂) e em seguida eluído com hexano/EtOAc 2:1. O éster de etilo do ácido 4-[4-cloro-7-(4-metoxi-ben-

zil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico [TLC (hexano/EtOAc 2:1) $R_f = 0,40$; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 422] é eluído primeiro, seguido pelo composto mencionado em título; TLC (hexano/EtOAc 2:1) $R_f = 0,23$; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 422.

Passo 141.2: Éster de etilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico

Uma mistura de 3,96 g (9,4 mmol) de éster de etilo do ácido 4-[4-cloro-1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico, 2,14 g (13 mmol) de 4-fluoro-5-hidroxil-2-metil-1*H*-indole (para preparação ver WO 00/47212; Ex. 237) e 2,44 g (17,7 mmol) de K₂CO₃ em 90 mL de DMF é aquecida durante 9 h a 95 °C. A mistura reaccional é concentrada em vácuo, o resíduo dissolvido em EtOAc e água, a camada aquosa separada e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas são lavadas com água e água salgada, secas (Na₂SO₄) e concentradas. A cromatografia em coluna (SiO₂, EtOAc/hexano 1:1) dá o composto mencionado em título; TLC (EtOAc/hexano 1:1) $R_f = 0,24$; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 551.

Passo 141.3: Éster de etilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico

A hidrogenação de 0,50 g (0,91 mmol) de éster de etilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico

co em 150 mL de THF e 15 mL de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona na presença de 0,2 g de Pd/C (10%; "Engelhard 5125"), filtração e concentração dá o produto cru. A agitação em THF/água, filtração e lavagem com água dá o composto mencionado em título; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 431; análise elementar para C, H, N e F dentro de 0,4% do valor calculado.

Passo 141.4: Sal de lítio do ácido 4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico

Uma suspensão de 2,87 g (6,7 mmol) de éster de etilo do ácido 4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico e 520 mg (12 mmol) de LiOH·H₂O em 240 mL de dioxano e 5 mL de água é agitada durante 24 h a 120 °C. O sólido é primeiro dissolvido, em seguida forma-se um novo precipitado. A filtração à temperatura ambiente e lavagem com dioxano e éter dietílico dá o composto mencionado em título; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) *t*_R = 13,5 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 403.

Passo 141.2: (4-Etil-piperazin-1-il)-{4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-fenil}-metanona

A 340 mg (0,83 mmol) de sal de lítio do ácido 4-[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzóico em 5 mL de DMF sob uma atmosfera de N₂, 0,38 mL (3 mmol) de *N*-etilpiperazina e 0,31 mL (95%,

2 mmol) de cianofosfonato de dietilo são adicionados. Após 60 min, a suspensão é diluída com EtOAc e lavada com solução saturada NaHCO₃, água e água salgada. As camadas aquosas são reextraídas duas vezes com EtOAc, as camadas orgânicas secas (Na₂SO₄) e concentradas após adição de SiO₂. O pó resultante é colocado no topo de uma coluna de cromatografia (SiO₂) e o composto mencionado em título é eluído com EtOAc/metanol/NH₃^{conc.} 80:20:1; HPLC (para condições ver Exemplos 67-78) t_R = 10,4 min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 499.

EXEMPLOS 142 - 144:

Os seguintes Exemplos são sintetizados de modo análogo ao Exemplo 141:

Exemplo Número	Nome	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC t _R [min]	Anál ^b elem.	p.f. [°C]	TLC R _f
142	6-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-4-(4-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	471	12,8	CHNF		
143	4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	458	10,7		280- 282	0,19 ^c
144	{4-[4-(4-Fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-iloxi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-il]-benzil}-dimetil-amina	416	10,7			0,21 ^d

^a HPLC: sistema solvente: a): Acetonitrilo + 0,05% TFA; b): água + 0,05% TFA.

Grad: 20% → 100% a) em b) durante 13 min + 5 min 100% a).

^b Valor experimental dentro de 0,4% do calculado.

^c EtOAc/MeOH 19:1

^d EtOAc/MeOH/NEt₃ 80:20:1

EXEMPLO 145: Cápsulas de enchimento a seco

5000 cápsulas, cada uma compreendendo como ingrediente activo 0,25 g de um dos compostos de fórmula I mencionados nos Exemplos precedentes, são preparadas como segue:

Composição

ingrediente activo	1250 g
talco	180 g
amido de milho	120 g
estearato de magnésio	80 g
lactose	20 g

Processo de preparação: As substâncias mencionadas são pulverizadas e forçadas através de um peneiro de tamanho de malha 0,6 mm. Porções de 0,33 g da mistura são introduzidas em cápsulas de gelatina usando uma máquina de enchimento de cápsulas.

