



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

(11) PI 0307057-3 B1

(22) Data do Depósito: 10/01/2003

(45) Data de Concessão: 29/05/2018



(54) Título: COMPOSTOS 2-(PIRIDIN-2-ILAMINO)-PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-ONAS

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/519; A61P 35/00; A61P 31/12; A61P 25/00; C07F 9/6561; A61K 31/675

(30) Prioridade Unionista: 22/01/2002 US 60/350,877

(73) Titular(es): WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

(72) Inventor(es): MARK ROBERT BARVIAN; RICHARD JOHN BOOTH; JOHN QUIN III; JOSEPH THOMAS REPINE; DEREK JAMES SHEEHAN; PETER LAURENCE TOOGOOD; SCOTT NORMAN VANDERWEL; HAIRONG ZHOU

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS 2-(PIRIDIN-2-ILAMINO)-PIRIDO[2,3-d]PIRIMIDIN-7-ONAS".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a 2-amino-piridinas substituídas que são inibidores potentes de quinase 4 dependente de ciclina. Os compostos da invenção são úteis para o tratamento de inflamação, e doenças proliferativas das células tais como câncer e restenose.

Antecedentes

Quinases dependentes de ciclina e serina/treonina proteína quinases relacionadas são enzimas celulares importantes que executam funções essenciais na regulação da divisão e proliferação celular. As unidades catalíticas de quinases dependentes de ciclina são ativadas por subunidades reguladoras conhecidas como ciclinas. Foram identificadas pelo menos 16 ciclinas de mamífero (Johnson D. G. e Walker C. L., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999; 39: 295-312). Ciclina B/cdk1, Ciclina A/cdk2, Ciclina E/cdk2, Ciclina D/cdk4, Ciclina D/Cdk6, e provavelmente outros heterodímeros incluindo Cdk3 e Cdk7 são reguladores importantes da progressão do ciclo celular. Funções adicionais de heterodímeros Ciclina/Cdk incluem regulação de transcrição, reparação de DNA, diferenciação e apoptose (Morgan D. O., *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1997; 13261-13291).

Tem sido mostrado que a atividade aumentada ou a ativação temporariamente anormal de quinases dependentes de ciclina resulta no desenvolvimento de tumores humanos (Sherr C. J., *Science* 1996; 274: 1672-1677). Na verdade, o desenvolvimento de tumores humanos está habitualmente associado com alterações quer nas próprias proteínas Cdk quer nos seus reguladores (Cordon-Cardo C., *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 545-560; Karp J. E. e Broder S., *Nat. Med.* 1995; 1: 309-320; Hall M. et al., *Adv. Cancer Res.* 1996; 68: 67-108). Inibidores protéticos de ocorrência natural de Cdk tais como p16 e p27 causam inibição de crescimento *in vitro* em linhas celulares de câncer pulmonar (Kamb A., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1998; 227: 139-148).

Podem também ser utilizados inibidores de Cdk de moléculas

pequenas no tratamento de distúrbios cardiovasculares tais como restenose e aterosclerose e outros distúrbios vasculares que são devidos à proliferação celular aberrante. A proliferação de músculos lisos vasculares e hiperplasia da íntima subsequente à angioplastia de balão são inibidas pela sobre-expressão da proteína inibidora de quinases dependentes de ciclina p21 (Chang M. W. et al. , *J. Clin. Invest.*, 1995 ; 96: 2260; Yang Z-Y. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 1996; 93: 9905. Para além disso, o inibidor purina CVT-313 de cdk2 (Ki = 95 nM) resultou em uma inibição superior a 80% da formação de neoíntima em ratos (Brooks E. E. et al. , *J. Biol. Chem.* 1997: 29207-29211).

Podem ser utilizados inibidores de Cdk para tratar doenças causadas por uma variedade de agentes infecciosos, incluindo fungos, parasitas protozoários tais como *Plasmodium falciparum*, e vírus DNA e RNA. Por exemplo, são necessárias quinases dependentes de ciclina para a replicação viral subsequente à infecção por vírus herpes simplex (HSV) (Schang L. M. et al., *J. Virol.* 1998 ; 72: 5626) e homólogos de Cdk são conhecidos por desempenhar papéis essenciais em leveduras.

Podem ser utilizados inibidores seletivos de Cdk para melhorar os efeitos de várias doenças auto-imunitárias. A doença inflamatória crônica artrite reumatóide é caracterizada por hiperplasia de tecido sinovial; a inibição da proliferação do tecido sinovial deve minimizar a inflamação e evitar a destruição da articulação. A expressão da proteína p16 inibidora de Cdk em fibroblastos sinoviais leva à inibição do crescimento (Taniguchi K. et al., *Nat. Med.* 1999; 5: 760-767). De modo semelhante, em um modelo de artrite em ratos, o intumescimento da articulação foi substancialmente inibido por tratamento com um adenovírus que expressa p16. Os inibidores de Cdk podem ser eficazes contra outros distúrbios da proliferação celular incluindo psoríase (caracterizada pela hiperproliferação de queratinócitos), glomerulonefrite, e lúpus.

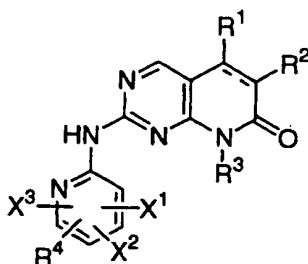
Certos inibidores de Cdk podem ser úteis como agentes quimio-protetores através da sua capacidade em inibir a progressão do ciclo celular de células não-transformadas normais (Chen et al. *J. Natl. Cancer Institute*,

2000; 92: 1999-2008). O pré-tratamento de um paciente com câncer com um inibidor de Cdk antes da utilização de agentes citotóxicos pode reduzir os efeitos secundários habitualmente associados com a quimioterapia. Os tecidos de proliferação normal são protegidos dos efeitos citotóxicos pela ação do inibidor seletivo de Cdk.

Os artigos de revistas sobre inibidores de quinases dependentes de ciclina de moléculas pequenas têm referido a dificuldade de identificar compostos que inibam as proteínas Cdk específicas sem inibir outras enzimas. Deste modo, apesar do seu potencial para tratar uma multiplicidade de doenças, não estão correntemente aprovados inibidores de Cdk para utilização comercial (Fischer, P. M., *Curr. Opin. Drug Discovery* 2001,4, 623-634; Fry, D. W. & Garrett, M. D. *Curr. Opin. Oncologic, Endocrine & Metabolic Invest.* 2000, 2, 40-59; Webster, K. R. & Kimball, D. *Emerging Drugs* 2000, 5, 45-59; Sielecki, T. M. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 1-18.).

15 Sumário da Invenção

Esta invenção proporciona compostos da fórmula I:



I

em que:

a linha tracejada representa uma ligação facultativa,

20 X^1 , X^2 , e X^3 são, em cada caso, independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 -alquila, CN, NO_2 , OR^5 , NR^5R^6 , CO_2R^5 , COR^5 , $S(O)_nR^5$, $CONR^5R^6$, NR^5COR^6 , $NR^5SO_2R^6$, $SO_2NR^5R^6$, e $P(O)(OR^5)(OR^6)$; com a condição de que pelo menos um dentre X^1 , X^2 , e X^3 tem de representar hidrogênio;

25 $n = 0-2$;

R^1 representa, em cada caso, independentemente, hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , hidroxialquila C_1-C_6 , ou cicloalquila C_3-C_7 ;

R^2 e R^4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_8 , cicloalquila C_3-C_7 , alcóxi C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 -alquila, haloalquila C_1-C_8 , hidroxialquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , nitrila, nitro, OR^5 , SR^5 , NR^5R^6 , $N(O)R^5R^6$, $P(O)(OR^5)(OR^6)$, $(CR^5R^6)_mNR^7R^8$, COR^5 , $(CR^4R^5)_mC(O)R^7$, CO_2R^5 , $CONR^5R^6$, $C(O)NR^5SO_2R^6$, $NR^5SO_2R^6$, $C(O)NR^5OR^6$, $S(O)_nR^5$, $SO_2NR^5R^6$, $P(O)(OR^5)(OR^6)$, $(CR^5R^6)_mP(O)(OR^7)(OR^8)$, $(CR^5R^6)_m$ -arila, $(CR^5R^6)_m$ -heteroarila, $-T(CH_2)_mQR^5$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^5$, $NR^5C(O)T(CH_2)_mQR^5$, e $-CR^5=CR^6C(O)R^7$; ou

R^1 e R^2 podem formar um grupo carbocíclico contendo 3-7 membros de anel, preferencialmente 5-6 membros de anel, até quatro dos quais podem, facultativamente, ser substituídos com um heteroátomo independentemente selecionado a partir de oxigênio, enxofre, e nitrogênio, e em que o grupo carbocíclico é insubstituído ou substituído com um, dois ou três grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, hidróxi, hidroxialquila, nitrila, alquila inferior C_1-C_8 , alcóxi inferior C_1-C_8 , alcoxicarbonila, alquilcarbonila, alquilcarbonilamino, aminoalquila, trifluorometila, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquila, amino, e mono ou dialquilamino, $(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$, e $O(CH_2)_mC(O)OR^5$, desde que, contudo, exista pelo menos um átomo de carbono no anel carbocíclico e que se existirem dois ou mais átomos de oxigênio de anel, os átomos de oxigênio de anel não são adjacentes uns aos outros;

T representa O , S , NR^7 , $N(O)R^7$, NR^7R^8W , ou CR^7R^8 ;

Q representa O , S , NR^7 , $N(O)R^7$, NR^7R^8W , CO_2 , $O(CH_2)_m$ -heteroarila, $O(CH_2)_mS(O)_nR^8$, (CH_2) -heteroarila, ou um grupo carbocíclico contendo desde 3-7 membros de anel, até quatro dos quais membros de anel são, facultativamente, heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre, e nitrogênio, desde que, contudo, exista pelo menos um átomo de carbono no anel carbocíclico e que se existirem dois ou mais átomos de oxigênio de anel, os átomos de oxigênio de anel não são

adjacentes uns aos outros, em que o grupo carbocíclico é insubstituído ou substituído com um, dois ou três grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, hidróxi, hidroxialquila, alquila inferior, alcóxi inferior, alcoxicarbonila, alquilcarbonila, alquilcarbonilamino, aminoalquila, trifluorometila, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquila, amino, e mono ou dialquilamino;

W representa um ânion selecionado a partir do grupo constituído por cloreto, brometo, trifluoroacetato, e trietilamônio;

$m = 0-6$;

10 R^4 e um dentre X^1 , X^2 e X^3 podem formar um anel aromático contendo até três heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre, e nitrogênio, e facultativamente substituídos por até 4 grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, hidróxi, hidroxialquila, alquila inferior, alcóxi inferior, alcoxicarbonila, alquilcarbonila, alquilcarbonilamino, aminoalquila, aminoalquilcarbonila, trifluorometila, trifluorometilalquila, trifluorometilalquilaminoalquila, amino, mono- ou dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arila, heteroarila, carboxialquila, nitrila, $NR^7SO_2R^8$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7SO_2R^8$, $(CH_2)_mS(O)_nR^7$, $(CH_2)_m$ -heteroarila, $O(CH_2)_m$ -heteroarila, $(CH_2)_mC(O)NR^7R^8$, $O(CH_2)_mC(O)OR^7$, $(CH_2)_mSO_2NR^7R^8$, e $C(O)R^7$;

20 R^3 representa hidrogênio, arila, alquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , cicloalquila C_3-C_7 , ou C_3-C_7 -heterociclila;

25 R^5 e R^6 representam, independentemente, hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , arilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ou heterarilalquila; ou

30 R^5 e R^6 , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, quando considerados em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico contendo desde 3-8 membros de anel, em que até quatro membros dos quais podem, facultativamente, ser substituídos com heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre, $S(O)$, $S(O)_2$, e nitrogênio, desde que, contudo, exista pelo menos um átomo de carbono no anel heterocíclico e que se existirem dois ou mais

átomos de oxigênio de anel, os átomos de oxigênio de anel não são adjacentes uns aos outros, em que o grupo heterocíclico é insubstituído ou substituído com um, dois ou três grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, hidróxi, hidroxialquila, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxicarbonila, alquilcarbonila, alquilcarbonilamino, aminoalquila, aminoalquilcarbonila, trifluorometila, trifluorometilalquila, trifluorometilalquilaminoalquila, amino, nitrila, mono- ou dialquilamino, N- hidroxiacetamido, arila, heteroarila, carboxialquila, $NR^7SO_2R^8$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7SO_2R^8$, $(CH_2)_mS(O)_nR^7$, $(CH_2)_m$ -heteroarila, $O(CH_2)_m$ -heteroarila, $(CH_2)_mC(O)NR^7R^8$, $O(CH_2)_mC(O)OR^7$ e $(CH_2)SO_2NR^7R^8$;

R^7 e R^8 representam, independentemente, hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , arilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ou heterarilalquila; ou

R^7 e R^8 , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, quando considerados em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, podem formar um anel heterocíclico contendo desde 3-8 membros de anel, em que até quatro membros dos quais são, facultativamente, heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre, $S(O)$, $S(O)_2$, e nitrogênio, desde que, contudo, exista pelo menos um átomo de carbono no anel heterocíclico e que se existirem dois ou mais átomos de oxigênio de anel, os átomos de oxigênio de anel não são adjacentes uns aos outros, em que o grupo heterocíclico é insubstituído ou substituído com um, dois ou três grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, hidróxi, hidroxialquila, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxicarbonila, alquilcarbonila, alquilcarbonilamino, aminoalquila, aminoalquilcarbonila, trifluorometila, trifluorometilalquila, trifluorometilalquilaminoalquila, amino, nitrila, mono- ou dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arila, heteroarila, carboxialquila; e

os seus sais, ésteres, amidas e pró-drogas farmacologicamente aceitáveis.

Esta invenção identifica 2-(2'-piridil)pirido[2,3-d]pirimidinas como compostos que são úteis para o tratamento de doenças proliferativas das células não-controladas, incluindo, mas não se limitando a, doenças

proliferativas tais como câncer, restenose e artrite reumatóide. Para além disso, estes compostos são úteis para o tratamento de inflamação e doenças inflamatórias. Para além disso, estes compostos têm utilidade como agentes anti-infecciosos. Além do mais, estes compostos têm utilidade como agentes quimioprotetores através da sua capacidade para inibir a progressão do ciclo celular de células normais não-transformadas. Muitos dos compostos da invenção apresentam melhoramentos inesperados na seletividade para as serina/treonina quinases quinase 4 dependentes de ciclina e quinase 6 dependente de ciclina. Os compostos são facilmente sintetizados e podem ser administrados a pacientes por uma multiplicidade de métodos.

Os compostos de fórmula I podem conter centros quirais e portanto podem existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas. Esta invenção refere-se a todos os isômeros ópticos e todos os estereoisômeros de compostos da fórmula I, tanto sob a forma de misturas racêmicas como de enantiômeros e diastereômeros individuais de tais compostos, e suas misturas, e a todas as composições farmacêuticas e métodos de tratamento anteriormente definidos que os contenham ou empreguem, respectivamente.

Como os compostos de fórmula I desta invenção podem possuir pelo menos dois centros assimétricos, eles são capazes de ocorrer em várias formas ou configurações estereoisoméricas. Por conseguinte, os compostos podem existir em formas opticamente ativas (+) e (-) separadas, assim como suas misturas. A presente invenção inclui todas essas formas dentro do seu âmbito. Os isômeros individuais podem ser obtidos por métodos conhecidos, tais como resolução óptica, reação opticamente seletiva, ou separação cromatográfica na preparação do produto final ou seu intermediário.

Os compostos da presente invenção podem existir em formas não-solvatadas assim como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas, incluindo formas hidratadas, são equivalentes a formas não-solvatadas e há intenção de incluí-las dentro do âmbito da presente invenção.

2

30

Esta invenção também proporciona formulações farmacêuticas

compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável e um suporte, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável para esse fim. Todas estas formas estão dentro da presente invenção.

5 Por "alquila", na presente invenção pretende-se significar um radical hidrocarboneto linear ou ramificado tendo desde 1 até 10 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, *terc*-butila, n-pentila, iso-pentila, n-hexila, e semelhantes.

10 "Alquenila" significa radicais hidrocarboneto lineares ou ramificados tendo desde 2 até 8 átomos de carbono e pelo menos uma dupla ligação e inclui, mas não está limitado a, etenila, 3-buten-1-ila, 2-etenilbutila, 3-hexen-1-ila, e semelhantes. O termo "alquenila" inclui, cicloalquenila, e heteroalquenila no qual 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, S, N ou nitrogênio substituído podem substituir átomos de carbono.

15 "Alquinila" significa radicais hidrocarboneto lineares ou ramificados tendo desde 2 até 8 átomos de carbono e pelo menos uma tripla ligação e inclui, mas não está limitado a, etinila, 3-butin-1-ila, propinila, 2-butin-1-ila, 3-pentin-1-ila, e semelhantes.

20 "Cicloalquila" significa um grupo hidrocarbila monocíclico ou policíclico tendo desde 3 até 8 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropila, cicloheptila, ciclooctila, ciclodecila, ciclobutila, adamantila, norpinanila, decalinila, norbornila, ciclohexila, e ciclopentila. Tais grupos podem ser substituídos com grupos tais como hidróxi, ceto, amino, alquila, e dialquilamino, e semelhantes. Também incluídos estão anéis nos quais 1 a 3 heteroátomos substituem carbonos. Tais grupos são designados por "heterociclila", que
25 significa um grupo cicloalquila também suportando pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de O, S, N ou nitrogênio substituído. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, oxiranila, pirrolidinila, piperidila, tetrahidropirano, e morfolina.

30 Por "alcóxi", pretende-se significar grupos alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1-10 átomos de carbono e ligados através de oxigênio. Exemplos de tais grupos incluem, mas não estão limitados a, metóxi,

etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, sec-butóxi, *terc*-butóxi, pentóxi, 2-pentilóxi, isopentóxi, neopentóxi, hexóxi, 2-hexóxi, 3-hexóxi, e 3-metil-pentóxi. Para além disso, alcóxi refere-se a poliéteres tais como $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, e semelhantes.

5 "Acila" significa um grupo alquila ou arila (Ar) tendo desde 1-10 átomos de carbono ligado através de um grupo carbonila, isto é, $R-C(O)-$. Por exemplo, acila inclui, mas não está limitada a, uma alcanoíla C_1-C_6 , incluindo alcanoíla substituída, em que a porção alquila pode ser substituída por NR^4R^5 ou um grupo carboxílico ou heterocíclico. Grupos acila típicos in-
10 cluem acetila, benzoíla, e semelhantes.

Os grupos alquila, alquenila, alcóxi, e alquinila anteriormente descritos são facultativamente substituídos, preferencialmente por 1 a 3 grupos selecionados a partir de NR^4R^5 , fenila, fenila substituída, tio-alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , hidróxi, carbóxi, alcóxi C_1-C_6 -carbonila, halo, nitrila, cicloal-
15 quila, e um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros ou anel heterocíclico tendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, nitrogênio substituído, oxigênio, e enxofre. "Nitrogênio substituído" significa nitrogênio suportando alquila C_1-C_6 ou $(CH_2)_pPh$ onde p representa 1, 2, ou 3. A substituição perhalo e polihalo está também incluída.

20 Exemplos de grupos alquila substituídos incluem, mas não estão limitados a, 2-aminoetila, 2-hidroxietila, pentacloroetila, trifluorometila, 2-dietilaminoetila, 2-dimetilaminopropila, etoxicarbonilmetila, 3-fenilbutila, metanilsulfanilmetila, metoximetila, 3-hidroxipentila, 2-carboxibutila, 4-clorobutila, 3-ciclopropilpropila, pentafluoroetila, 3-morfolinopropila, piperazinilme-
25 tila, e 2-(4-metilpiperazinil)etila.

Exemplos de grupos alquinila substituídos incluem, mas não estão limitados a, 2-metoxietinila, 2-etilsulfaniletinila, 4-(1-piperazinil)-3-(butinila), 3-fenil-5-hexinila, 3-dietilamino-3-butinila, 4-cloro-3-butinila, 4-ciclobutil-4-hexenila, e semelhantes.

30 Grupos alcóxi substituídos típicos incluem aminometóxi, trifluorometóxi, 2-dietilaminoetóxi, 2-etoxicarboniletóxi, 3-hidroxipropóxi, 6-carbox-hexilóxi, e semelhantes.

Adicionalmente, exemplos de grupos alquila, alquenila, e alquínila substituídos incluem, mas não estão limitados a, dimetilaminometila, carboximetila, 4-dimetilamino-3-buten-1-ila, 5-etilmetilamino-3-pentin-1-ila, 4-morfolinobutila, 4-tetrahidropiridinilbutila, 3-imidazolidin-1-ilpropila, 4-tetra-

5 hidrotiazol-3-il-butila, fenilmetila, 3-clorofenilmetila, e semelhantes.

O termo "ânion" significa um contra-íon carregado negativamente tal como cloreto, brometo, trifluoroacetato, e trietilamônio.

Pelo termo "halogênio" na presente invenção pretende-se significar flúor, bromo, cloro, e iodo.

10 Por "heteroarila" pretende-se significar um ou mais sistemas de anel aromáticos de anéis de 5, 6, ou 7 membros contendo pelo menos um e até quatro heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Tais grupos heteroarila incluem, por exemplo, tienila, furanila, tiazolila, triazolila, imidazolila, (is)oxazolila, oxadiazolila, tetrazolila, piridila, tiadiazolila, oxadiazolila, oxatiadiazolila, tiatriazolila, pirimidinila, (iso)quinolinila,

15 naftiridinila, ftalimidila, benzimidazolila, e benzoxazolila. Uma heteroarila preferida é piridina.

Por "arila" pretende-se significar grupo carbocíclico aromático tendo um único anel (por exemplo, fenila), múltiplos anéis (por exemplo, bi-

20 fenila), ou múltiplos anéis condensados nos quais pelo menos um é aromático, (por exemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftila, naftila, antrila, ou fenantrila), que pode ser mono-, di-, ou trissubstituído com, por exemplo, halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, alquil tioinferior, trifluorometila, acilóxi inferior, arila, heteroarila, e hidróxi. Uma arila preferida é fenila.

25 O termo "câncer" inclui, mas não está limitado aos seguintes cânceres: cânceres da mama, ovário, cérvix, próstata, testículo, esôfago, estômago, pele, pulmão, ossos, cólon, pâncreas, tiróide, passagens biliares, cavidade bucal e faringe (oral), lábio, língua, boca, faringe, intestino delgado, colorretal, intestino grosso, reto, cérebro e sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, ceratoacantoma, carcinoma epidermóide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, adenocarcinoma, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma

30

papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma da bexiga, carcinoma do fígado, carcinoma do rim, distúrbios mielóides, distúrbios linfóides, doença de Hodgkin, células pilosas, e leucemia.

O termo "tratar", tal como aqui utilizado, refere-se a inverter, aliviar, 5 inibir o progresso de, ou prevenir o distúrbio ou condição ao qual tal termo se aplica, ou prevenir um ou mais sintomas de tal condição ou distúrbio. O termo "tratamento", tal como aqui utilizado, refere-se ao ato de tratar, em que "tratar" é definido imediatamente acima.

O termo "sais, ésteres, amidas e pró-drogas farmaceuticamente 10 aceitáveis" tal como aqui utilizado refere-se aos sais carboxilato, sais de adição de aminoácidos, ésteres, amidas, e pró-drogas dos compostos da presente invenção que são, dentro do âmbito do julgamento médico idôneo, adequados para utilização em contato com os tecidos de pacientes sem indevida toxicidade, irritação, reação alérgica, e semelhantes, comensurável 15 com uma relação benefício/risco razoável, e eficazes para a utilização pretendida, assim como as formas zwitteriônicas, quando possível, dos compostos da invenção.

O termo "sais" refere-se a sais de adição de ácidos inorgânicos e orgânicos, relativamente não-tóxicos, de compostos da presente invenção. 20 Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos ou por meio de reação separada do composto purificado na sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado e isolamento do sal assim formado. Na medida em que os compostos de fórmula I desta invenção são compostos básicos, eles são todos capazes de 25 formar uma larga variedade de sais diferentes com vários ácidos orgânicos ou inorgânicos. Embora tais sais tenham de ser farmaceuticamente aceitáveis para administração a animais, é frequentemente desejável, na prática, isolar inicialmente o composto base a partir da mistura reacional sob a forma de um sal não farmaceuticamente aceitável e, em seguida, convertê-lo simplesmente no composto base livre por meio de tratamento com um reagente 30 alcalino e, em seguida, converter a base livre em um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácidos dos compostos

básicos são preparados por meio de contacto da forma base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado a fim de produzir o sal de uma maneira convencional. A forma base livre pode ser regenerada por meio de contacto da forma salina com uma base e isolamento da base livre de uma maneira convencional. As formas base livre diferem das suas respectivas formas salinas um pouco em certas propriedades físicas tais como solubilidade em solventes polares, mas por outro lado os sais são equivalentes à sua respectiva base livre para as finalidades da presente invenção.

Sais de adição de bases farmacêuticamente aceitáveis são formados com metais ou aminas, tais como hidróxidos de metal alcalino ou alcalino-terroso, ou de aminas orgânicas. Exemplos de metais utilizados como cátions são sódio, potássio, magnésio, cálcio, e semelhantes. Exemplos de aminas adequadas são N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, e procaína; ver, por exemplo, Berge et al., *supra*.

Os sais de adição de bases dos compostos acídicos são preparados por meio de contacto da forma ácido livre com uma quantidade suficiente da base desejada a fim de produzir o sal de uma maneira convencional. A forma ácido livre pode ser regenerada por meio de contacto da forma salina com um ácido e isolamento do ácido livre de uma maneira convencional. As formas ácido livre diferem das suas respectivas formas salinas um pouco em certas propriedades físicas tais como solubilidade em solventes polares, mas por outro lado os sais são equivalentes ao seu respectivo ácido livre para as finalidades da presente invenção.

Sais podem ser preparados a partir de ácidos inorgânicos tais como sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto tais como clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromídrico, iodídrico, fosforoso, e semelhantes. Sais representativos incluem os sais bromídrico, clorídrico, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato mesilato, gluco-

heptonato, lactobionato, laurilsulfonato e isetionato, e semelhantes. Sais podem também ser preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como ácidos alifáticos mono- e dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenil-substituídos, ácidos hidróxi-alcanóicos, ácidos alcanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, etc. e semelhantes. Sais representativos incluem acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartarato, metanossulfonato, e semelhantes. Sais farmaceuticamente aceitáveis podem incluir cátions baseados em metais alcalinos e alcalino-terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e semelhantes, assim como em cátions não-tóxicos amônio, amônio quaternário, e cátions de amina incluindo, mas não se limitando a, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, e semelhantes. Estão também contemplados os sais de aminoácidos tais como arginato, gluconato, galacturonato, e semelhantes. (Ver, por exemplo, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm.. Sci.*, 1977; 66: 1-19 que é aqui incorporado por referência.)

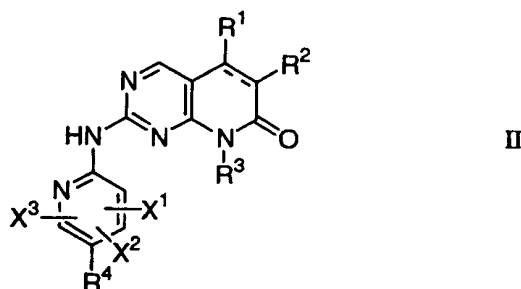
Exemplos de ésteres não-tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos desta invenção incluem ésteres de alquila C_1-C_6 em que o grupo alquila é uma cadeia linear ou ramificada. Ésteres aceitáveis incluem também ésteres de cicloalquila C_5-C_7 assim como ésteres de arilalquila tais como, mas não se limitando a, benzila. São preferidos ésteres de alquila C_1-C_4 . Ésteres dos compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com métodos convencionais "March's Advanced Organic Chemistry, 5ª. Edição". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001.

Exemplos de amidas não-tóxicas farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos desta invenção incluem amidas derivadas de amônia, alquil C_1-C_6 -aminas primárias e di-alquil C_1-C_6 -aminas secundárias em que os grupos alquila são de cadeia linear ou ramificada. No caso de aminas secundárias a amina pode também estar na forma de um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo um átomo de nitrogênio. São preferidas amidas deriva-

das de amônia, alquil C₁-C₃-aminas primárias e dialquil C₁-C₂-aminas secundárias. Amidas dos compostos da invenção podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais tais como "March's Advanced Organic Chemistry, 5ª. Edição". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001.

- 5 O termo "pró-droga" diz respeito a compostos que são rapidamente transformados *in vivo* a fim de produzir o composto progenitor das fórmulas anteriores, por exemplo, por meio de hidrólise no sangue. Uma discussão completa é proporcionada em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 da A. C. S. Symposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, em que ambos são aqui incorporados por referência.

São preferidos os compostos da presente invenção tendo a fórmula II:



- 15 em que R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², e X³, são tais como definidos para a fórmula I.

Em uma modalidade preferida da presente invenção um dentre X¹, X² ou X³ representa hidrogênio, halogênio, ou alquila.

Em uma outra modalidade preferida da presente invenção um dentre X¹, X² ou X³ representa OR⁵, NR⁵R⁶ ou COR⁵.

- 20 Em uma modalidade mais preferida de todas da presente invenção X¹=X²=X³=H.

Em outra modalidade preferida da presente invenção R¹ representa hidrogênio, halogênio ou alquila.

- 25 Em uma modalidade mais preferida da presente invenção R¹ representa alquila.

Em uma modalidade preferida da presente invenção um dentre

R^2 e R^4 representa hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_8 , alcóxi C_1-C_8 , nitrila, OR^5 , NR^5R^6 , COR^5 , $(CR^4R^5)_mC(O)R^7$, CO_2R^5 , $CONR^5R^6$, $(CR^5R^6)_m$ -arila, ou $(CR^5R^6)_m$ -heteroarila.

5 Em uma modalidade mais preferida da presente invenção R^2 representa hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_8 , OR^5 , NR^5R^6 , COR^5 , $(CR^5R^6)_m$ -arila, ou $(CR^5R^6)_m$ -heteroarila.

Em uma outra modalidade preferida da presente invenção R^4 representa hidrogênio, OR^5 , ou NR^5R^6 .

10 Em outra modalidade preferida da presente invenção R^3 representa alquila C_1-C_8 .

Em uma outra modalidade ainda mais preferida da presente invenção R^5 e R^6 representam hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquenila C_2-C_8 , alquinila C_2-C_8 , arilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, ou heterarilalquila.

15 Em uma outra modalidade preferida da presente invenção R^5 e R^6 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel carbocíclico contendo desde 3-8 membros, em que até quatro membros dos quais são heteroátomos.

20 Em uma modalidade mais preferida da presente invenção R^5 e R^6 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel carbocíclico contendo 5 ou 6 membros, até dois membros dos quais são heteroátomos.

25 Em uma modalidade mais preferida de todas da presente invenção R^5 e R^6 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperazina.

Modalidades também preferidas da presente invenção são compostos de acordo com Formula I no qual R^4 representa uma amina dissustituída.

30 Modalidades especialmente preferidas da presente invenção são compostos de acordo com a Fórmula I na qual R^4 representa um grupo metila e R^3 representa um grupo ciclopentila.

Modalidades preferidas da presente invenção incluem, mas não

estão limitados a, os compostos a seguir listados:

- 8-Ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
Cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
- 5 Cloridrato de 8-ciclopentil-6-etil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
Cloridrato de éster de etila do ácido 8-ciclopentil-7-oxo-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,
- 10 Cloridrato de 6-amino-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
Cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclohexil-2-(piridin-2-il-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
- 15 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
- 20 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-2-[5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
- 25 2-[5-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
- 30 6-Acetil-2-[5-[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-iodo-5-metil-7-

oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

8-Ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

5 Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico,

8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

10 2-{5-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Acetil-2-{5-[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

15 Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-isopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

8-isopropil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

20 8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclohexil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

25 8-ciclohexil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

8-ciclopropil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

30 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(piridin-2,6-ildiamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-

d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

5 8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido (1-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-pirrolidin-3-il)-carbâmico,

10 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-azepano-1-carboxílico,

15 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-[1,4]diazepano-1-carboxílico,

20 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]piriminin-7-ona,

25 Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

8-Ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico,

30 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-

metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico,

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico,

8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico,

8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico,

8-Ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-Ciclopentil-6-etoximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-

pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-metoximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico,

5 8-Ciclopentil-6-metoximetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

10 8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

15 Éster de benzila do ácido [8-ciclopentil-7-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-carbâmico,

8-Ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

20 8-Ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-6-propionil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Outras Modalidades da presente invenção incluem, mas não estão limitados aos compostos a seguir listados:

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

25 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperizin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Cloridrato de 8-ciclopentil-6-flúor-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

30 Cloridrato de 8-ciclopentil-6-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Cloridrato de 8-ciclopentil-6-isobutóxi-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Cloridrato de 6-benzil-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

Cloridrato de 8-ciclopentil-6-hidroximetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

5 Éster de etila do ácido 2-[5-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

10 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

15 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

20 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

2-[5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

25 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

2-{5-[3-(1-Amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

30 Ácido 1-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico,

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(4-dietilamino-butilamino)-piridin-2-

- ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-
 5 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-2-{5-[3-(1-amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-piridin-2-ilamino}-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 Ácido 1-[6-(6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico,
 10 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(4-dietilamino-butilamino)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 8-Ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 8-Ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 15 8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 2-[5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 20 8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 8-Ciclopentil-6-etil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 2-{5-[3-(1-Amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-piridin-2-ilamino}-8-ciclopentil-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 25 Ácido 1-[6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico,
 8-Ciclopentil-2-[5-(4-dietilamino-butilamino)-piridin-2-ilamino]-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 30 6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-

- ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilami-
no]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-benzil-8-ciclo-
5 pentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-
ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
10 2-{5-[3-(1-Amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-piridin-2-ilamino}-6-
benzil-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
Ácido 1-[6-(6-benzil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-
d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(4-dietilamino-butilamino)-piridin-2-
15 ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-
hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-
hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
20 8-Ciclopentil-6-hidroximetil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-
ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-6-
hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-2-[5-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-
25 hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-6-hidroximetil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-[3-(1-Amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-piridin-2-ilamino]-8-
ciclopentil-6-hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
30 Ácido 1-[6-(8-ciclopentil-6-hidroximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido-
[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico,
8-Ciclopentil-2-[5-(4-dietilamino-butilamino)-piridin-2-ilamino]-6-

- hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
5 6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Amino-2-[5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
10 6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Amino-8-ciclopentil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Amino-2-{5-[3-(1-amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-piridin-2-ilamino}-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
15 Ácido 1-[6-(6-amino-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidina-2-carboxílico,
6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(4-dietilamino-butilamino)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
20 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-dietilamino-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
25 2-{5-[Bis-(2-hidróxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-{5-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
30 2-[5-(2-Amino-etilamino)-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-dimetilamino-piridin-2-ilamino)-8H-

- pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
N-[6-(6-Bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-
din-2-ilamino)-piridin-3-il]-N-metil-acetamida,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-8H-
5 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-dietilamino-etóxi)-piridin-2-ilamino]-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
10 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-(6-metil-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilami-
no)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiri-
15 dinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-dietilamino-piridin-2-ilamino)-5-metil-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-{5-[Bis-(2-hidróxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-
ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
20 2-[5-(2-Amino-etilamino)-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-
5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-dimetilamino-piridin-2-ilamino)-5-metil-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
N-[6-(6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-
25 d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-N-metil-acetamida,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-5-
metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-
5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
30 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-dietilamino-etóxi)-piridin-2-ilamino]-
5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-

- 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(6-metil-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
5 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-dietilamino-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-2-{5-[bis-(2-hidróxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
10 6-Acetil-2-[5-(2-amino-etilamino)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-dimetilamino-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
N-[6-(6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-N-metil-acetamida,
15 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
20 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-dietilamino-etóxi)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(6-metil-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
25 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
30 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-dietilamino-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-2-{5-[bis-(2-hidróxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-8-

- ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-2-{5-[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-8-
 ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-2-[5-(2-amino-etilamino)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-
 5 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-dimetilamino-piridin-2-ilamino)-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 N-[6-(6-Acetil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-
 din-2-ilamino)-piridin-3-il]-N-metil-acetamida,
 10 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-
 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-dietilamino-etóxi)-piridin-2-ilamino]-
 15 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-2-(6-metil-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-
 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 20 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-
 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 2-(5-Azetidin-1-il-piridin-2-ilamino)-6-bromo-8-ciclopentil-8H-
 25 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 2-(5-Azepan-1-il-piridin-2-ilamino)-6-bromo-8-ciclopentil-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 N-[6-(6-Bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-
 din-2-ilamino)-piridin-3-il]-acetamida,
 30 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-fenilamino-piridin-2-ilamino)-8H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(4-flúor-benzilamino)-piridin-2-

ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

N-[6-(6-Bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-metanossulfonamida,

5 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

10 6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Amino-2-(5-azetidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

15 6-Amino-2-(5-azepan-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

N-[6-(6-Amino-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-acetamida,

6-Amino-8-ciclopentil-2-(5-fenilamino-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

20 6-Amino-8-ciclopentil-2-[5-(4-flúor-benzilamino)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

N-[6-(6-Amino-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-metanossulfonamida,

25 6-Amino-8-ciclopentil-2-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Amino-8-ciclopentil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

30 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Acetil-2-(5-azetidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-

- 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-2-(5-azepan-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
N-[6-(6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-
5 d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-acetamida,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-fenilamino-piridin-2-ilamino)-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(4-flúor-benzilamino)-piridin-2-ilamino]-
5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
10 N-[6-(6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-
d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-metanossulfonamida,
6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-5-
metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-8H-
15 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(2-metóxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
20 2-(5-Azetidin-1-il-piridin-2-ilamino)-6-benzil-8-ciclopentil-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-(5-Azepan-1-il-piridin-2-ilamino)-6-benzil-8-ciclopentil-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
N-[6-(6-Benzil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-
25 din-2-ilamino)-piridin-3-il]-acetamida,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-(5-fenilamino-piridin-2-ilamino)-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-[5-(4-flúor-benzilamino)-piridin-2-ilamino]-
8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
30 N-[6-(6-Benzil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimi-
din-2-ilamino)-piridin-3-il]-metanossulfonamida,
6-Benzil-8-ciclopentil-2-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-8H-

pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Benzil-8-ciclopentil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