EXEMPLO 146: Cápsulas moles

5000 cápsulas de gelatina mole, cada uma compreendendo como ingrediente activo 0,05 g de um dos compostos de fórmula I mencionados nos Exemplos precedentes, são preparadas como segue:

Composição

ingrediente activo	250 g
PEG 400	1 litro
Tween 80	1 litro

Processo de preparação: O ingrediente activo é pulverizado e suspenso em PEG 400 (polietilenoglicol tendo uma M_r desde aprox. 380 até aprox. 420; Fluka, Suíça) e Tween®80 (polioxietileno-monolaurato de sorbitano; Atlas Chem. Ind. Inc., EUA, fornecido por Fluka, Suíça) e moído num pulverizador a húmido até um tamanho de partícula de desde aprox. 1 até 3 μm . Porções de 0,43 g da mistura são em seguida introduzidos em cápsulas de gelatina mole usando uma máquina de enchimento de cápsulas.

EXEMPLO 147: Inibição da actividade de tirosina-cinase de EGF-R (HER-1), Erb-2 (HER-2) e receptor de VEGF (KDR)

Os testes de inibição são realizados conforme acima descrito. Os valores IC_{50} para alguns dos compostos de fórmula I são dados abaixo:

Composto do Exemplo Nº	HER-1 IC_{50} [μM]	HER-2 IC_{50} [μM]	KDR IC_{50} [μM]
3	0,0031	0,008	0,0107
4	0,0031	0,0072	0,0093
5	0,0031	0,0067	0,006
6	0,007	0,005	0,0127
7	0,004	0,011	0,058
8a	0,0024	0,0094	0,017
10	0,004	0,009	0,0293
11	0,0043	0,005	0,0497
12	0,0047	0,005	0,1387

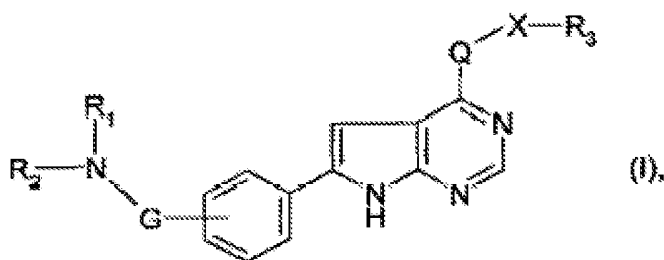
(continuação)

Composto do Exemplo Nº	HER-1 IC ₅₀ [µM]	HER-2 IC ₅₀ [µM]	KDR IC ₅₀ [µM]
13	0,006	0,005	0,088
14	0,0063	0,0085	0,0927
15	0,005	0,0065	0,0493
16a	0,0012	0,016	0,061
18	0,0165	0,0315	0,0245
43	0,005	0,0115	0,0515
48	0,0057	0,0075	0,058
52	0,0157	0,014	0,125
86	0,0055	0,016	0,105
94	0,0018	0,016	0,042
107f	0,0025	0,045	0,019
116	0,039	0,0155	0,0155

Lisboa, 4 de Junho de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula I



em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior, tetra-hidropiraniilo ou um radical da fórmula $R_4-Y-(C=Z)-$ em que R_4 é di-alquilamino inferior, pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo, Y ou não está presente ou é alquilo inferior e Z é oxigénio, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogénio; ou

R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo;

R_3 é fenilo, benzodioxolilo, piridilo substituído por hidroxi ou alcoxi inferior, indolilo substituído por halogéneo e alquilo inferior, ou fenilo substituído por um ou mais radicais seleccionados independentemente um do

outro do grupo constituído por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, halogénico e benziloxi;

G é $-\text{CH}_2-$;

Q é $-\text{NH}-$; e

X ou não está presente ou é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, com a condição de que o piridilo ou indolilo substituído R_3 está ligado via um átomo de carbono do anel se X não está presente,

em que o prefixo "inferior" indica um radical tendo até e incluindo um máximo de 4 átomos de carbono,

ou um seu sal.