5 8-Ciclopentil-6-hidroximetil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-6-hidroximetil-2-[5-(2-metóxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

2-(5-Azetidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-6-hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

10 2-(5-Azepan-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-6-hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

N-[6-(8-Ciclopentil-6-hidroximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-acetamida,

15 8-Ciclopentil-6-hidroximetil-2-(5-fenilamino-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-2-[5-(4-flúor-benzilamino)-piridin-2-ilamino]-6-hidroximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

N-[6-(8-Ciclopentil-6-hidroximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-metanossulfonamida,

20 8-Ciclopentil-6-hidroximetil-2-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-6-hidroximetil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

25 8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(2-metóxi-etóxi)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(2-metóxi-etilamino)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

2-(5-Azetidin-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

30 2-(5-Azepan-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

N-[6-(8-Ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-

- 2-ilamino)-piridin-3-il]-acetamida,
8-Ciclopentil-6-etil-2-(5-fenilamino-piridin-2-ilamino)-8H-pirido-
[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(4-flúor-benzilamino)-piridin-2-ilamino]-
5 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
N-[6-(8-Ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-
2-ilamino)-piridin-3-il]-metanossulfonamida,
8-Ciclopentil-6-etil-2-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
10 8-Ciclopentil-6-etil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]-
pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilami-
no]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-
15 piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-
ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilami-
no]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
20 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-
2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-
piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-
25 ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-
ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-
ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
30 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-
piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-2-[5-(3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-8-

- ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-
5 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
10 8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
15 no]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
20 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
25 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
30 8-Ciclopentil-6-etil-2-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
2-[5-(3-Amino-pirrolidina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8-ciclo-

- pentil-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 8-Ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 5 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-2-[5-(3-amino-pirrolidina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 10 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, e
 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-([1,6]-naftiridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 15 8-Ciclopentil-6-hidroximetil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 6-Acetil-2-(3-cloro-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 20 Ácido 4-[6-acetil-5-metil-7-oxo-2-(piridin-2-ilamino)-7H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]-ciclohexanocarboxílico,
 Ácido 4-[6-acetil-2-(5-dimetilamino-piridin-2-ilamino)-5-metil-7-oxo-7H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]-ciclohexanocarboxílico,
 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(piperazina-1-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 25 Ácido 6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-3-piperazin-1-il-piridino-2-carboxílico,
 2-(6-Acetil-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8-ciclopentil-6-etil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,
 30 Ácido 3-{2-[6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilóxi]-etóxi}-propiónico,
 Ácido [6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]-

pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-ilóxi]-acético,

8-Ciclopentil-2-(5-{2-[2-(5-metil-piridin-2-il)-etóxi]-etóxi}-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

2-[5-(3-Benzenossulfonil-propóxi)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-
5 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-6-etil-2-{5-[2-(2-metóxi-etóxi)-etóxi]-piridin-2-ilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

8-Ciclopentil-2-(5-{[3-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-propil]-metil-amino}-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

10 8-Ciclopentil-2-{5-[(3-imidazol-1-il-propil)-metil-amino]-piridin-2-ilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

6-Acetil-5-metil-2-(5-metil-piridin-2-ilamino)-8-piperidin-4-il-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona,

15 6-Acetil-2-[5-(3,4-dihidróxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-metoximetil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

Esta invenção proporciona um método de tratamento de um distúrbio ou condição selecionado a partir do grupo constituído por distúrbios proliferativos celulares, tais como câncer, proliferação de músculos lisos vasculares associada com aterosclerose, estenose e restenose vascular
20 pós-cirúrgica, e endometriose; infecções, incluindo infecções virais tais como vírus DNA do tipo herpes e vírus RNA do tipo HIV, e infecções fúngicas; doenças auto-imunitárias tais como psoríase, inflamação do tipo artrite reumatóide, lúpus, diabetes do tipo 1, nefropatia diabética, esclerose múltipla, e glomerulonefrite, rejeição de transplantes de órgãos, incluindo doença do
25 hospedeiro versus enxerto, em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo a administração ao referido mamífero de uma quantidade de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja eficaz no tratamento de tal distúrbio ou condição.

Esta invenção proporciona também compostos de fórmula 1 que
30 são úteis para o tratamento de proliferação anormal de células tal como um câncer. A invenção proporciona um método de tratamento dos distúrbios na proliferação anormal de células tais como um câncer selecionado a partir do

grupo constituído por cânceres da mama, ovário, cérvix, próstata, testículo, esôfago, estômago, pele, pulmão, ossos, cólon, pâncreas, tiróide, passagens biliares, cavidade bucal e faringe (oral), lábio, língua, boca, faringe, intestino delgado, colorretal, intestino grosso, reto, cérebro e sistema nervoso central, glioblastoma, neuroblastoma, ceratoacantoma, carcinoma epidermóide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, adenocarcinoma, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma da bexiga, carcinoma do fígado, carcinoma do rim, distúrbios mielóides, distúrbios linfóides, doença de Hodgkin, células pilosas, e leucemia, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, a um indivíduo com necessidade de tal tratamento.

Uma outra modalidade desta invenção é um método de tratamento de indivíduos que sofram de doenças causadas por proliferação de células de músculos lisos vasculares. Compostos dentro do âmbito da presente invenção inibem eficazmente a proliferação e migração de células de músculos lisos vasculares. O método compreende a administração a um indivíduo com necessidade de tratamento de uma quantidade de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, suficiente para inibir a proliferação de músculos lisos vasculares, e/ou migração.

Esta invenção proporciona também um método de tratamento de um indivíduo que sofra de gota compreendendo a administração ao referido indivíduo com necessidade de tratamento de uma quantidade de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, suficiente para tratar a condição.

Esta invenção proporciona também um método de tratamento de um indivíduo que sofra de doença renal, tal como doença renal policística, compreendendo a administração ao referido indivíduo com necessidade de tratamento de uma quantidade de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, suficiente para tratar a condição.

Devido à sua atividade inibidora contra cdks e outras quinases,

os compostos da presente invenção são também ferramentas de investigação úteis para estudar o mecanismo de ação dessas quinases, quer *in vitro* quer *in vivo*.

O métodos de tratamento anteriormente identificados são preferencialmente levados a cabo por meio de administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I (exposto a seguir) a um indivíduo com necessidade de tratamento. Compostos da presente invenção são 2-aminopiridinas substituídas que são inibidores potentes de quinases dependentes de ciclina 4 (cdk4). Os compostos são facilmente sintetizados e podem ser administrados por uma multiplicidade de vias, incluindo oralmente e parentericamente, e têm pouca ou nenhuma toxicidade. Os compostos da invenção são membros da classe de compostos de Fórmula I.

Esta invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um suporte, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável para esse fim.

Muitos dos compostos da presente invenção são inibidores seletivos de quinase dependente de ciclina cdk4, que o mesmo é dizer que eles inibem cdk4 mais potentemente do que eles inibem tirosina quinases e outras serina-treonina quinases incluindo outras quinases dependentes de ciclina tais como cdk2. Apesar da sua seletividade para inibição de cdk4, os compostos da invenção podem inibir outras quinases, embora a concentrações mais elevadas do que aquelas às quais eles inibem cdk4. Contudo, os compostos da presente invenção também podem inibir Cdk6 em concentrações semelhantes às necessárias para a inibição de dk4 visto que Cdk6 é estruturalmente semelhante a e desempenha funções semelhantes a cdk4.

Modalidades preferidas da presente invenção são compostos da fórmula I inibem cdk4 pelo menos cerca de 100 vezes mais potentemente do que eles inibem cdk2.

Uma modalidade preferida da presente invenção proporciona um método de inibição de cdk4 a uma dose mais baixa do que é necessária

para inibir cdk2 compreendendo a administração de um composto preferido de fórmula I em uma quantidade que iniba seletivamente cdk4 relativamente a cdk2.

Os compostos de fórmula I desta invenção têm propriedades farmacêuticas e medicinais úteis. Muitos dos compostos de fórmula I desta invenção apresentam atividade seletiva significativa inibidora de cdk4 e portanto são valiosos no tratamento de uma larga variedade de condições clínicas nas quais a quinase cdk4 é anormalmente elevada, ou ativada ou presente em quantidades e atividades normais, mas onde a inibição das cdk é desejável para tratar uma perturbação proliferativa celular. Tais perturbações incluem, mas não estão limitadas às enumeradas nos parágrafos a seguir.

Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de câncer (por exemplo, leucemia e câncer do pulmão, mama, próstata, e pele tal como melanoma) e outras doenças proliferativas incluindo mas não se limitando a psoríase, HSV, HIV, restenose, e aterosclerose. Para utilizar um composto da presente invenção para tratar o câncer, a um paciente com necessidade de tal tratamento, tal como um tendo câncer ou outra doença proliferativa, é administrada uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmaceuticamente aceitável compreendendo pelo menos um composto da presente invenção.

Compostos da presente invenção são inibidores seletivos de cdk4, que o mesmo é dizer que eles inibem cdk4 mais potentemente do que eles inibem tirosina quinases e outras serina-treonina quinases incluindo outras quinases dependentes de ciclina tais como cdk2. Apesar da sua seletividade para inibição de cdk4, os compostos da invenção podem inibir outras quinases, embora a concentrações mais elevadas do que aquelas às quais eles inibem cdk4. Contudo, os compostos da presente invenção também podem inibir cdk6 em concentrações semelhantes às necessárias para a inibição de cdk4 visto que cdk6 é estruturalmente semelhante a e desempenha funções semelhantes a cdk4.

Descrição Detalhada da Invenção

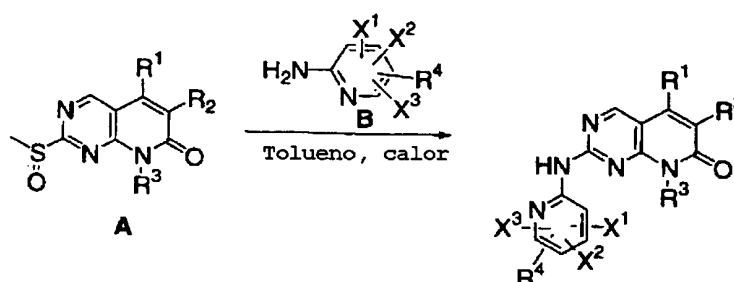
Uma ilustração da preparação de compostos da presente inven-

ção é mostrada nos Esquemas 1 a 13.

Síntese

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com o Esquema geral 1. A reunião de componentes A e B requer geralmente a sua combinação em um solvente adequado tal como DMSO, tolueno ou piridina, e aquecimento desta mistura até 80-140°C. Pode ser necessária uma etapa de desproteção subsequente dependendo da natureza do substituinte R⁴.

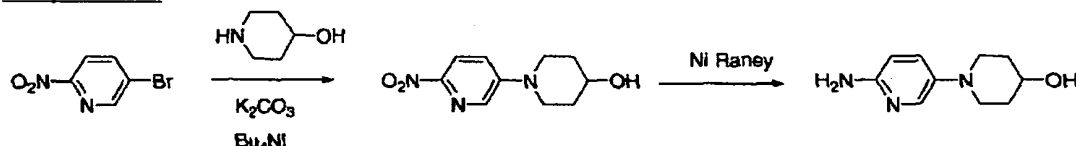
Esquema 1



- 10 A síntese dos sulfóxidos representados pela estrutura A foi descrita previamente em pedidos de patente PCT WO 98/33798 e WO 01/70741. Tais intermediários são reunidos através de protocolos estabelecidos e publicados (Barvian et al., *J. Med. Chem.* 2000,43, 4606-4616) partindo da pirimidina comercialmente disponível, éster de etila do ácido 4-cloro-
- 15 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico. Os derivados piridina B onde X¹ = X² = X³ = hidrogênio podem ser preparados a partir de 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponível através de deslocamento promovido por base ou por paládio do bromo por nucleófilo tal como um álcool ou uma amina primária ou secundária, seguido de redução do grupo nitro. Um exemplo representativo deste método está ilustrado no Esquema 2. Exemplos de bases
- 20 que podem ser utilizadas para esta reação incluem K₂CO₃, ou Na₂CO₃. Estas bases podem ser utilizadas na presença de um catalisador de transferência de fase tal como Bu₄NI. As reações promovidas por paládio são tipicamente realizadas com catalisadores tais como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, ou
- 25 Pd(PPh₃)₄ e semelhantes em solventes orgânicos não-polares tais como benzeno, tolueno, tetrahidrofurano ou acetonitrila a temperaturas desde 25-

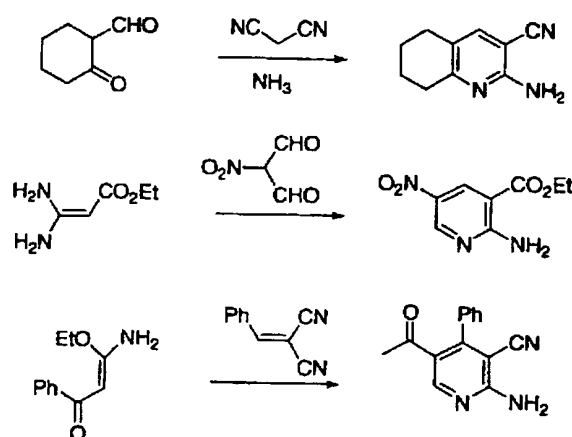
110°C. Estes catalisadores são empregues tipicamente com um ligando adequado tal como ligando adequado, tal como BINAP, Xantphos ou um ligando de Pd relacionado à base de trifenilfosfina. A redução do grupo nitro é tipicamente realizada utilizando níquel Raney embora possam também ser utilizados outros agentes de redução incluindo paládio em carvão vegetal ou Fe/HCl.

Esquema 2



Quando pelo menos um dentre X^1 , X^2 , ou X^3 não representa hidrogênio, os derivados de piridina B são preparados por métodos conhecidos dos versados na técnica. Exemplos de procedimentos representativos podem ser encontrados em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, 1984, Pergamon, NY; Volume 2, Capítulo 2.08, *Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis*, Gurnos Jones. Também, referência para *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees., E. Scriven, 1996, Pergamon, NY ; Volume 25, Capítulo 5.05, *Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis*, Gurnos Jones. Exemplos representativos estão ilustrados no Esquema 3.

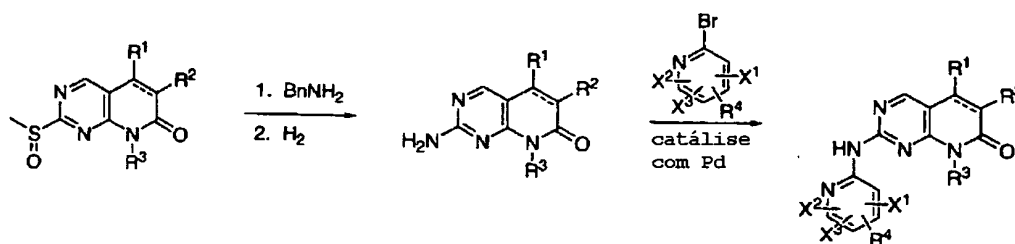
Esquema 3



Uma via alternativa para acessar a compostos da presente invenção envolve a conversão do fragmento de núcleo piridopirimidina em uma piridopirimidina C-2 amina tal como mostrado no Esquema 4 e o em-

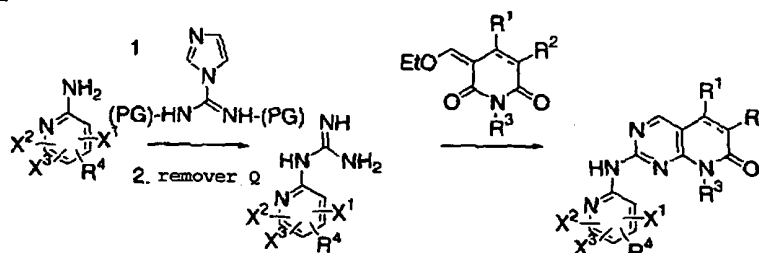
prego desta amina como nucleófilo para deslocar um grupo separável tal como brometo ou iodeto de um fragmento piridina. Esta reação processa-se com catálise por paládio a fim de proporcionar os compostos alvo com rendimentos equivalentes à via mostrada no Esquema 1. Exemplos de catalisadores de paládio que podem ser empregues nesta reação incluem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Estes catalisadores são empregues tipicamente com um ligando adequado, tal como BINAP, Xantphos ou um ligando de Pd relacionado à base de trifenilfosfina. Solventes típicos incluem dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetonitrila e tolueno. As reações são tipicamente realizadas a temperaturas entre 25°C e 160°C. Em alguns casos, a reação é acelerada pela presença de substituintes orto relativamente ao grupo separável no anel piridina que atraem elétrons (Jonckers, T. H. M. *et al. Tetrahedron* 2001,57, 7027- 7034).

Esquema 4



Em outra via alternativa para compostos da presente invenção, o fragmento piridina é convertido em uma guanidina e condensado com um parceiro apropriado a fim de produzir o anel pirimidina através de uma reação de condensação (Esquema 5). Esta reação de condensação requer tipicamente aquecimento dos componentes da reação a concentrações de 0,5 M até 2 M em um solvente orgânico não-polar adequado tal como clorobenzeno, nitrobenzeno, ou Dowtherm até uma temperatura na faixa de 100-200°C.

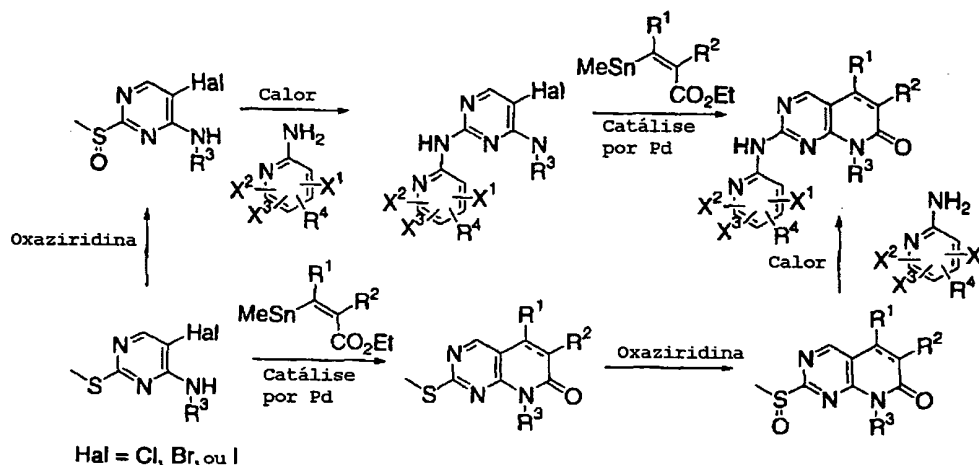
Esquema 5



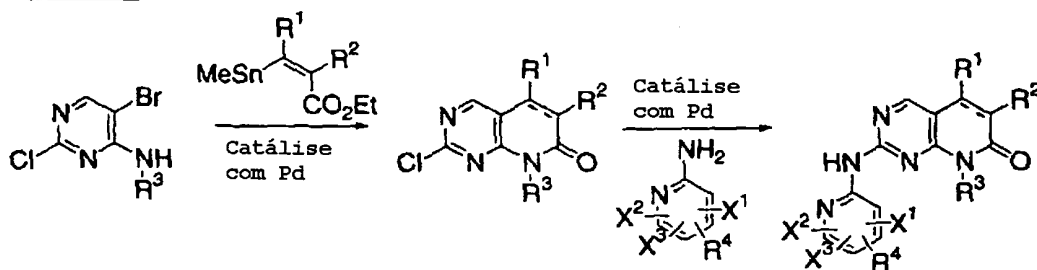
(PG) representa um grupo protector tal como Cbz,, ou Boc.

- Para além disso, a síntese de compostos da presente invenção pode processar-se através de intermediários pirimidina substituída tais como os mostrados nos Esquemas 6-13. Deste modo, no Esquema 6, um sulfeto de 4-amino,5-halo-pirimidina é convertido diretamente em uma piridopirimidinana utilizando química apresentada por Piers (por exemplo Piers, E. McEachern, E. J. e Romero, M. A. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6034-6040). Alternativamente, a cadeia lateral piridil-amina é instalada através de deslocamento de um sulfóxido na posição C2 utilizando procedimentos padrão (ver atrás), e em seguida a piridopirimidinana é construída através de um acoplamento de Stille e uma reação de fecho de anel. É empregue química semelhante no Esquema 7 partindo com uma 2-cloropirimidina. As reações de Stille nos Esquemas 6 e 7 são tipicamente realizadas sob catálise por paládio utilizando reagentes tais como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Solventes típicos incluem dimetoxietano, tetrahydrofurano, acetonitrila e tolueno que podem ser aquecidos durante a reação até temperaturas na faixa de 100-200°C. O fecho de anel ocorre espontaneamente ou com aquecimento suave em um solvente orgânico adequado até uma temperatura menor que 100°C. A instalação da cadeia lateral C2 no Esquema 7 processa-se tipicamente com catálise por POPd, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou Pd_2dba_3 e com um ligando adequado, tal como BINAP, Xantphos ou um ligando de Pd relacionado à base de trifenilfosfina.

Esquema 6



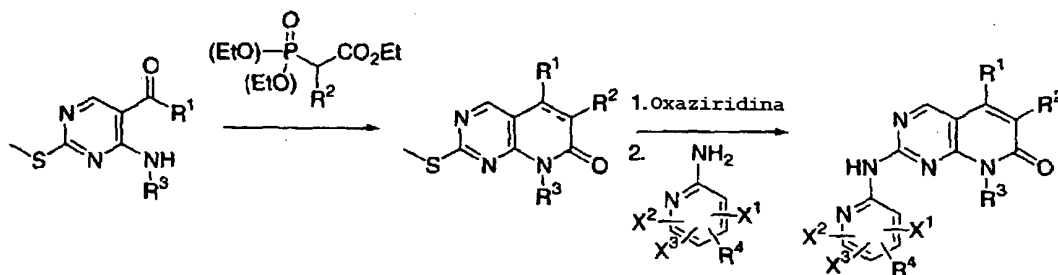
Esquema 7



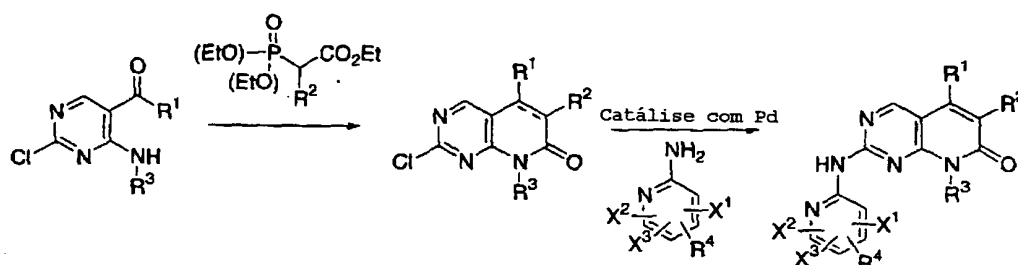
Outro meio de construir o anel piridona é partir com um aldeído ou cetona na posição C5 de uma simples 4-aminopirimidina substituída e realizar a química de Wittig, Horner-Wadsworth Emmons, Knoevenagel ou relacionada tal como química de ânion enolato para instalar a dupla ligação C4-C5 do sistema piridopirimidinana. Estas reações processam-se sob condições que são bem conhecidas de um versado na técnica, com o emprego de uma base adequada tal como NaH, NaOEt, LDA, BuLi, HMDS e semelhantes. O fecho de anel tipicamente ocorre espontaneamente sob as condições de reação quando a geometria da dupla ligação é tal que a pirimidina e o éster estão colocados em uma relação *cis* através da dupla ligação ultimamente formada. Por outro lado pode ser necessário aquecimento suave em um solvente orgânico adequado até uma temperatura menor que 100°C para promover o fecho de anel. Quando a geometria da dupla ligação é tal que a pirimidina e o éster estão colocados em uma relação *trans* através da dupla ligação, o fecho de anel pode ser conduzido pela isomerização da dupla ligação, por exemplo por aquecimento em DBU até uma temperatura en-

tre 100 e 200°C, ou por tratamento com uma fonte de radicais tal como iodo e luz UV sob condições que são bem conhecidas de um versado na técnica. A ordem de formação do anel e instalação da cadeia lateral pode ser invertida tal como tal como mostrado nos Esquemas 11-13.

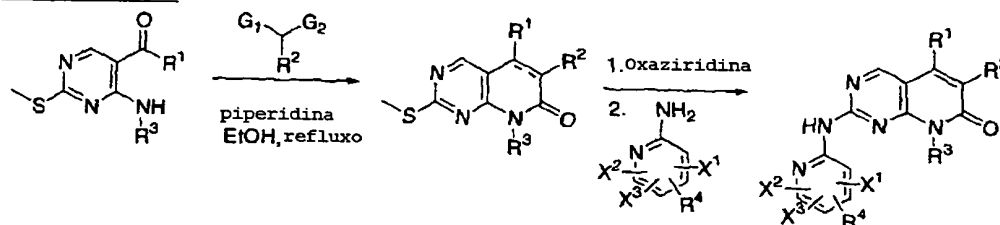
5 Esquema 8



Esquema 9



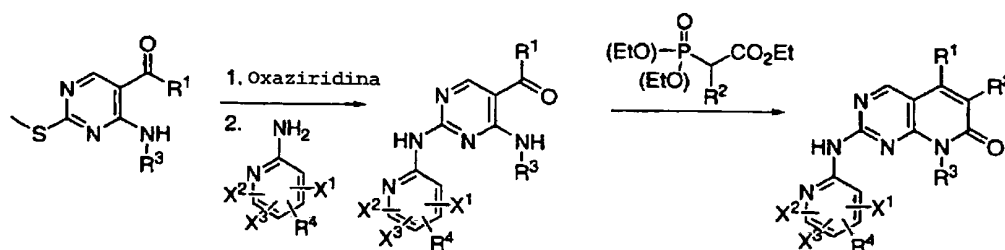
Esquema 10



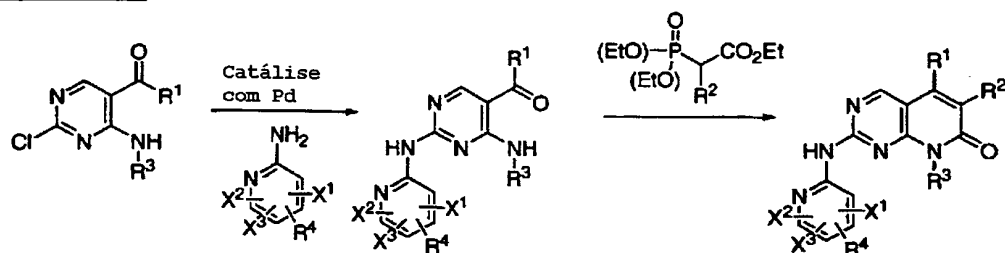
G₁ e G₂ são grupos funcionais atratores de elétrons

10 tais como CN, CO₂Et, CO₂Me,

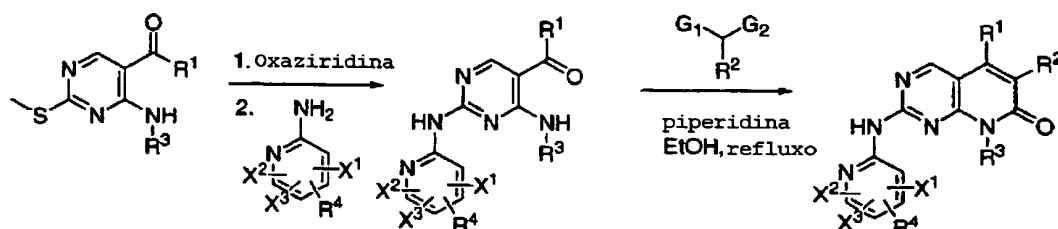
Esquema 11



Esquema 12



Esquema 13



- 5 G_1 e G_2 são grupos funcionais atratores de elétrons tais como CN, CO_2Et , CO_2Me ,

Os compostos da presente invenção podem ser formulados e administrados em uma larga variedade de formas de dosagem orais e parentéricas, incluindo administração transdérmica e retal. Deve ser tido em
10 consideração pelos versados na técnica que as formas de dosagem que se seguem podem compreender como componente ativo, quer um composto de Fórmula I quer um correspondente sal ou solvato farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I.

Esta invenção também compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I juntamente com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável para esse fim. Para a preparação de composições farmacêuticas com os compostos da presente invenção, os veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser quer um sólido quer um líquido. Preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias, supositórios, e grânulos distribuíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também atuar como diluentes, agentes aromatizantes, ligantes, conservantes, agentes de desintegração de comprimidos, ou um material de encapsulação.

25 Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido tais como talco

ou amido que está em uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Nos comprimidos, o componente ativo é misturado com o suporte tendo as propriedades de ligação necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados.

5 As formulações desta invenção preferencialmente contêm desde cerca de 5% até cerca de 70% ou mais do composto ativo. Veículos adequados incluem carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de
10 cacau, e semelhantes. Uma forma preferida para administração oral são cápsulas, que incluem a formulação do composto ativo com material de encapsulação como suporte proporcionando uma cápsula na qual o componente ativo com ou sem outros veículos, está rodeado por um veículo, que está, deste modo, em associação com ele. De modo semelhante, são incluídas
15 hóstias e pastilhas.

 Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, hóstias, e pastilhas podem ser utilizados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral.

 Para a preparação de supositórios, uma cera de baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicerídeos de ácidos graxos ou manteiga de
20 cacau, é primeiramente fundida e o componente ativo é homogeneamente disperso nela, tal como por agitação. A mistura homogênea fundida é em seguida vertida dentro de moldes de dimensão conveniente, deixada arrefecer, e assim solidificar.

25 As preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões, e emulsões tais como soluções em água ou água/propilenoglicol. Para injeção parentérica, as preparações líquidas podem ser formuladas em solução aquosa de polietilenoglicol, solução salina isotônica, glucose aquosa a 5%, e semelhantes. Soluções aquosas adequadas para utilização oral podem ser
30 preparadas por meio de dissolução do componente ativo em água e adição de adequados corantes, aromatizantes, agentes estabilizantes e espessantes, conforme desejado. Suspensões aquosas adequadas para utilização

oral podem ser feitas através de dispersão do componente ativo finamente dividido em água e mistura com um material viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, ou outros agentes de suspensão bem conhecidos.

- 5 Também incluídas estão preparações na forma sólida que são destinadas a ser convertidas, pouco tempo antes da utilização, em preparações na forma líquida para administração oral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões, e emulsões. Estas preparações podem conter, para além do componente ativo, corantes, aromatizantes, estabilizadores, tam-
10 pões, edulcorantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes de solubilização, e semelhantes. Ceras, polímeros, micropartículas, e semelhantes podem ser utilizados para preparar formas de dosagem de libertação prolongada. Também, podem ser empregues bombas osmóticas para administrar o composto ativo uniformemente ao longo de um período prolon-
15 gado.

- As preparações farmacêuticas da invenção estão preferencialmente em forma de dosagem unitária. Nessa forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada,
20 contendo a embalagem quantidades discretas de preparação, tais como comprimidos embalados, cápsulas, e pós em frasquinhos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser a própria cápsula, comprimido, hóstia, ou pastilha, ou ela pode ser um número apropriado de qualquer destes em forma embalada.

- 25 A dose terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I variará desde aproximadamente 0,01 mg/kg até aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dia. Doses típicas para adultos serão de aproximadamente 0,1 mg até aproximadamente 3000 mg por dia. A quantidade de componente ativo em uma preparação de dose unitária pode ser variada ou
30 ajustada desde aproximadamente 0,1 mg até aproximadamente 500 mg, preferencialmente cerca de 0,6 mg a 100 mg de acordo com a aplicação particular e a potência do componente ativo. A composição pode, se deseja-

do, também conter outros agentes terapêuticos compatíveis. A um indivíduo com necessidade de tratamento com um composto de Fórmula I é administrada uma dosagem de cerca de 0,6 até cerca de 500 mg por dia, em doses quer únicas quer múltiplas ao longo de um período de 24 horas. Tal tratamento pode ser repetido em intervalos sucessivos na medida em que seja necessário.

Esta invenção proporciona uma composição farmacêutica para o tratamento de uma perturbação ou estado selecionado a partir do grupo constituído por perturbações proliferativas celulares, tais como câncer, proliferação de músculos lisos vasculares associada com aterosclerose, estenose e restenose vascular pós-cirúrgica, e endometriose; infecções, incluindo infecções virais tais como vírus DNA do tipo herpes e vírus RNA do tipo HIV, e infecções fúngicas; doenças autoimunitárias tais como psoríase, inflamação do tipo artrite reumatóide, lúpus, diabetes do tipo 1, nefropatia diabética, esclerose múltipla, e glomerulonefrite, rejeição de transplantes de órgãos, incluindo doença do hospedeiro versus enxerto.

Os exemplos a seguir apresentados são destinados a ilustrar modalidades particulares da invenção, e não pretendem limitar, de qualquer modo, o âmbito da memória descritiva ou das reivindicações.

Os versados na técnica reconhecerão que os materiais de partida podem ser variados e empregues etapas adicionais a fim de produzir compostos englobados pela presente invenção, tal como demonstrado pelos exemplos que se seguem. Os exemplos que se seguem são apenas para finalidades ilustrativas e não pretendem, nem devem ser interpretados como limitando, de alguma maneira, a invenção. Os versados na técnica terão em consideração que podem ser feitas variações e modificações sem infringir o espírito ou âmbito da invenção.

Exemplo 1

8-Ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (200 mg, 0,7 mmol) preparada como no Exemplo 107 de WO 98/33798 (aqui incorporado por referência) e 2-aminopiridina (130 mg, 1,4 mmol) foram

combinadas em um balão de fundo redondo de 10 mL. O balão foi purgado com nitrogênio (10 min), em seguida aquecido em um banho de óleo a 160°C (30 min). Depois de arrefecimento, o resíduo laranja foi triturado com água de modo a proporcionar um sólido cor-de-laranja, que foi adicionalmente purificado através de purificação por HPLC de fase reversa. [Vydac C18 TP254 (30 mm×100 mm); A: ACN (acetonitrila) + 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético); B; H₂O + 0,1% de TFA; 10%-76% de B ao longo de 40 min]. 15 mg de 8-ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona foi isolada, sob a forma de um sólido amarelo. Pf: >250°C, Anál. por HPLC [Vydac C18 TP254 (4,6×150 mm); A: ACN + 0,1% de TFA; B; H₂O + 0,1% de TFA; 10%-76% de B ao longo de 20 min]: >98% Rt=13,9 min.

Exemplo 2

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Sob uma atmosfera de argon seco foram combinados 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,78 g, 2,19 mmoles, preparada como no Exemplo 107 de WO 98/33798 (aqui incorporado por referência)) e éster de *tert*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (0,67 g, 2,4 mmoles) sem solvente. O balão foi evacuado e aquecido até 120°C durante uma hora. A mistura foi purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel, eluindo com clorofórmio, de modo a originar uma espuma amarela, 0,288 g. A recristalização a partir de acetonitrila deu origem a éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,266 g, 21%). EM (APCI); M⁺+1: Calculado, 570,17, Encontrado, 570,0.

Exemplo 3

Cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-yl-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,26 g, 0,46 mmol) preparado como no Exemplo 2 foi dissolvido

em clorofórmio/metanol 1:1 (15 ml), a que foi adicionado éter dietílico (25 ml). A solução foi purgada com gás cloreto de hidrogênio anidro e tapada durante 18 horas. O sólido branco resultante foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco *in vacuo* a 60°C de modo a originar cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo-pálido (0,254 g). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 470,12, Encontrado, 470,0. Análises para $C_{21}H_{24}BrN_2O \cdot 1.25 H_2O \cdot 2.2HCl$: Calculado: C, 44,01 ; H, 5,05 ; N, 17,11, Cl (iônico), 13,61; H_2O , 3,93. Encontrado: C, 43,74; H, 5,07; N, 16,78; Cl (iônico), 13,73; H_2O , 3,81

10 Exemplo 4

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico foi preparado por meio de adição de 8-ciclopentil-6-etil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,80 g, 2,62 mmoles) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperiazina-1-carboxílico (1,82 g, 6,55 mmoles) a tolueno (10 ml) seguido de aquecimento até 105°C ao longo de 10 horas. A suspensão resultante foi filtrada, o sólido lavado com tolueno e seco *in vacuo* produzindo éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido (0,204 g). EM (APCI); $M^+ + 1$; Calculado 520,3, Encontrado 520,1.

Exemplo 5

25 Cloridrato de 8-ciclopentil-6-etil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,204 g, 0,39 mmol) preparado como no Exemplo 4 foi dissolvido em clorofórmio/metanol 1:1 (16 ml) e purgado com gás cloreto de hidrogênio anidro. Depois de agitação durante 3,5 horas, a adição de éter dietílico (8 ml) deu origem a um precipitado sólido. O sólido foi filtrado, lavado com éter dietílico

e seco *in vacuo* produzindo 0,180g de cloridrato de 8-ciclopentil-6-etil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo. EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 420,52, Encontrado, 420,2. Análises para $C_{34}H_{29}N_7O \cdot 1,2 H_2O \cdot 2,1 HCl$: Calculado: C, 53,36 ; H, 6,52; N, 18,93, Cl (iônico), 14,38; H_2O , 4,17. Encontrado: C, 53,25; H, 6,43; N, 18,80; Cl (iônico), 14,36; H_2O , 3,87.