2. Um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior ou um radical da fórmula $\text{R}_4-\text{Y}-(\text{C}=\text{Z})-$ em que R_4 é di-alquilamino inferior, pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo, Y ou não está presente ou é alquilo inferior e Z é oxigénio, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogénio; ou

R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo;

R_3 é fenilo, benzodioxolilo, piridilo substituído por hidroxí ou alcoxi inferior, ou fenilo substituído por um ou

mais radicais seleccionados independentemente um do outro do grupo constituído por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, halogéneo e benziloxi;

G é -CH₂-;

Q é -NH-; e

X ou não está presente ou é -CH₂- ou -CH(CH₃)-, com a condição de que o piridilo substituído R₃ está ligado via um átomo de carbono do anel se X não está presente,

em que o prefixo "inferior" indica um radical tendo até e incluindo um máximo de 4 átomos de carbono,

ou um seu sal.

3. Um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, seleccionado do grupo constituído por;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-(6-{4-[(tetra-hidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-(6-{4-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-il]-benzil}-N',N'-dietiletano-1,2-diamina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(isopropilamino-metil)-fenil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

(6-{4-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-((R)-1-fenil-etil)-amina;

((R)-1-fenil-etil)-(6-{4-[(tetra-hidro-piran-4-ilamino)-metil]-fenil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina;

N,N-dietil-N'-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-etano-1,2-diamina;

{6-[4-(terc-butilamino-metil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-((*R*)-1-fenil-etil)-amina;

{6-[4-(isopropilamino-metil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-((*R*)-1-fenil-etil)-amina;

[6-(4-etilaminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-((*R*)-1-fenil-etil)-amina;

[6-(4-metilaminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-((*R*)-1-fenil-etil)-amina;

(3-metoxi-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina;

(3-metoxi-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}- (3-metoxi-benzil)-amina;

(3-metil-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina;

(3-metil-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina;

[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]- (3-metil-benzil)-amina;

[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]- (3-metil-benzil)-amina;

(3-metil-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amina;

(3-metil-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}- (3-metil-benzil)-amina;

benzo[1,3]dioxol-5-il-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-amina;

(6-metoksi-piridin-3-il)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-
-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
5-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-
-d]pirimidin-4-ilamino}-1H-piridin-2-ona;
(6-metoksi-piridin-3-ilmetil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-
metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(6-metoksi-piridin-3-ilmetil)-{6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-fe-
nil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(6-metoksi-piridin-3-ilmetil)-{6-[4-(dimetilamino-metil)-fe-
nil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(2-metoksi-piridin-4-ilmetil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-
metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amina;
(2-metoksi-piridin-4-ilmetil)-{6-[4-(morfolin-4-ilmetil)-fe-
nil]-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(2-metoksi-piridin-4-ilmetil)-{6-[4-(dimetilamino-metil)-fe-
nil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(2-metoksi-piridin-4-ilmetil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il-
metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
5-{{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo-
-[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona;
5-({6-[4-(4-(dimetilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pi-
rimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona;
5-({6-[4-(4-morfolin-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]piri-
midin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona;
4-({6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo-
-[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona;
4-({6-[4-(4-morfolin-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]piri-
midin-4-ilamino}metil)-1H-piridin-2-ona;
4-({6-[4-(4-(dimetilamino-metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pi-
rimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona;

4-({6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo-
[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-metil)-1H-piridin-2-ona;
(2-metoxi-piridin-4-il)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
(2-metoxi-piridin-4-il)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilme-
til)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(2-metoxi-piridin-4-il)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-
-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
4-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-
-d]pirimidin-4-ilamino}-1H-piridin-2-ona;
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

4. Um composto de fórmula I de acordo com a
reivindicação 1, seleccionado do grupo constituído por;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilme-
til)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amina;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)-
-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilme-
til)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-
-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;
(3-cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il-
metil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina;

[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina;

((R)-1-fenil-etil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina;

[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

((R)-1-fenil-etil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

{6-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-((R)-1-fenil-etil)-amina;

(4-benziloxi-fenil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(4-benziloxi-fenil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(4-benziloxi-fenil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(4-benziloxi-fenil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(4-benziloxi-fenil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(4-benziloxi-fenil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(4-benziloxi-fenil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(4-benziloxi-fenil)-{6-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