Exemplo 6

Éster de etila do ácido 2-[5-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

10 Éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (0,936 g, 2,68 mmoles) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (3,0 g, 10,8 mmoles) foram adicionados a tolueno (5 ml) e aquecidos 1 hora até 100°C. Foi adicionado éter dietílico (10 ml) provocando a precipitação de um
15 sólido. Este sólido foi recolhido por meio de filtração, lavado com éter dietílico, e seco *in vacuo* produzindo éster de etila do ácido 2-[5-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (0,42 g, 28%). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado 564,29, Encontrado 564,3.

20 Exemplo 7

Cloridrato de éster de etila do ácido 8-ciclopentil-7-oxo-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Éster de etila do ácido 2-[5-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-
25 carboxílico (0,40 g, 0,709 mmol, preparado como no Exemplo 6) foi dissolvido em uma mistura de clorofórmio (15 ml) e etanol (15 ml) e a solução foi purgada com gás cloreto de hidrogênio anidro. Depois de duas horas, a adição de acetato de etila precipitou um sólido que foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco *in vacuo* de modo a produzir 0,4 g de cloridrato de éster de
30 etila do ácido 8-ciclopentil-7-oxo-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo. EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 464,53, Encontrado, 464,4. Análises para

$C_{24}H_{29}N_7O_3 \cdot 0,75 H_2O \cdot 2,0 HCl$: Calculado: C, 52,41; H, 5,96; N, 17,83, Cl (iônico), 12,89; H_2O , 2,46. Encontrado: C, 52,25; H, 5,86; N, 17,85; Cl (iônico), 12,10; H_2O , 1,52.

Exemplo 8

5 Éster de *terc*-butila do ácido (8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico

A t-butanol anidro (30 ml) foi adicionado ácido 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (2,48 g, 8,02 mmoles), trietilamina (0,974 g, 9,63 mmoles) e ao longo de 5 minutos, difenilfosforilazida (2,65 g, 9,63 mmoles) com agitação. Esta mistura foi aquecida a 75°C durante 18 horas. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com acetato de etila. As lavagens foram concentradas até um óleo enriquecido no produto desejado. O óleo foi triturado com hexano/éter dietílico e as lavagens foram filtradas através de sílica-gel e celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo* produzindo éster de *terc*-butila do ácido (8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico, sob a forma de um sólido cristalino (1,37 g, 45%). EM (APCI): $M^+ + 1$: Calculado, 377,16, Encontrado 377,2.

Exemplo 9

20 Éster de *terc*-butila do ácido (8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)carbâmico

Éster de *terc*-butila do ácido (8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico (1,3 g, 3,45 mmoles, preparado de acordo com o Exemplo 8) foi adicionado a diclorometano/metanol 50:50 (12 ml) seguido de 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (1,08 g, 4,14 mmoles). A mistura foi agitada a 25°C durante 3,5 horas, evaporada até um óleo e eluída através de sílica-gel com clorofórmio. As frações contendo o produto foram evaporadas de modo a produzir éster de *terc*-butila do ácido (8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico, sob a forma de um sólido (1,2 g, 89%). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 393,15, Encontrado 393,1.

Exemplo 10

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-*terc*-butoxicarbonilamino-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

- 5 Éster de *terc*-butila do ácido (8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-carbâmico (1,2 g, 3,06 ml, preparado de acordo com o Exemplo 9) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (2,36 g, 8,48 mmoles) foram combinados em tolueno (4 ml) e aquecidos até 105°C durante 12 horas. A pasta resul-
- 10 tante foi diluída com tolueno, filtrada, lavada com tolueno e partilhada entre éter dietílico e ácido cítrico 1 N. A mistura foi filtrada, e o sólido foi lavado com água e éter dietílico. O sólido foi, em seguida, dissolvido em clorofórmio, seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado, e o filtrado diluído com éter dietílico, dando origem a um precipitado sólido. Este sólido foi recolhido
- 15 por meio de filtração e seco *in vacuo* de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-*terc*-butoxicarbonilamino-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido (0,311 g, 17%). EM (APCI) M^+ : 1; Calculado, 607,3, Encontrado, 607,2.

20 Exemplo 11

Cloridrato de 6-amino-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

- Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-*terc*-butoxicarbonilamino-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-
- 25 piperazina-1-carboxílico (0,31 g, 0,511 mmol) preparado como no Exemplo 10, foi adicionado a clorofórmio/metanol 1:1 (20 ml) e a mistura foi purgada com gás cloreto de hidrogênio anidro, em seguida agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração, lavado com éter dietílico, e seco *in vacuo* a fim de proporcionar cloridrato de 6-amino-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido-
- 30 [2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,202 g, 100%). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 407,48, Encontrado, 407,4. Análises para

$C_{21}H_{26}N_8O \cdot 1,25 H_2O \cdot 2 HCl$: Calculado: C, 50,46; H, 6,02; N, 22,14, Cl (iônico), 15,98; H_2O , 4,58. Encontrado: C, 50,25; H, 6,13; N, 22,32; Cl (iônico), 14,13; H_2O , 4,49.

Exemplo 12

5 Cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-[5-((S)-1-metil-1-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A tolueno seco (4 ml) foram adicionadas 5-(1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamina (1,19 g, 6,7 mmol, preparada tal como descrito em WO 01/70730) e 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,81 mmoles) e a mistura foi aquecida a 105°C durante uma hora. A mistura foi arrefecida, filtrada, lavada com tolueno e éter dietílico e seca até um sólido *in vacuo* (0,256 g). O sólido foi dissolvido em clorofórmio (20 ml) e tratado com gás cloreto de hidrogênio anidro dando origem a um precipitado gomoso. Foi adicionado metanol (2 ml) fazendo com que o precipitado se dissolvesse, e a solução foi adicionada a éter dietílico rapidamente agitado dando origem a um precipitado branco. O sólido foi recolhido por meio de filtração, lavado com éter dietílico e seco *in vacuo* a fim de proporcionar cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-[5-((R)-1-metil-1-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,30g, 23%), sob a forma de um sólido branco. EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 469,13, Encontrado, 469,1. Análises para $C_{22}H_{25}BrN_6O \cdot 0,75 H_2O \cdot 1,75 HCl$: Calculado: C, 48,33; H, 5,20; N, 15,37, Cl (iônico), 11,34; H_2O , 2,47. Encontrado: C, 48,23; H, 5,29; N, 15,21; Cl (iônico), 11,55; H_2O , 3,81.

Exemplo 13

25 6-Bromo-8-ciclohexil-2-(piridin-2-il-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclohexil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,04 g, 2,81 mmoles) foi preparada através do método descrito em WO 98/33798 e misturada com 2-aminopiridina (2,5 g, 26,6 mmoles). A mistura foi aquecida na ausência de solvente adicionado até 92°C durante 4 horas dando origem a um precipitado sólido. A mistura foi filtrada quando a sua temperatura estava entre 24-60°C, e o sólido resultante foi lavado com tolueno, em seguida clorofórmio, e seco *in vacuo* a fim de proporcionar 6-

bromo-8-ciclohexil-2-(piridin-2-il-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,126 g, 17%). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 401,27, Encontrado, 401,1. Análises para $C_{18}H_{18}BrN_5O$: Calculado: C, 54,01; H, 4,53; N, 17,50; Br, 19,96. Encontrado: C, 53,87; H, 4,52; N, 15,21; Br, 20,09.

Exemplo 14

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; composta com 6-metil-nicotinamida

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,09 g, 3,06 mmoles) e 6-amino-nicotinamida (2,51 g, 18 mmoles) foram combinadas em tolueno (8 ml) e aquecidas até 100°C durante 18 horas. A mistura foi, em seguida, diluída com dimetilsulfóxido (8 ml) e aquecida até 120°C durante duas horas. A mistura em seguida foi vertida dentro água (120 ml) com agitação rápida. Foi adicionado éter dietílico e o sólido resultante foi recolhido por meio de filtração. Este sólido foi lavado com acetato de etila/tetrahidrofurano 1:1 quente e seco *in vacuo* a fim de proporcionar 6-bromo-8-ciclopentil-2-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,233 g, 18%). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 429,06, Encontrado, 429,1. Análises para $C_{18}H_{17}BrN_6O_2$:

Exemplo 15

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperizin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,2 g, 0,54 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 5 em WO 01/70741) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (0,6 g, 2,16 mmoles) foram combinados em tolueno (3 mL) e aquecidos até 110°C de um dia para o outro. A reação foi temperada através da adição de anidrido succínico (0,2 g) e deixada arrefecer dando origem a um sólido. Este sólido foi suspenso em CH_2Cl_2 e filtrado de modo a originar um sólido branco. O filtrado foi lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado, em seguida cloreto de sódio aquoso saturado e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi purificado por meio de cro-

matografia sobre sílica-gel eluindo com 75% de acetato de etila:25% de hexanos a fim de proporcionar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,04 g, 13%). EM (APCI) $M^{+}+1$: Calculado, 584,19, Encontrado, 584,1.

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,04 g, 0,07 mmol) foi suspenso em CH_2Cl_2 (10 mL) e foi adicionado MeOH a fim de produzir uma solução (até ~6 mL). Foi adicionado HCl 2 M em éter (10 mL) com agitação. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante um total de 3 dias, em seguida os solventes foram removidos por meio de evaporação a pressão reduzida. O sólido restante foi suspenso em éter e filtrado de modo a originar 6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperizin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo, que foi seco *in vacuo* a 50°C. EM (APCI); $M^{+}+1$: Calculado, 486,15, Encontrado, 486,1. Análises para $C_{23}H_{26}N_7OBr \cdot 2,64 H_2O \cdot 2,0 HCl$: Calculado: C, 43,68; H, 5,55; N, 16,21, Cl (iônico), 11,72. Encontrado: C, 44,08; H, 5,32; N, 15,23, Cl (iônico), 11,65.

Exemplo 16

20 8-Ciclopentil-6-flúor-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-flúor-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (10,5 g, 37,9 mmoles) e 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (11,8 g, 45,4 mmoles) foram combinadas em diclorometano (120 ml) e agitadas à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi evaporada até um óleo, cristalizada a partir de acetato de etila/éter dietílico, filtrada e seca *in vacuo* a fim de proporcionar 8-ciclopentil-6-flúor-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido branco (8,88 g, 79,6%). ^1H RMN δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,94 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,06-5,99 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H).

Exemplo 17

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-flúor-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-6-flúor-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (2,0 g, 6,77 mmoles, preparada de acordo com o Exemplo 16) e éster de *tert*-butila do ácido 5 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (6,0 g, 21 mmoles) foram adicionados a tolueno (8 ml) e aquecidos até 98°C durante 18 horas. A mistura foi filtrada, lavada com tolueno e o sólido suspenso em éter dietílico. A mistura foi filtrada e o sólido foi dissolvido em clorofórmio, lavado com ácido cítrico 1 N, salmoura e seco sobre sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi triturado com éter dietílico e seco *in vacuo* a fim de proporcionar éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-flúor-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido (0,88 g, 25%). EM (APCI) $M^{+}+1$: Calculado, 510,3, Encontrado 510,2.

Exemplo 18

Cloridrato de 8-ciclopentil-6-flúor-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-flúor-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,195 g, 0,38 mmol) preparado como no Exemplo 17, foi dissolvido em clorofórmio/metanol 1:1 (8 ml), purgado com gás cloreto de hidrogênio anidro e agitado durante 2,5 horas à temperatura ambiente. À mistura foi adicionado éter dietílico (15 ml) dando origem a um precipitado que foi filtrado, lavado com éter e seco *in vacuo* a fim de proporcionar Cloridrato de 8-ciclopentil-6-flúor-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,177 g, 88%). EM (APCI); $M^{+}+1$: Calculado, 410,46, Encontrado, 410,3. Análises para $C_{21}H_{24}N_7O \cdot 1,0 H_2O \cdot 2,0 HCl$: Calculado: C, 50,73; H, 5,75; N, 19,46, Cl (iônico), 13,77; H_2O , 1,41. Encontrado: C, 50,41; H, 5,64; N, 19,59; Cl (iônico), 14,16; H_2O , 3,60.

Exemplo 19

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-6-metil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 3,43 mmoles) foi adicionado a éster de *tert*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (1,91 g, 6,86 mmoles) em tolueno (5 ml). A mistura foi aquecida até 100°C ao longo de 18 horas em seguida tratada com éter dietílico a fim de produzir um precipitado. Este precipitado foi recolhido por meio de filtração em seguida seco *in vacuo* a fim de proporcionar Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (0,411 g). EM (APCI) $M^+ + 1$: Calculado, 506,28, Encontrado 506,2.

Exemplo 20

Cloridrato de 8-ciclopentil-6-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,411 g, 0,813 mmol), preparado como no Exemplo 19, foi dissolvido em uma mistura 1:1 de metanol/clorofórmio, purgado com gás cloreto de hidrogênio anidro, agitado durante duas horas à temperatura ambiente e precipitou um sólido por meio de adição de éter dietílico. A suspensão foi filtrada e o resíduo seco *in vacuo* produzindo cloridrato de 8-ciclopentil-6-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,393 g). (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 406,50, Encontrado, 406,2. Análises para $C_{22}H_{27}N_7O \cdot 2,85 H_2O \cdot 2,2 HCl$: Calculado: C, 49,20; H, 6,55; N, 18,26, Cl (iônico), 14,52; H_2O , 9,56, Encontrado: C, 49,43; H, 6,32; N, 17,87; Cl (iônico), 14,38; H_2O , 7,35.

Exemplo 21

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-isobutóxi-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Hidreto de sódio a 60% em óleo (0,182 g, 4,4 mmoles) foi lavado

com hexano e adicionado a 2-metil-1-propanol (10 ml). Esta mistura efervesceu e formou uma solução. A esta solução foi adicionado éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-flúor-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,225 g, 0,44 mmol, preparado como no Exemplo 17) e a mistura foi aquecida a 95°C durante 72 horas. Os solventes foram evaporados, e o resíduo foi dissolvido em éter dietílico em seguida filtrado. O filtrado foi evaporado a fim de proporcionar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-isobutóxi-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido cristalino (0,092 g, 37%). EM (APCI) $M^+ + 1$: Calculado, 564,3, Encontrado 564,3.

Exemplo 22

Cloridrato de 8-ciclopentil-6-isobutóxi-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-isobutóxi-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,067 g, 0,119 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (5 ml), arrefecido até 0°C. Esta solução foi purgada com gás cloreto de hidrogênio anidro e tapada durante 3 horas. Foi adicionado éter dietílico à mistura dando origem a um precipitado que foi filtrado e seco *in vacuo* a fim de proporcionar cloridrato de 8-ciclopentil-6-isobutóxi-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido (0,056 g). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 464,5, Encontrado, 464,3. Análises para $C_{25}H_{33}N_7O_2 \cdot 1,0 H_2O \cdot 2,0 HCl$: Calculado: C, 54,15; H, 6,72; N, 17,68, Cl (iônico), 12,78; H_2O , 3,25. Encontrado: C, 54,18; H, 6,98; N, 17,51; Cl (iônico), 12,15; H_2O , 2,60.

Exemplo 23

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-benzil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

6-Benzil-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,64 g, 1,74 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (0,87 g, 2,96 mmoles) em tolueno (10 ml) foram aquecidos até 95°C durante 28 horas. A mistura reacional foi deixada arrefe-

cer em seguida cromatografada sobre sílica-gel utilizando um gradiente de acetato de etila 20 a 50% em hexano. As frações contendo o produto foram evaporadas e o resíduo foi triturado com acetonitrilo de modo a originar um sólido. Este sólido foi recolhido por meio de filtração e seco *in vacuo* a fim de proporcionar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-benzil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,201 g, 19,8%). EM (APCI) $M^+ + 1$: Calculado, 582,31, Encontrado, 582,3.

Exemplo 24

10 Cloridrato de 6-benzil-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-benzil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,21 g, 0,36 mmol) preparado como no Exemplo 23, foi dissolvido em 15 clorofórmio:metanol 1:1 (15 ml), purgado com gás cloreto de hidrogênio anidro e tapado durante 3 horas. A mistura foi vertida dentro éter dietílico (50 ml) de modo a originar um precipitado que foi filtrado e seco *in vacuo* a fim de proporcionar cloridrato de 6-benzil-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,162 g). Análises para 20 $C_{28}H_{31}N_7 \cdot 1,5 H_2O \cdot 1,5 HCl$: Calculado: C, 57,26; H, 6,09; N, 16,69, Cl (iônico), 9,05; H_2O , 4,60. Encontrado: C, 57,95; H, 6,23; N, 16,80; Cl (iônico), 9,87; H_2O , 4,59.

Exemplo 25

6-Bromometil-8-ciclopentil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25 8-Ciclopentil-6-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (3,5 g, 12,7 mmoles) e *N*-bromossuccinimida (2,6 g, 14,6 mmoles) em tetracloreto de carbono (100 ml) foram irradiadas com luz ultravioleta deixando a temperatura atingir 45°C ao longo de 3 horas. A mistura foi filtrada, lavada com solução diluída de sulfito de sódio, em seguida salmoura, e seca 30 sobre sulfato de magnésio anidro. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila:hexano 1:1 a fim de proporcionar 6-bromometil-8-ciclopentil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a

forma de um sólido cristalino produzindo (1,46 g, 32% de rendimento), pf 103-105°C.

Exemplo 26

Éster de 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetila do ácido acético

5 6-Bromometil-8-ciclopentil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,33 g, 3,75 mmoles), preparada como no Exemplo 25, e acetato de prata (1,03 g, 6,2 mmoles) foram adicionados a ácido acético glacial (10 ml) e aquecidos até 110°C durante 5 horas. Os solventes foram em seguida
10 evaporados a pressão reduzida e o resíduo resultante foi suspenso em acetato de etila e filtrado. O sólido obtido foi recrystalizado a partir de acetato de etila a fim de proporcionar éster de 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetila do ácido acético, sob a forma de um sólido (0,89 g, 71%). EM (APCI) $M^+ + 1$; Calculado 334,11, Encontrado 334,2.

Exemplo 27

Éster de 8-ciclopentil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetila do ácido acético

Éster de 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetila do ácido acético (0,85 g, 2,55 mmoles), preparado como
20 no Exemplo 26, e 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (0,8 g, 3,06 mmoles) foram misturados em diclorometano (20 ml) e agitados à temperatura ambiente durante 5 horas. A esta mistura foi adicionado éter dietílico dando origem a um precipitado sólido que foi filtrado e seco *in vacuo* a fim de proporcionar éster de 8-ciclopentil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-
25 d]pirimidin-6-ilmetila do ácido acético, sob a forma de um sólido (0,81 g, (91%). EM (APCI) $M^+ + 1$; Calculado 350,41, Encontrado 350,2.

Exemplo 28

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-acetoximetil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

30 Éster de 8-ciclopentil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetila do ácido acético (0,80 g, 2,29 mmoles), preparado como no Exemplo 27, e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-

piperazina-1-carboxílico (1,17 g, 4,20 mmoles) foram adicionados a tolueno (8 ml), aquecidos até 96°C durante 6 horas. A mistura reacional foi deixada arrefecer, em seguida filtrada e o resíduo lavado com tolueno. O sólido resultante foi seco *in vacuo* em seguida recristalizado a partir de clorofórmio/éter dietílico a fim de proporcionar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-acetoximetil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido (0,213 g, 16,5%). EM (APCI) $M^{+}+1$; Calculado, 564,2, Encontrado, 564,3.