[6-(3-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

[6-(3-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

{6-[3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

((R)-1-fenil-etil)-[6-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

{6-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

((R)-1-fenil-etil)-[6-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

[6-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

{6-[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil){6-[3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[6-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il-amina;
N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-
-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il-acetamida;
N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-
-6-il]-benzil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida;
2-morfolin-4-il-N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo-
[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida;
2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-
etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-
acetamida;
2-dimetilamino-N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo-
[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida;
2-(4-etil-piperazin-1-il)-N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-
7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida;
N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pi-
rimidin-6-il]-benzil}-2-dimetilamino-acetamida;
N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pi-
rimidin-6-il]-benzil}-2-(4-etil-piperazin-1-il)-acetamida;
N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pi-
rimidin-6-il]-benzil}-2-morfolin-4-il-acetamida;
N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pi-
rimidin-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il-acetamida;
N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pi-
rimidin-6-il]-benzil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-benziloxi-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimi-
din-6-il]-benzil}-2-dimetilamino-acetamida;
N-{4-[4-(4-benziloxi-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimi-
din-6-il]-benzil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

N-{4-[4-(4-benziloxi-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il-acetamida;

N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-3-piperidin-1-il-propionamida;

3-dietilamino-N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-propionamida;

4-dimetilamino-N-{4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-butiramida;

4-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzilamida do ácido piridina-2-carboxílico;

N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-3-dietilamino-propionamida;

4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzilamida do ácido piridina-2-carboxílico;

N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-4-dimetilamino-butiramida;

N-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-3-piperidin-1-il-propionamida;

2-dimetilamino-N-{3-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida;

2-(4-metil-piperazin-1-il)-N-{3-[4-((*R*)-1-fenil-etilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-acetamida;

N-{3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-dimetilamino-acetamida;

N-{3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;

N-{3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-benzil}-2-piperidin-1-il)-acetamida;

2-metil-5-{6-{3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamino}-fenol;

5-[6-(3-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenol;

2-metoxi-5-{6-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-fenol;

5-[6-(3-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metoxi-fenol;

5-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metil-fenol;

2-metil-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-fenol;

5-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metoxi-fenol;

2-metoxi-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-fenol;

2-metoxi-5-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenol;

[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

hidrocloreto da (3-cloro-fenil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

hidrocloreto de (3-cloro-fenil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

hidrocloreto de (3-cloro-fenil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

2-((2-hidroxi-etil)-{4-[4-((R)-1-fenil-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-benzil}-amino)-etanol;

(3-cloro-benzil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(3-cloro-benzil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-benzil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-cloro-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(2-cloro-benzil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2-cloro-benzil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(2-cloro-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2-cloro-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2-cloro-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(2-cloro-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2-cloro-benzil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2,5-dicloro-benzil)-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(2,5-dicloro-benzil)-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pir-
rolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2,5-dicloro-benzil)-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2,5-dicloro-benzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2,5-dicloro-benzil)-[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pir-
rolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(2,5-dicloro-benzil)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-
-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(2,5-dicloro-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
-4-il]-(3-metoxi-benzil)-amina;

[6-(4-dietilaminometil-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
-il]-(3-metoxi-benzil)-amina;

(3-metoxi-benzil)-[6-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pir-
rolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(3-metoxibenzil)-[6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-7H-pirro-
lo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

benzo[1,3]dioxol-5-il-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-
-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

benzo[1,3]dioxol-5-il-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

benzo[1,3]dioxol-5-il-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(6-metoxi-piridin-3-il)-(6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-
-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

(6-metoxi-piridin-3-il)-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilme-
til)-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;

(6-metoxi-piridin-3-il)-{6-[4-(dimetilamino-metil)-fenil]-
-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
(2-metoxi-piridin-4-il)-{6-[4-(dimetilamino-metil)-fenil]-
-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-amina;
5-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimi-
din-4-ilamino]-1H-piridin-2-ona;
5-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimi-
din-4-ilamino]-1H-piridin-2-ona;
5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrólo-
[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-1H-piridin-2-ona;
4-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimi-
din-4-ilamino]-1H-piridin-2-ona;
4-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimi-
din-4-ilamino]-1H-piridin-2-ona;
4-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-7H-pirrólo-
[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-1H-piridin-2-ona;
e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