Exemplo 29

10 Cloridrato de 8-ciclopentil-6-hidroximetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-acetoximetil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,21 g, 0,36 mmol), preparado como no Exemplo 28, foi dissolvido em clorofórmio:metanol 1:1 (8 ml), e a solução foi purgada com gás cloreto de hidrogênio anidro em seguida deixada em agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Esta mistura foi adicionada a éter dietílico (50 ml) de modo a originar um sólido que foi recolhido por meio de filtração, lavado com éter dietílico, em seguida seco *in vacuo* a fim de proporcionar cloridrato de 8-ciclopentil-6-hidroximetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido (0,17 g, 93%). EM (APCI); $M^{+}+1$: Calculado, 422,5, Encontrado, 422,2. Análises para $C_{22}H_{27}N_7O_2 \cdot 1,0 H_2O \cdot 2,0 HCl$: Calculado: C, 51,56; H, 6,10; N, 19,13, Cl (iônico), 13,84; H_2O , 3,51. Encontrado: C, 51,13; H, 5,95; N, 19,05; Cl (iônico), 13,70; H_2O , 0,67.

25 Exemplo 30

Éster de etila do ácido 2-[5-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Uma mistura de 6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (442 mg, 1,25 mmol, preparada de acordo com o Exemplo 9 em WO 01/70741), $Pd(OAc)_2$ (312 mg, 1,4 mmol), bis(difenilfosfínico)propano (400 mg, 0,97 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 g, 8,87 mmoles) em EtOH (20 mL) foi agitada sob ~4,13 MPa (~600 PSI) de CO e

aquecida até 100°C durante 16 horas. A solução assim obtida foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida de modo a produzir um óleo cor-de-laranja, que foi purificado por meio de cromatografia (acetato de etila a 20%/hexano) de modo a originar éster de etila do ácido 8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, sob a forma de um óleo (138 mg, 36% de rendimento). $M^+ + 1$: Calculado 348,4, Encontrado, 348,2.

Éster de etila do ácido 8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (138 mg, 0,40 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (6 mL) e foi adicionada 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (155 mg, 0,6 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo que ficou foi purificado por meio de TLC preparativa (acetato de etila a 50%/hexano). A reação mais polar, contendo produto, foi extraída dentro de CH_2Cl_2 e o solvente evaporado a fim de proporcionar éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, sob a forma de um sólido branco (110 mg, 75,7%). $M^+ + 1$: Calculado 364,4, Encontrado 364,2.

Uma solução de éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (110 mg, 0,30 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (310 mg, 1,1 mmol) em tolueno foi aquecida a 100°C durante 10 horas e em seguida arrefecida até a temperatura ambiente. Foi adicionado éter dietílico à mistura reacional e o produto precipitou. Este precipitado foi recolhido por meio de filtração e seco a fim de proporcionar éster de etila do ácido 2-[5-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (50 mg, 29%). $M^+ + 1$: Calculado 578,3, Encontrado 578,4.

Exemplo 31

Cloridrato de éster de etila do ácido 8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Gás HCl anidro foi borbulhado através de uma solução de

éster de etila do ácido 2-[5-(4-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (50 mg, 0,086 mmol, preparado como no Exemplo 30) em CH₂Cl₂/EtOH à temperatura ambiente e a reação foi agitada durante 24 horas. Foi adicionado éter dietílico à mistura reacional e precipitou um sólido que foi isolado e seco até ao cloridrato de éster de etila do ácido 8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (12 mg, 29%). pf 216~218°C. M⁺+1: Calculado 478,6, Encontrado 478,1. HPLC, tempo de retenção: 5,77 min.

Exemplo 32

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-acetil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Tributil(1-etoxivinil)estanho (0,39 mL, 1,15 mmol) foi adicionado a uma mistura de éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (440 mg, 0,77 mmol), preparado como no Exemplo 2, e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (88 mg, 0,077 mmol) em tolueno (5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 110°C durante uma hora em seguida arrefecida até a temperatura ambiente. O sólido assim formado foi recolhido por meio de filtração e lavado com tolueno, em seguida seco de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-acetil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico. M⁺+1: Calculado 534,6, Encontrado 534,2.

Exemplo 33

Cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Gás HCl anidro foi borbulhado através de uma solução de éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-acetil-8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (398 mg, 0,74 mmol, preparado como no Exemplo 32), em MeOH/CH₂Cl₂ (10 mL/10 mL) à temperatura ambiente durante ~5 min. A mistura reacional foi agitada de um

dia para o outro e em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida: O sólido restante foi triturado com acetato de etila quente e seco a fim de proporcionar cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (329 mg, 76%). pf > 300°C. Anál.

- 5 Calculado para $C_{23}H_{27}N_7O_2 \cdot 4,25 \text{ HCl}$: C, 46,94; H, 5,35; N, 16,66. Encontrado: C, 46,77; H, 5,33; N, 16,30. $M^+ + 1$: Calculado: 434,2, Encontrado 434,2.

Exemplo 34

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

- 10 Uma suspensão de 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (10,00 g, 0,027 mol, preparada como no Exemplo 6 de WO 01/707041 que é aqui incorporado por referência) e 10,37 g (0,0373 mol) de éster de *tert*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico em tolueno (100 mL) foi aquecida sob nitrogênio em
- 15 um banho de óleo durante 7 horas. A cromatografia de camada fina (SiO_2 , MeOH a 10%/DCM) indicou que permaneciam ambos os materiais de partida. A suspensão foi aquecida sob refluxo durante mais 18 horas. A suspensão resultante foi arrefecida até a temperatura ambiente e filtrada de modo a
- 20 originar éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (5,93 g, 38%). pf > 250°C. EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 584,2, Encontrado, 584,2

Exemplo 35

- Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico
- 25

- Uma suspensão de éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (5,93 g, 0,010 mol, preparado como no Exemplo
- 30 34), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (1,40 g, 0,00121 mol), e tributil(1-etoxivinil)estanho (5,32 mL, 0,0157 mol) em tolueno (30 mL) foi aquecida sob refluxo durante 3,5 horas. A mistura foi arrefecida e filtrada de modo a

originar um sólido. A purificação do sólido por meio de cromatografia sobre sílica-gel utilizando um gradiente de acetato de etila a 5-66%/hexano ao longo de 15 minutos deu origem a éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de uma espuma amarela (4,50 g, 78%). EM (APCI) $M^+ + 1$; Calculado 576,2, Encontrado, 576,3.

Exemplo 36

Cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Gás cloreto de hidrogênio foi borbulhado dentro de uma solução arrefecida em um banho de gelo de éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico (4,50 g, 0,00783 mol, preparado como no Exemplo 35) em DCM (100 mL). A suspensão resultante foi tapada e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida diluída com éter dietílico (200 mL). O sólido foi recolhido por meio de filtração, lavado com éter dietílico, e seco de modo a originar o sal cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (4,01 g, 92%). pf 200°C. HPLC, C18 de fase reversa, gradiente de 10-95% de TFA a 0,1%/CH₃CN em 0,1% de TFA/H₂O durante 22 minutos: 99,0% aos 11,04 minutos. EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 448,2, Encontrado, 448,3. Anál. Calculado para C₂₄H₂₉N₇O₂·2,4 H₂O·1,85 HCl: C, 51,64; H, 6,44; N, 17,56, Cl (total), 11,75. Encontrado: C, 51,31; H, 6,41; N, 17,20; Cl (total), 12,11.

Exemplo 37

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma mistura de 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (370 mg, 1 mmol, preparada como no Exemplo 6 de WO 01/707041 que é aqui incorporado por referência) e 2-aminopiridina (140 mg, 1,5 mmol) em tolueno (5 mL) foi aquecida a 110°C durante 18 horas em seguida arrefecida até a temperatura ambiente. O sólido

do formado foi recolhido por meio de filtração e lavado com tolueno, em seguida acetona, e seco *in vacuo* de modo a originar 6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido bege (22 mg, 30%). pf 267-268°C. Anál. Calculado para $C_{18}H_{18}BrN_5O \cdot 0,33 H_2O$: C, 53,22; H, 4,63; N, 17,24. Encontrado: C, 52,88; H, 4,38; N, 17,04.

Exemplo 38

6-Bromo-8-ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona e 2-aminopiridina foram feitas reagir de acordo com o procedimento apresentado no Exemplo 37 a fim de proporcionar 6-bromo-8-ciclopentil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona com 37% de rendimento. pf: 273 a 275°C. Anál. Calculado para $C_{17}H_{16}BrN_5O \cdot 0,1 H_2O$: C, 52,62; H, 4,21; N, 18,05. Encontrado: C, 52,23; H, 4,10; N, 17,91. $M^+ + 1$: Calculado: 386,05; Encontrado 385,9.

Exemplo 39

Éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

A éster de etila do ácido 4-ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (92 g, 8 mmoles) em THF (80 mL) a -20°C sob nitrogênio foi adicionada piridina (2,6 mL, 32 mmoles) seguida de $TiCl_4$ (1,75 mL, 16 mmoles) em CH_2Cl_2 (20 mL). O banho frio foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi temperada com água (10 mL) em seguida diluída com éter e lavada três vezes com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, em seguida uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. A remoção dos agentes de secagem e evaporação do solvente deu origem a um óleo amarelo que foi utilizado sem purificação adicional. Este óleo foi dissolvido em DMF seco (150 mL) e tratado com 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (119 μ L, 0,8 mmol). A solução resultante foi aquecida até 80°C durante uma hora em seguida deixada arrefecer até à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. Esta mistura foi lavada

com água em seguida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (3 vezes), em seguida com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, em seguida filtrada e os solventes removidos *in vacuo* a fim de proporcionar um óleo castanho que cristalizou de modo a originar um sólido amarelo após repousar à temperatura ambiente. Este sólido foi recolhido por meio de filtração e enxaguado com acetato de etila em seguida seco *in vacuo*. O filtrado foi concentrado e cromatografado sobre sílica-gel eluindo com 20-50% acetato de etila em hexanos de modo a originar mais produto, sob a forma de um sólido após remoção dos solventes. Os dois sólidos foram combinados a fim de proporcionar o produto desejado, éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (1,2 g) em 42% ao longo duas etapas. ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,64 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 5,90-5,99 (m, 1H), 4,37 (q, $J = 1,8$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Exemplo 40

Éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico

Éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (1,2 g, 3,6 mmoles) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL) e tratado com 2-benzenossulfonyl-3-fenil-oxaziridina (1,13 g, 4,32 mmoles) à temperatura ambiente e agitado durante 1 dia. A seguir a concentração sob pressão reduzida, a mistura reacional bruta foi cromatografada sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila de modo a originar éster de etila do ácido 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, sob a forma de um sólido branco (0,85 g, 68%). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 350,1, Encontrado 350,0.

Exemplo 41

Éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico

5-Bromo-2-nitropiridina (203 g, 1,365 mol), iodeto de tetra-*n*-butil-amônio (25,2 g, 0,068 mol), piperazina (152,8 g, 1,774 mol) e carbonato de potássio (207,44 g, 1,50 mol) foram misturados em DMSO (2,6 L). A

mistura reacional foi aquecida até 80°C e por exotermia até 100°C. A mistura foi deixada arrefecer novamente até 80°C e foi mantida a esta temperatura de um dia para o outro. Depois de se deixar arrefecer até à temperatura ambiente a mistura reacional foi vertida dentro água (7 L) e o sólido resultante foi recolhido por meio de filtração. Este sólido foi triturado duas vezes com diclorometano (1 L de cada vez). O líquido-mãe aquoso foi extraído com clorofórmio (4 × 2 L) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 L), em seguida salmoura (2 L). A reextração do líquido-mãe com clorofórmio (3 × 2 L) foi seguida de uma lavagem com salmoura (1 5 L). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados a fim de proporcionar um sólido cor-de-laranja (490,46 g), que foi utilizado sem purificação adicional. Este sólido foi dissolvido em THF (2 L) e foram adicionados água (500 mL) e bicarbonato de sódio (119,22 g, 1,419 mol), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butila (262 g, 1,2 mol) em porções ao longo de 2,5 h de tal modo que a temperatura não suba acima de 26°C. Depois de 3 h os materiais voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (1 L) e extraído com diclorometano (3 × 1 L). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água (1 L). Esta água foi, em seguida, novamente extraída com mais diclorometano (300 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secos com sulfato de magnésio, filtrada, e concentrados de modo a proporcionar um sólido castanho. Este material foi aquecido em 2,0 L de acetato de etila até 60°C. Enquanto a 60°C, Os sólidos foram removidos por meio de filtração de modo a proporcionar o produto éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido cor-de-laranja (190,93 g, 62%).

Exemplo 42

Éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico

Éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (83 g, 0,269 mol) em metanol (1,3 L) mais níquel Raney (15 g, pasta fluida a 50% em água) foram colocados em um agitador de Parr e hidrogenados a 344 kPa (50 psi) de hidrogênio durante 5 h. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada até um sólido

do castanho. Este material foi triturado com éter dietílico (120 mL) durante 4 h. Foi adicionado heptano e a mistura foi arrefecida até 0°C durante 45 min. O sólido foi recolhido por meio de filtração e seco de modo a proporcionar o produto éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido castanho (62,46 g, 83%). pf 130-132°C. EM (IEP); $M^+ + 1$: Calculado, 279,2, Encontrado 279. Anál. Calculado para $C_{14}H_{22}N_4O_3$: C, 60,41; H, 7,97; N, 20,13. Encontrado; C, 60,45; H, 7,60; N, 19,87.

Exemplo 43

10 6-Bromo-8-ciclohexil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclohexil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (4 g, 14,5 mmoles) foi dissolvida em dimetilformamida (100 mL) e a esta solução foi adicionada N-bromossuccinimida (3,9 g, 21,8 mmoles) e peróxido de benzoíla (0,53 g, 2,2 mmoles). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias em seguida diluída com acetato de etila e lavada com água, em seguida duas vezes com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada de modo a originar 6-bromo-8-ciclohexil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido de cor creme (8 g).

15 Este intermediário bruto foi redissolvido em CH_2Cl_2 e tratado com 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (3,78 g, 14,5 mmoles). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida concentrada sob pressão reduzida e cromatografada sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila. Foi obtida 6-bromo-8-ciclohexil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido incolor (3,72 g, 67%).

25 ^1H RMN: δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,41 (br s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,58-1,70 (m, 2H), 1,87 (brd, $J = 13$ Hz, 2H), 1,31-1,47 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 3$ Hz, 2H).

Exemplo 44

30 6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (5 g, 19 mmoles) foi suspensa em dimetilformamida (80 mL) e tratada com N-

bromossuccinimida (5,1 g, 28,7 mmoles) e peróxido de benzoíla (0,7 g, 2,87 mmoles). Depois de agitação à temperatura ambiente durante 5 h, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, em seguida a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Depois de filtração e remoção do solvente, o produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com 20% de acetato de etila:80% de hexanos de modo a originar 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfenil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido branco felpudo (4,2 g, 65%). ^1H RMN: δ (400 MHz, CDCl_3) 8,56 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,97-6,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,06-2,07 (m, 2H), 1,86-1,88 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H).

Exemplo 45

8-Ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

O sulfeto, 8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (7,03 g, 25,51 mmoles) e iodo (7,12 g, 28,06 mmoles) foram combinados em diclorometano seco (120 mL). A mistura foi protegida da luz e agitada à temperatura ambiente durante 27 minutos. Foi adicionado bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno (13,16 g, 30,61 mmoles) em uma porção e a mistura reacional foi aquecida até 37°C durante duas horas, em seguida arrefecida até a temperatura ambiente durante duas horas. Foi adicionado tiosulfato de sódio aquoso a 50% (p/v) (114 mL) e as duas fases foram agitadas durante 30 minutos em seguida separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com tiosulfato de sódio aquoso a 50% (p/v) (50 mL) e água (4×130 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada e concentrada *in vacuo* de modo a originar produto bruto que foi purificado por meio de cromatografia (heptano a 15%/diclorometano) de modo a originar 8-ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (5,94 g, 58%), sob a forma de um sólido branco. EM (ESI); $\text{M}^+ + 1$: Calculado, 401, Encontrado 401. ^1H RMN δ (300 MHz, CDCl_3) 8,91 (s, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H)

Exemplo 468-Ciclopentil-6-iodo-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,51 g, 3,76 mmoles) e 2-benzenossulfonil-3-feniloxaziridina (0,98 g, 3,76 mmoles) foram combinadas em diclorometano (14 mL) e agitadas à temperatura ambiente até não restar qualquer material de partida. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia (gradiente de acetato de etila a 50% em heptano até acetato de etila a 100%) a fim de proporcionar 8-ciclopentil-6-iodo-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,16 g, 74%), sob a forma de um sólido branco. EM (ESI); $M^+ + 1$: Calculado, 418, Encontrado 418. ^1H RMN δ (300 MHz, $CDCl_3$) 9,13 (s, 1H), 6,14-6,02 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,27-2,06 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H).

Exemplo 476-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Preparada a partir de 6-bromo-8-ciclopentil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona seguido o procedimento descrito para 8-ciclopentil-6-iodo-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. EM (APCI) Calculado para $C_{13}H_{14}BrN_3O_2S$: 357, 355,0. Encontrado: 358 ($M+1$), 356. ^1H RMN δ (400 MHz, $DMSO-d_6$) 9,14 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 5,91-5,86 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,15 (brs, 2H), 2,04 (brs, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H).

Exemplo 486-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Preparada a partir de 6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona seguido o procedimento descrito para 8-ciclopentil-6-iodo-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. EM (APCI) Calculado para $C_{14}H_{16}BrN_3O_2S$: 371,01, 369,01. Encontrado: 372,9 ($M+1$), 371,9. ^1H RMN δ (400 MHz, $CDCl_3$) 9,01 (s, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H).

Exemplo 49

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-iodo-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-6-iodo-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0,240 mmol) e 2-amino-4-*terc*-butoxicarbonil-piperazinilpiridina (96 mg, 0,34 mmol) em tolueno anidro (3 mL) foram aquecidas até 110-120°C em um tubo vedado durante 42 h. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano (20 mL). Esta mistura foi lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL), em seguida seca sobre sulfato de sódio anidro, decantada, e concentrada sob pressão reduzida até um sólido, que foi triturado com tolueno a fim de proporcionar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-iodo-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (63 mg, 41%), sob a forma de um sólido cor-de-laranja-amarelado. EM (ESI); $M^{+}+1$: Calculado, 632, Encontrado 632. ^1H RMN δ (300 MHz, CDCl_3) 8,88 (s, 1H), 8,73 (brs, 1H), 8,19 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 3, 9,1$ Hz, 1H), 5,99 (pent. $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,64-3,60 (m, 4H), 3,15-3,11 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Exemplo 50

8-Ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-iodo-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (60 mg, 0,096 mmol) e diclorometano anidro (4 mL) sob nitrogênio foram tratados gota a gota ao longo de 10 minutos com ácido trifluoroacético (0,4 mL, 5 mmoles). Depois de agitação durante 2,6 h, a mistura reacional foi filtrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (2×2 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi, em seguida, triturado com éter etílico anidro (2×2 mL) de modo a originar 63 mg de um sólido cor-de-laranja. Este sólido foi partilhado entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso saturado. O material insolúvel foi re-

movido por meio de filtração. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2×10 mL) e as soluções orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, decantadas e concentradas sob pressão reduzida até um resíduo amarelo, que foi purificado por meio de cromatografia (metanol a 5% em diclorometano + 1% de NH₄OH) de modo a originar 8-ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (15 mg, 28%). Pf > 240°C. EM (ESI); M+1: Calculado, 532, Encontrado 532. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 1H), 8,16 d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H) 7,35-7,31 (m, 1H), 5,99 (pent. J = 8,7 Hz, 1H), 3,20-3,13 (m, 4H), 3,08-3,05 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H).

Exemplo 51

15 8-Ciclopentil-6-etil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-etil-2-metanossulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,115 g, 0,47 mmol) e 6'-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-ol (0,117 g, 0,61 mmol) foram combinados em xilenos secos e aquecidos a 140°C sob nitrogênio de um dia para o outro. A mistura reacional bruta foi, em seguida, deixada arrefecer e diluída com CH₂Cl₂. Foi recolhido um precipitado por meio de filtração e seco *in vacuo* de modo a originar 8-ciclopentil-6-etil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (15 mg, 7%). EM (APCI); M⁺+1: Calculado, 435,2, Encontrado 435,2.

Exemplo 52

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-metanossulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,2 mL de uma solução 0,46 M em tolueno, 0,552 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (0,307 g, 1,1 mmol) foram combinados em tolueno sob nitrogênio e aqueci-

dos até 110°C. Depois de 4 h o tolueno foi substituído por xilenos (1 mL) e o aquecimento continuou sob refluxo de um dia para o outro. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura reacional bruta foi dissolvida em CH₂Cl₂ e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, em seguida com salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e evaporada até à secura. A cromatografia sobre sílica-gel eluindo com CH₃OH a 5% em CH₂Cl₂ seguida de uma segunda etapa de cromatografia eluindo com acetato de etila proporcionou éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico (70 mg, 22%), sob a forma de um sólido amarelo. EM (APCI); M⁺+1: Calculado, 580,32, Encontrado 580,2. ¹H RMN: δ (400 MHz, DMSO) 8,50 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 3,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,89-5,98 (m, 1H), 4,15 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,56-3,62 (m, 6H), 3,09 (t lg, J = 5 Hz, 4H), 2,29-2,33 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,22 (t, J = 7 Hz, 3H).

Exemplo 53

8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico (70 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2,5 mL) e foi adicionado HCl 2 M em éter (2,5 mL). Esta mistura foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente e formou-se um precipitado amarelo. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o sólido resultante foi suspenso em éter e recolhido por meio de filtração em seguida seco de um dia para o outro *in vacuo* a 50°C de modo a originar sal de cloridrato de 8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-ona (30 mg, 52%). EM (APCI); M⁺+1: Calculado, 480,3, Encontrado 480,4. Anál. Calculado para C₂₅H₃₃N₇O₃ 2 HCl 3,44 H₂O: C, 48,87; H, 6,87; N, 15,96. Encontrado; C, 48,48; H, 6,66; N, 15,66.

Exemplo 542-{5-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,4 g, 1,08 mmol) e N⁵,N⁵-bis-(2-metóxi-etil)-piridino-2,5-diamina (0,5 g, 2,2 mmoles) foram combinados em tolueno (3,5 mL) e aquecidos até 110°C. Depois de 5 horas, a mistura reacional foi deixada arrefecer e o produto bruto foi diretamente cromatografado sobre sílica-gel eluindo com a gradiente de acetato de etila a 25% até 100% em hexanos a fim de proporcionar 2-{5-[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,49 g, 85%), sob a forma de uma goma cor-de-laranja. pf 94-95°C. EM (APCI); M⁺+1: Calculado, 530,2, Encontrado 530,1. Anál. Calculado para C₂₄H₃₂N₆O₃Br₁ 0,13 H₂O: C, 54,00; H, 5,90; N, 15,74. Encontrado; C, 53,61; H, 5,68; N, 15,60.

Exemplo 556-Acetil-2-{5-[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

2-{5-[Bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,4 g, 0,75 mmol), tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (0,42 g, 1,175 mmol) e paládio tetraquistrifenilfosfina (0,1 g, 0,09 mmol) foram combinados em tolueno purgado com N₂ (4 mL) e aquecidos até 110°C. Depois de duas horas, a mistura reacional foi deixada arrefecer e foi adicionado KF sólido a 40% sobre alumina (0,2 g). Esta mistura foi diluída com tolueno (15 mL) e misturada por turbulência durante 2 minutos. Depois de filtração e remoção dos solventes, o produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila 50-65% em hexanos de modo a originar uma goma cor-de-laranja (0,298 g). Esta goma foi dissolvida em CH₂Cl₂ e lavada com KF a 10% em H₂O, em seguida salmoura e seca (MgSO₄). A seguir à remoção do agente de secagem e evaporação do solvente, o material que permaneceu foi dissolvido em acetato de etila (10 mL) e tratado com HCl (aquoso) 1 M. A mistura resultante foi agitada vigorosamente durante uma hora à temperatura ambiente. Foi adicionado

CH₂Cl₂ suficiente para dissolver o precipitado que se tinha formado e a solução orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi novamente extraída duas vezes com CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄). A remoção do agente de secagem e evaporação do solvente deu origem a um sólido espumoso, que foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e filtrado, em seguida diluído com um volume igual de hexanos e armazenado a 4°C. Os cristais amarelos que se formaram foram recolhidos por meio de filtração e secos *in vacuo* de modo a originar 6-acetil-2-{5-[bis-(2-metóxi-etil)-amino]-piridin-2-ilamino}-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (120 mg, 32%). Pf 138-138°C. EM (APCI); M⁺+1: Calculado, 494,3, Encontrado 495,3. Anál. Calculado para C₂₆H₃₄N₆O₄: C, 63,14; H, 6,93; N, 16,99. Encontrado; C, 63,04; H, 6,77; N, 16,86.

Exemplo 56

15 Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-isopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Uma mistura de 2-cloro-8-isopropil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (338 mg, 1,5 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (460 mg, 2,0 mmoles) em tolueno (6 mL) foi aquecida a 110°C durante ~20 h e em seguida arrefecida até a temperatura ambiente. O sólido foi recolhido por meio de filtração, lavado com tolueno, e seco. A amostra foi dissolvida em CH₂Cl₂ e purificada por meio de duas placas de TLC preparativa (eluída em MeOH a 10%/CH₂Cl₂). A banda com R_f = 0,23 foi extraída de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-isopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (180 mg, 26%).
¹H RMN δ (400 MHz, DMSO) 9,29 (s, 1H), 8,80 (br, 1H), 8,17~8,9 (m, 2H), 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,6~5,5 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,4~3,9 (m, 4H), 3,14 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

Exemplo 578-isopropil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Gás HCl foi borbulhado através de uma solução de éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-isopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (180 mg, 0,39 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) à temperatura ambiente. O sólido amarelo-HPLCo formado foi recolhido por meio de filtração cinco horas mais tarde. O sólido era higroscópico pelo que foi dissolvido em MeOH e foram adicionadas algumas gotas de água à solução. O solvente foi, em seguida, removido sob pressão reduzida de modo a gerar um sólido vítreo. O sólido foi lavado com acetona e seco posteriormente de modo a produzir sal de cloridrato de 8-isopropil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (101 mg, 66%). pf 237-240°C. ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,38 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,57-5,01 (m, 1H), 3,23 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Exemplo 58Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Uma mistura de 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3]-pirimidin-7-ona (416 mg, 1,5 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (460 mg, 2,0 mmoles) em tolueno (6 mL) foi aquecida a 110°C durante ~20 horas em seguida arrefecida até a temperatura ambiente. O sólido formado foi recolhido por meio de filtração, lavado com tolueno e seco de modo a produzir o produto desejado éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (143 mg,) com 19,4% de rendimento. ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO) 9,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,03 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,31 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,4 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,87 (br, 2H), 1,6~1,8 (br, 2H), 1,5~1,6 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Exemplo 598-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma solução de éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (143 mg, 0,29 mmol) em CH₂Cl₂/MeOH (6 mL/1,5 mL) foi tratada com gás HCl à temperatura ambiente durante ~3 min. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante ~6 horas em seguida filtrada de modo a recolher o sólido. Este sólido foi lavado com CH₂Cl₂ e seco *in vacuo* de modo a produzir sal de cloridrato de 8-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (98 mg, 66%). pf 213-215°C. Anál. Calculado para C₂₁H₂₅N₇O 2,0 HCl 2,5 H₂O: C, 49,51; H, 5,90; N, 15,74; Cl, 13,92. Encontrado: C, 49,64; H, 6,12; N, 19,23; Cl, 14,20.

Exemplo 60Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclohexil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Uma mistura de 8-ciclohexil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (430 mg, 1,47 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (556 mg, 2,43 mmoles) em tolueno (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 18 horas. Ela foi arrefecida até a temperatura ambiente e o sólido formado foi recolhido e lavado com tolueno em seguida seco de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclohexil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (105 mg, 14%). ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO) 10,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 1,6-1,8 (m, 10H), 1,39 (s, 9H).

Exemplo 618-Ciclohexil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Gás HCl foi borbulhado através de uma solução de éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclohexil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-

ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (105 mg, 0,21 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) à temperatura ambiente até se formar um sólido. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas e o sólido formado foi recolhido por meio de filtração. O sólido era higroscópico. Ele foi recrystalizado a partir de MeOH com adição de algumas gotas de água de modo a produzir sal de cloridrato de 8-ciclohexil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (40 mg, 35%). pf: 228-230°C. Anál. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O} \cdot 2,0 \text{ HCl} \cdot 3,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 48,80; H, 6,70; N, 18,11; Cl, 13,09. Encontrado: C, 48,88; H, 6,39; N, 17,95; Cl, 12,88.

10 Exemplo 62

8-ciclopropil-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma solução de 8-ciclopropil-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,5 g, 2,1 mmoles) e 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (0,84 g, 3,2 mmoles) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. O sólido branco formado foi recolhido por meio de filtração e lavado com hexano, em seguida seco de modo a originar 8-ciclopropil-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,388 g, 74%). ^1H RMN: δ (400 MHz, DMSO) 9,15 (s, 1H), 8,0 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,92 (s, 1H), 1,18~1,14 (m, 2H), 0,83~0,79 (m, 2H).

20 Exemplo 63

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

Uma mistura de 8-ciclopropil-2-metilsulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (388 mg, 1,56 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (462 mg, 2,0 mmoles) em tolueno (5 mL) foi aquecida a 100°C durante 18 horas. Ela foi arrefecida até a temperatura ambiente e o sólido foi recolhido por meio de filtração e lavado com tolueno e seco de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (96 mg, 13%). ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO) 9,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 2,95$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,42 (br, 4H), 3,05 (br, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,37

(s, 9H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 0,76 (br, 2H).

Exemplo 64

8-ciclopropil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

5 Gás HCl foi borbulhado através de uma solução de éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopropil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (96 mg, 0,21 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) durante alguns minutos até se formar um sólido. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e o sólido formado foi recolhido por meio de filtração e lavado com CH₂Cl₂, em seguida seco *in vacuo* de modo a originar o produto desejado 8-ciclopropil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma do seu sal de cloridrato (83 mg, 85%). pf > 300°C. Anál. Calculado para C₁₉H₂₁N₇O·2,1 HCl·1,5 H₂O: C, 48,87; H, 5,63; N, 20,99. Encontrado: C, 49,23; H, 5,53; N, 20,68.

Exemplo 65

6-Bromo-8-ciclopentil-2-(piridin-2,6-ildiamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma mistura de 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (370 mg, 1,0 mmol) e 2,6-diaminopiridina (164 mg, 1,5 mmol) em tolueno (5 mL) foi aquecida a 120°C de um dia para o outro. O sólido formado após arrefecimento foi recolhido por meio de filtração, lavado com tolueno, em seguida submetido a ultra-sons em metanol quente e seco de modo a originar o produto desejado 6-bromo-8-ciclopentil-2-(piridin-2,6-ildiamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (105 mg, 26%). pf > 300°C. Anál. Calculado para C₁₇H₁₇N₆OBr: C, 50,89; H, 4,27; N, 20,94. Encontrado: C, 51,00; H, 4,20; N, 21,04.

Exemplo 66

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma mistura de 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (370 mg, 1,0 mmol) e 2,6-diaminopiridina (163 mg, 1,5 mmol) em tolueno (5 mL) foi aquecida a 120°C de um dia para o outro. O sólido formado após arrefecimento foi recolhido por meio de filtra-

ção, lavado com tolueno e submetido a ultra-sons em MeOH quente. Depois de filtração, o sólido foi seco posteriormente de modo a originar o produto desejado 2-(6-amino-piridin-2-ilamino)-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (39 mg, 9,3%). pf: > 274,6~276°C Calculado para

5 $C_{18}H_{19}BrN_6O \cdot 0,2 H_2O$: C, 51,61; H, 4,67; N, 20,06. Encontrado: C, 51,42; H, 4,44; N, 19,87.

Exemplo 67

8-Ciclopentil-6-etil-2-metanossulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma solução arrefecida (0°C, banho de gelo) de 8-ciclopentil-
10 6-etil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (5,0 g, 17,28 mmoles) em diclorometano (25 mL) sob nitrogênio foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA) (7,4 g, 30,0 mmoles). O banho frio foi removido e a mistura reacional foi agitada à TA durante 3 horas. A mistura reacional foi vertida dentro de NaHCO₃ aq. (solução saturada, 100 mL) e extraída três vezes com
15 diclorometano (300 mL no total). As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de magnésio. A remoção dos agentes de secagem e evaporação do solvente deu origem a um óleo cor-de-laranja-escuro que foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com um gradiente de acetato de etila/diclorometano de modo a originar 8-ciclopentil-6-etil-2-metanossulfonil-8H-
20 pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um pó branco. A recristalização a partir de diclorometano/hexanos deu origem a agulhas brancas (3,56 g, 11,1 mmoles). pf 174-176°C (não corrigido); ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,98-5,89 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,68 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H),
25 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H); EM (APCI+) 322 (M + 1, 100).

Exemplo 68

8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma suspensão de hidreto de sódio (45 mg, 1,1 mmol, dispersão a 60% em óleo) em THF (10 mL), sob nitrogênio, foi adicionado 2-
30 etoxietanol (113 mg, 1,25 mmol). A mistura reacional foi agitada à TA durante 30 min. A esta mistura, foi adicionada 8-ciclopentil-6-flúor-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. A mistura reacional foi, em se-

guida, aquecida até refluxo e agitada de um dia para o outro. A solução arrefecida foi resfriada bruscamente com água (25 mL) e extraída com acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi subsequenteiramente lavada duas vezes com NH_4Cl aq. (20 mL de cada) e salmoura (20 mL). A camada orgânica
5 foi seca sobre sulfato de magnésio. A remoção dos agentes de secagem e evaporação do solvente deu origem a um óleo amarelo, que foi cromatografado sobre sílica-gel eluída com um gradiente de acetato de etila/hexano de modo a originar 8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um óleo transparente (289 mg, 0,83 mmol).
10 ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,52 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,58 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); EM (APCI+) 350 ($M+1$).

Exemplo 69

15 8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-metanossulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma solução de 8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (289 mg, 0,83 mmol) em clorofórmio (5 mL) foi adicionado 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (281 mg, 1,07 mmol). A mistura reacional foi agitada à TA de um dia para o outro, sob nitrogênio. Os
20 solventes foram removidos e o produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel, eluindo com um gradiente de metanol a 5%-acetato de etila/hexano de modo a originar 8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etóxi)-2-metanossulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um óleo transparente (210 mg, 0,56 mmol).
 ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,84 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,06-5,98 (m, 1H),
25 4,23 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,60 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); EM (APCI+) 350 ($M+1$).

Exemplo 70

30 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfonil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,7 mmoles) e 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-

ilamina (1,48 g, 7,7 mmoles) foram combinados em tolueno (3,0 ml) sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida até refluxo e agitada durante 4 h. A mistura reacional foi arrefecida até a TA e filtrada. Os sólidos foram lavados com tolueno adicional (25 ml no total) e secos *in vacuo* a fim de produzir
5 um pó amarelo (338 mg, 0,78 mmol). pf 278-280°C (dec.); EM (APCI+) 498,500 (100); ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 10,71-10,64 (m, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,89 (d, J = 0,10 Hz, 1H), 7,52-7,30 (m, 1H), 5,97-5,89 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,22-3,09 (m, 4H), 2,83-2,82 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,94 (br, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,62-1,60 (M, 2H); Anál. Calculado para C₂₃H₂₈BrN₇O₁ 3,00 H₂O 1,65 HCl 0,60 C₂H₅OH: C, 43,70; H, 5,74; N, 14,74. Encontrado; C, 43,76; H, 5,79; N, 14,39.

Exemplo 71

15 8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Um frasco de 6 dram foi carregado com 6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (266 mg, 0,53 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (61 mg, 0,053 mmol) e a atmosfera substituída com árgon. Foi adicionado tolueno (5 ml) seguido de tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (289 mg, 0,80 mmol). O frasco foi aquecido até 110°C e agitado durante 12 h. A mistura reacional foi diluída com clorofórmio (25 ml) e adsorvida sobre sílica-gel. A purificação cromatográfica sobre sílica-gel (gradiente de clorofórmio/2-propanol + 1% de TEA) deu origem à 8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (237 mg, 0,48 mmol). EM (APCI+) 490 (M+1, 100).

Exemplo 72

30 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma solução de 8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (237 mg, 0,48 mmol) em clorofórmio (5 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio (solu-

ção etérea 2 M, 2,0 ml, 4,0 mmoles). A mistura reacional foi agitada à TA durante 12 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em etanol. O etanol foi evaporado de modo a originar 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (239 mg, 0,52 mmol). EM (APCI+) 462 (M+1, 100); ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO- d_6) 10,83 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 5,89-5,80 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,83-2,82 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,93 (br, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,60-1,59 (m, 2H); Anál. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$, 2,70 HCl, 1,05 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$: C, 53,50; H, 6,63; N, 16,12. Encontrado: C, 53,45; H, 6,47; N, 15,85.

Exemplo 73

Éster de *terc*-butila do ácido (1-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-pirrolidin-3-il)-carbâ-

mico

Um frasco de 6 dram foi carregado com éster de *terc*-butila do ácido {1-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il}-carbâmico (379 mg, 0,65 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (75 mg, 0,065 mmol) e a atmosfera substituída com argon. Foi adicionado tolueno (5 ml) seguido de tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (352 mg, 0,97 mmol). O frasco foi aquecido até 110°C e agitado durante 12 h. A mistura reacional foi diluída com clorofórmio (25 ml) e adsorvida sobre sílica-gel. A purificação cromatográfica sobre sílica-gel (gradiente de clorofórmio/2-propanol + 1% de TEA) deu origem a éster de *terc*-butila do ácido (1-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-pirrolidin-3-il)-carbâmico, sob a forma de um sólido amarelo (394 mg, 0,68 mmol). EM: (APCI+) 576 (M+1, 100), 548.