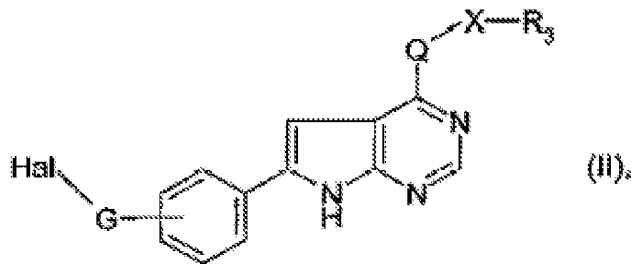
5. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em conjunto com pelo menos um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

6. Uso de um composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença.

7. Uso de um composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença que responde a uma inibição de uma proteína tirosina-cinase.

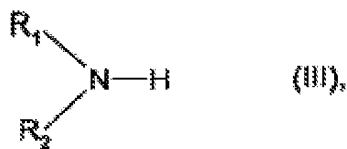
8. Um processo para a preparação de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou de um sal de um tal composto, caracterizado por

a) de maneira a preparar um composto de fórmula I, em que R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogênio, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior, tetra-hidropiraniilo, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogênio; ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidiniilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo, um composto da fórmula II



em que Hal é halogéneo, G, R_3 , Q e X têm os significados conforme definido para um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1,

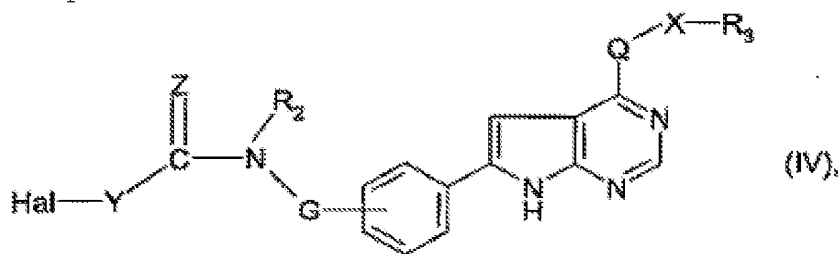
reage com um composto da fórmula III



em que R_1 e R_2 são cada um independentemente do outro hidrogénio, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolinil-alquilo inferior, tetra-hidropiraniilo, com a condição de que R_1 e R_2 não são ambos hidrogénio; ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados formam um radical seleccionado do grupo constituído por pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, di-alquil inferior-piperazinilo e morfolinilo;

b) de maneira a preparar um composto de fórmula I, em que R_1 é um radical da fórmula $R_4-Y-(C=Z)-$ em que R_4 é di-alquilamino inferior, pirrolidinilo, piperidilo, alquil inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo, Y ou não está presente ou é alquilo inferior e Z é oxigénio,

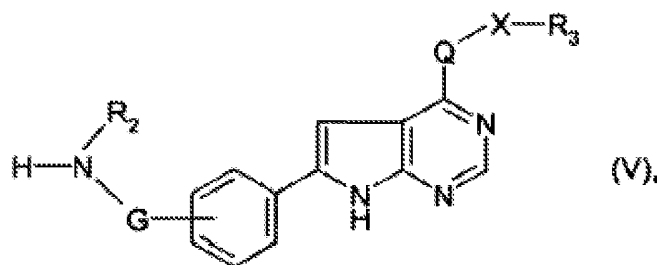
(i) um composto da fórmula IV



em que Hal é halogénio e os restantes substituintes e símbolos têm os significados conforme definido para um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1,

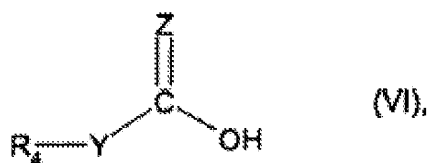
reage com um composto da fórmula R_4-H em que R_4 é di-
alquilamino inferior, pirrolidinilo, piperidilo, alquil
inferior-piperazinilo, morfolinilo ou piridilo em que o
radical heterocíclico está ligado ao átomo de hidrogénio de
 R_4-H via um átomo de azoto do anel; ou

(ii) um composto da fórmula V



em que os substituintes e símbolos têm os significados
conforme definido para um composto de fórmula I de acordo
com a reivindicação 1,

reage com um composto da fórmula VI



em que R_4 e Y têm os significados conforme definido para um
composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, e Z
é oxigénio;

c) de maneira a preparar um composto de fórmula I,
em que G é $-CH_2-$, um composto de fórmula I em que G é
 $-C(=O)-$, reage com um agente de redução;

pelo que os grupos funcionais que estão presentes nos
compostos de partida dos processos a) a c) e de que não se

pretende que façam parte da reacção, estão presentes em forma protegida se necessário, e os grupos de protecção que estão presentes são clivados, pelo que os referidos compostos de partida também podem existir na forma de sais com a condição de que um grupo formante de sal está presente e uma reacção em forma sal é possível;

e, se assim desejado, um composto de fórmula I assim obtido é convertido a um outro composto de fórmula I, um composto de livre de fórmula I é convertido a um sal, um sal obtido de um composto de fórmula I é convertido ao composto livre ou um outro sal, e/ou uma mistura de compostos isoméricos de fórmula I é separada nos isómeros individuais.

Lisboa, 4 de Junho de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|------------------|----------------|
| * WO 0241882 A | * EP 0520722 A |
| * EP 682027 A .. | * EP 0566226 A |
| * WO 9702266 A | * EP 0787722 A |
| | * EP 0837063 A |
| * WO 9727199 A | * WO 9810767 A |
| * WO 9807726 A | * WO 9730034 A |
| * US 4859516 A | * WO 9749688 A |
| * WO 9917804 A | * WO 9738983 A |
| * US 5013099 A | * WO 9633980 A |
| * WO 9835958 A | * WO 9707131 A |
| * WO 0009495 A | * WO 9708193 A |
| * WO 0027820 A | * WO 9610028 A |
| * WO 0059509 A | * WO 9728161 A |
| * WO 9811223 A | * WO 9732879 A |
| * WO 0027819 A | * WO 9749706 A |
| * WO 0155114 A | * EP 0296110 A |
| * WO 0158899 A | * WO 0048571 A |
| * EP 0789947 A | * US 4100274 A |
| * WO 0037502 A | * US 5843901 A |
| * WO 9410202 A | * US 4636505 A |
| * EP 0564409 A | * WO 0047212 A |
| * WO 9903854 A | |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|---|--|
| * E. MCGLYNN et al. <i>Europ. J. Biochem.</i> , 1992, vol. 207, 265-275 | * J. F. GEISSLER et al. <i>Cancer Research</i> , 1992, vol. 52, 4492-4498 |
| * C. HOUSE et al. <i>Europ. J. Biochem.</i> , 1984, vol. 140, 363-367 | * Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973 |
| * T. AKIYAMA et al. <i>Science</i> , 1986, vol. 232, 1644 | * Methoden der organischen Chemie. Georg-Thieme-Verlag, 1974, vol. 15 |
| * J. WOOD et al. <i>Cancer Res.</i> , 2000, vol. 60, 2178-2189 | * THEODORA W. GREENE. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1981 |
| * U. TRINKS et al. <i>J. Med. Chem.</i> , 1994, vol. 37 (7), 1015-1027 | * M. PREWETT et al. <i>Cancer Research</i> , 1999, vol. 59, 5209-5218 |
| * W. LEI et al. <i>Anticancer Res.</i> , 1999, vol. 19 (1A), 221-228 | * F. YUAN et al. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , December 1996, vol. 93, 14765-14770 |
| * T. MEYER et al. <i>Int. J. Cancer</i> , 1989, vol. 43, 851 | * Z. ZHU et al. <i>Cancer Res.</i> , 1998, vol. 58, 3209-3214 |
| * SANTON, J.B. et al. <i>Cancer Research</i> , 1986, vol. 46, 4701-4705 | * J. MORDENTI et al. <i>Toxicologic Pathology</i> , 1999, vol. 27 (1), 14-21 |
| * OZAWA, S. et al. <i>Int. J. Cancer</i> , 1987, vol. 40, 706-710 | * M. S. O'REILLY et al. <i>Cell</i> , 1994, vol. 79, 315-328 |
| * EVANS, B.D. et al. <i>Brit. J. Cancer</i> , 1982, vol. 45, 486-8 | * M. S. O'REILLY et al. <i>Cell</i> , 1997, vol. 88, 277-285 |
| * N. LYDON et al. <i>Oncogene Research</i> , 1990, vol. 5, 161-173 | * <i>Rec. Trav. Chim.</i> , 1955, vol. 74, 1160 |