Exemplo 74

6-Acetil-2-[5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma solução de éster de *terc*-butila do ácido (1-{6-[8-

ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-pirrolidin-3-il)-carbâmico (394 mg, 0,68 mmol) em cloro-fórmio (5 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio (solução etérea 2 M, 2,0 ml, 4,0 mmoles). A mistura reacional foi agitada à TA durante 12 h. Os sol-
5 ventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em etanol. O etanol foi evaporado de modo a originar 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (239 mg, 0,52 mmol). EM (APCI+) 487, 391,279 (100); ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,98 (s, 1H), 8,34 (br, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,51 (br, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H),
10 3,98 (br, 2H), 3,62-3,51 (m, 4H), 2,40-3,23 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,93 (br, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H); Anál. Calculado para C₂₄H₂₉N₇O₂, 2,10 HCl, 2,85 H₂O, 0,45 C₂H₅OH: C, 50,16; H, 6,68; N, 16,45; Cl, 12,49. Encontrado: C, 50,37; H, 6,90; N, 16,45; Cl, 12,61.

15 Exemplo 75

6-Bromo-8-ciclopentil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (2,50 g, 6,76 mmoles) e 6'-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-
20 [1,3']bipiridinil-4-ol (1,96 g, 10,13 mmoles) foram combinados em tolueno (10,0 ml) sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida até refluxo e agitada durante 4 h. A mistura reacional foi arrefecida até a TA e filtrada. Os sólidos foram lavados com tolueno adicional (75 mL total) e secos *in vacuo* a fim de produzir um pó amarelo (566 mg, 1,13 mmol). EM (APCI+) 499,501 (M+2,
25 100); ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,06 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (br, 2H), 1,90-1,81 (m, 5H), 1,59-1,48 (m, 3H); Anál. Calculado para C₂₃H₂₇BrN₆O₂, 0,45 H₂O: C, 54,43; H, 5,54; N, 16,56. Encontrado: C,
30 54,04; H, 5,23; N, 16,33.

Exemplo 768-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Um frasco de 6 dram foi carregado com 6-bromo-8-ciclopentil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (316 mg, 0,63 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (72 mg, 0,063 mmol) e a atmosfera substituída com argon. Foi adicionado tolueno (5 mL) seguido de tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (343 mg, 0,95 mmol). O frasco foi aquecido até 110°C e agitado durante 12 h. A mistura reacional foi diluída com clorofórmio (25 ml) e adsorvida sobre sílica-gel. A purificação cromatográfica sobre sílica-gel (gradiente de clorofórmio/2-propanol + 1% de TEA) deu origem a 6-bromo-8-ciclopentil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (255 mg, 0,52 mmol). EM (APCI+) 463, 491 (M+1, 100).

Exemplo 776-Acetil-8-ciclopentil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma solução de 8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (255 mg, 0,52 mmol) em clorofórmio (2 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (solução etérea 2 M, 5,0 mL, 10,0 mmoles). A mistura reacional foi agitada à TA durante 12 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em etanol. O etanol foi evaporado de modo a originar 6-acetil-8-ciclopentil-2-(4-hidróxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (213 mg, 0,46 mmol). EM (APCI+) 463 (M+1, 100); ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,90 (br, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (br, 2H), 5,91-5,89 (m, 1H), 3,77 (br, 1H), 3,62 (br, 2H), 3,07 (br, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (br, 2H), 1,98-1,86 (m, 5H), 1,65 (br, 4H); Anál. Calculado para C₂₅H₃₀N₆O₃, 1,76 C₃H₈O₁, 0,36 CHCl₃: C, 60,20; H, 7,33; N, 13,75. Encontrado: C, 60,48; H, 6,97; N, 13,35.

Exemplo 78

Éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-azepano-1-carboxílico

Uma solução de éster de *tert*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-azepano-1-carboxílico (614 mg, 2,10 mmoles) em tolueno (10 mL) foi submetida a refluxo em um aparelho de Dean-Stark durante 3 h. O calor foi removido e quando o refluxo diminuiu foi adicionado 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (700 mg, 1,89 mmol). Esta mistura foi submetida a refluxo durante 12 h sob N₂. Foi adicionado anidrido succínico (500 mg) e o refluxo continuou durante 3 h. A mistura reacional foi arrefecida e dissolvida em acetato de etila (100 mL) e a camada orgânica foi lavada com água (100 mL no total). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e os solventes evaporados. O produto bruto foi submetido à cromatografia sobre sílica-gel e eluído com um gradiente de clorofórmio/2-propanol de modo a originar éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-azepano-1-carboxílico, sob a forma de um pó amarelo (414 mg, 0,82 mmol). EM (APCI+) 500, 600 (M+1, 100).

Exemplo 79

6-Bromo-8-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Gás cloreto de hidrogênio foi borbulhado através de uma solução de éster de *tert*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-azepano-1-carboxílico (80 mg, 0,13 mmol) em clorofórmio (5 mL) durante 30 min. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com etanol (5 mL). Foi recolhido sal de cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um pó amarelo (44 mg, 0,089 mmol). EM (APCI+) 499,501 (M+2,100); ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,84 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,09 (s, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,79 (br, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,05 (s, 2H); Anál. Cal-

culado para $C_{23}H_{28}Br_1N_7O_1$, 0,15 HCl, 2,55 C_2H_5OH , 0,45 $CHCl_3$: C, 50,79; H, 6,55; N, 14,52. Encontrado: C, 50,83 ; H, 5,69 ; N, 14,21.

Exemplo 80

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-[1,4]diazepano-1-carboxílico

Um frasco de 6 dram foi carregado com éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il}-azepano-1-carboxílico (123 mg, 0,25 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (29 mg, 0,025 mmol) e a atmosfera substituída com argon. Foi adicionado tolueno (5 mL) seguido de tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (137 mg, 0,37 mmol). O frasco foi aquecido até 110°C e agitado durante 12 h. A mistura reacional foi diluída com clorofórmio (25 mL) e adsorvida sobre sílica-gel. A purificação cromatográfica sobre sílica-gel (gradiente de clorofórmio/acetato de etila) deu origem a éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-[1,4]diazepano-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (116 mg, 0,20 mmol). EM: (APCI+) 125 (100), 490, 590 (M+1, 100), 624.

Exemplo 81

6-Acetil-8-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma solução de éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-[1,4]diazepano-1-carboxílico (116 mg, 0,20 mmol) em clorofórmio (5 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (solução etérea 2 M, 5,0 mL, 10,0 mmoles). A mistura reacional foi agitada à TA durante 12 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em etanol. O etanol foi evaporado de modo a originar sal de cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-2-(5-[1,4]diazepan-1-il-piridin-2-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (47 mg, 0,10 mmol). EM (APCI+) 432,462 (M+1, 100); ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO- d_6) 9,19 (br, 2H), 8,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 5,88-

5,80 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 3H), 3,25 (br, 3H), 3,16 (br, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,49-2,18 (m, 2H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,93 (br, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H); Anál. Calculado para $C_{25}H_{31}N_7O_2$, 2,80 HCl, 0,45 $C_3H_8O_2$: C, 53,35; H, 6,25; N, 16,25. Encontrado: C, 52,96; H, 6,62; N, 15,95.

5 Exemplo 82

6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]piriminin-7-ona

6-Acetil-2-amino-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (195 mg, 0,681 mmol) e *terc*-butóxido de sódio (92 mg, 0,953 mmol) foram suspensos em tolueno purgado com N_2 (5 mL). A esta suspensão foram adicionados 2-bromopiridina (78 μ L), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (25 mg, 0,027 mmol) e BINAP (34 mg, 0,054 mmol). O frasco de reação foi purgado com árgon e a reação foi aquecida a 70°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi diluída com éter e metanol, filtrada através de uma almofada de celite e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com a gradiente de acetato de etila a 40% até 100% em hexanos. Foi obtida 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]piriminin-7-ona, sob a forma de um sólido (40 mg, 16%). ^1H RMN δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,84 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 2H), 8,21 (bs, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,03-2,08 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H). EM (APCI) Calculado para $M+H$: 363,2, Encontrado: 364,1. Pureza por HPLC = 92%.

Exemplo 83

25 Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,40 g, 1,37 mmol) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (0,497 g, 1,78 mmol) foram aquecidos até refluxo em tolueno (4 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e o precipitado que se formou foi recolhido por meio de filtração e lavado no funil com tolueno (3 $\times$ 10 mL) de modo a originar

éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido marrom-escuro cinzento (0,100 g, 16,2%). ^1H RMN δ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 9,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 2,9, 9,0$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Exemplo 84

10 8-Ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico (0,093 g, 0,184 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) ao qual foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (2 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 2 dias. Foi adicionado mais HCl 2 N e agitação continuou durante 16 horas. O solvente foi removido de modo a originar sal de cloridrato de 8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,080 g, 90,9%). ^1H RMN δ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 9,92 (s, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,79 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

Exemplo 85

25 Éster de *terc*-butila do ácido 2,2-dimetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico

5-Bromo-2-nitropiridina (10,67 g, 52,6 mmoles), iodeto de tetra-*n*-butil-amônio (0,97 g, 02,63 mmoles), 2,2-dimetil-piperazina (6,60 g, 57,8 mmoles) e carbonato de potássio (8,00 g, 57,8 mmoles) foram misturados em DMSO (50 mL). A mistura reacional foi aquecida até 95°C durante 5 horas. A mistura reacional foi vertida sobre lascas de gelo (aproximadamente 200 mL) em seguida extraída com diclorometano (6 $\times$ 75 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO_4 , os sais inorgânicos foram

removidos por meio de filtração e os solventes que restaram foram concentrados a fim de proporcionar um sólido cor-de-laranja. Este sólido foi dissolvido em diclorometano (100 mL) ao qual foram adicionados trietilamina (10,65 g, 14,7 mL, 105 mmoles) e dicarbonato de di-*terc*-butila (13,8 g, 63,12 mmoles). Depois de 16 horas, foi adicionado mais dicarbonato de di-*terc*-butila (3,8 g, 17,41 mmoles) e a mistura foi levada até refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi, em seguida, arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano (100 mL) e lavada com água (1 × 100 mL). A camada orgânica foi, em seguida, seca sobre MgSO₄, filtrada, e o solvente evaporado de modo a produzir éster de *terc*-butila do ácido 2,2-dimetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido cor-de-laranja (14,91 g, 84,2%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,9, 9,0 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 6H).

Exemplo 86

Éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico

Éster de *terc*-butila do ácido 2,2-dimetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (14,63 g, 43,5 mmoles) foi dissolvido em THF (400 mL) ao qual foi adicionado níquel Raney (6,8 g). A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (344,74 kPa (50 psi)) durante 4 horas. O catalisador foi removido por meio de filtração e o solvente evaporado de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido púrpura (11,26 g, 84,5%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 6H).

Exemplo 87

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico

Éster de *terc*-butila do ácido 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanos-

sulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,70 mmoles) e 4-(6-amino-piridin-3-il)-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico (1,14 g, 3,73 mmoles) foram aquecidos até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e o precipitado que se formou foi recolhido por meio de filtração e lavado no funil com tolueno (3 × 10 mL) de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido marrom-escuro cinzento (0,525 g, 31,8%). ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 3,2, 9,3 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (s, 6H).

Exemplo 88

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,051 g, 0,083 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) ao qual foi adicionado HCl 2 N (2 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Esta mistura foi filtrada e deixada assentar durante 10 dias, em seguida foi dissolvida em HCl 2 N (2 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido de modo a originar sal de cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,035 g, 71,4%). ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,32 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

Exemplo 89

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico

- 5 Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,412 g, 0,673 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,093 g, 0,081 mmol) e tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (0,379 g, 1,05 mmol) foram dissolvidos em tolueno (3 mL) e levados lentamente até refluxo durante uma hora. O solvente foi evaporado e o sólido foi redissolvido em diclorometano (8 mL) e purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (0,405 g, 99,0%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,73 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 90

6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

- 25 Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,2-dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,400 g, 0,663 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (10 mL) e HCl 6 N (10 mL) e agitado à temperatura ambiente durante duas horas. O solvente foi evaporado de modo a originar um sólido amarelo, que foi seco em um forno de vácuo durante 5 horas a 50°C. O sólido foi triturado com EtOH (20 mL) e filtrado de modo a originar sal de cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido

amarelo (0,120 g, 38,1%). ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO- d_6) 9,15 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,35 (s, 6H). EM (APCI) Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 476,3. Encontrado: 476,1. Anál. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 4,38 \text{ HCl}$: C, 49,16; H, 5,93; N, 15,43. Encontrado; C, 49,55; H, 6,80; N, 14,76.

Exemplo 91

Éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico

5-Bromo-2-nitropiridina (10,81 g, 53,3 mmoles), iodeto de tetra-*n*-butil-amônio (0,98 g, 2,66 mmoles), 2,6-dimetil-piperazina (6,69 g, 58,6 mmoles) e carbonato de potássio (8,10 g, 58,6 mmoles) foram misturados em DMSO (50 mL). A mistura reacional foi aquecida até 80°C durante 4 horas tempo ao fim do qual a reação ficou completa através de análise por TLC. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e lavada com água (3 $\times$ 75 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO_4 , os sais inorgânicos foram removidos por meio de filtração e os solventes que restaram foram concentrados a fim de proporcionar um sólido cor-de-laranja.

Este sólido foi dissolvido em diclorometano (150 mL) ao qual foram adicionados trietilamina (10,8 g, 14,8 mL, 108 mmoles) e dicarbonato de di-*terc*-butila (13,95 g, 63,9 mmoles). A mistura reacional foi aquecida até refluxo durante 3 horas, em seguida arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano (100 mL) e lavada com água (1 $\times$ 100 mL). A camada orgânica foi, em seguida, seca sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado de modo a produzir um sólido cor-de-laranja. O sólido cor-de-laranja foi dissolvido em THF (500 mL) ao qual foi adicionado níquel Raney (9,23 g). A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (344,74 kPa (50 psi)) durante 4 horas. O catalisador foi removido por meio de filtração, e o solvente evaporado de modo a originar um sólido púrpura bruto. Este sólido foi purificado por meio de cromatografia eluindo com acetato de etila de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-

dimetil-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido púrpura (4,36 g, 26,7%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 7,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,9, 8,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,08 (dd, $J = 4,4, 11,7$ Hz 2H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

5 Exemplo 92

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,70 mmoles) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (1,14 g, 3,73 mmoles) foram aquecidos até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e o precipitado que se formou foi recolhido por meio de filtração e lavado no funil com tolueno (3 x 10 mL) de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido marrom-escuro cinzento (0,620 g, 37,6%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,79 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,7, 8,8$ Hz, 1H), 5,99 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,93 (dd, $J = 4,4, 11,7$ Hz 2H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplo 93

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,051 g, 0,083 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) ao qual foi adicionado HCl 2 N (2 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Esta mistura foi filtrada e deixada assentar durante 10 dias, em seguida foi dissolvida em HCl 2 N (2 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido de

modo a originar sal de cloridrato de 6-bromo-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,039 g, 71,4%). ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO- d_6) 9,51 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 5,90 (m, 1H), 3,85 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 12,0, 12,0 Hz 2H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 94

10 Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico

Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,450 g, 0,735 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,102 g, 0,088 mmol) e tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (0,414 g, 1,15 mmol) foram dissolvidos em tolueno (4 mL) e levados lentamente até refluxo durante duas horas. O solvente foi evaporado e o sólido redissolvido em diclorometano (8 mL). Esta solução foi purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (0,275 g, 61,9%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,73 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 11,7, 2H), 2,90 (dd, J = 4,2, 11,7 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 1,36 (m, 9H).

Exemplo 95

30 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-2,2-

dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,250 g, 0,414 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) ao qual foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (3 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado e o sólido foi seco em um forno de vácuo durante 24 horas a 50°C de modo a originar sal de cloridrato de 6-acetil-8-ciclopentil-2-[5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,120 g, 38,1%). ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO- d_6) 9,51 (m, 2H), 9,0 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,35 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,75 (dd, $J = 12,2, 2\text{H}$), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). EM (APCI); $M^+ + 1$: Calculado, 476,3, Encontrado 476,1. Anál. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 2,70 \text{ HCl}, 0,10 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54,23, H, 6,28, N, 17,03. Encontrado: C, 54,60; H, 6,68; N, 16,57.

Exemplo 96

4-(6-Nitro-piridin-3-il)-morfolina

5-Bromo-2-nitropiridina (5,14 g, 25,3 mmoles), iodeto de tetra-n-butil-amônio (0,467 g, 1,27 mmol), morfolina (2,43 g, 27,9 mmoles) e carbonato de potássio (3,85 g, 27,9 mmoles) foram misturados em DMSO (50 mL). A mistura reacional foi aquecida até 80°C durante 15 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e os sólidos removidos por meio de filtração. O filtrado orgânico foi lavado com água, em seguida o solvente evaporado. O resíduo foi, em seguida, triturado com uma mistura de diclorometano/hexanos a fim de proporcionar 4-(6-nitro-piridin-3-il)-morfolina, sob a forma de agulhas marrons (2,90 g, 54,8%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,16 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 3,2, 9,3$ Hz, 1H), 3,45 (m, 4H), 1,72 (m, 4H).

Exemplo 97

5-Morfolin-4-il-piridin-2-ilamina

4-(6-Nitro-piridin-3-il)-morfolina (2,86 g, 13,7 mmoles) foi dissolvida em THF (100 mL) ao qual foi adicionado níquel Raney (1,03 g). A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (344,74 kPa (50

psi)) durante 4 horas. O catalisador foi removido por meio de filtração e o solvente evaporado de modo a originar 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina, sob a forma de um sólido púrpura (1,91 g, 78,0%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 2,7, 8,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 3,01 (m, 4H).

Exemplo 98

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,70 mmoles) e 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina (0,668 g, 3,73 mmoles) foram aquecidos até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e o precipitado que se formou foi recolhido por meio de filtração e lavado no funil com tolueno (3×10 mL). O sólido obtido foi submetido a refluxo em acetato de etila (15 mL), arrefecido e filtrado de modo a originar 6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido marrom-escuro cinzento (0,350 g, 26,7%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,78 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,9, 9,0$ Hz, 1H), 5,99 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Exemplo 99

8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,290 g, 0,597 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,083 g, 0,072 mmol) e tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (0,336 g, 0,932 mmol) foram dissolvidos em tolueno (4 mL) e levados lentamente até refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar 8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,110 g, 38,6%). ^1H RMN δ (400 MHz,

5 DMSO-*d*₆) 8,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,2, 9,3 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,79 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,21 (m, 3H).

Exemplo 100

6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,490 g, 1,03 mmol) foi dissolvida em diclorometano (5 mL). Foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (3 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida, foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (2 mL) e a mistura foi agitada durante mais 12 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e NaHCO₃ aquoso. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada, e o solvente evaporado de modo a originar um sólido amarelo. O sólido foi recristalizado a partir de uma mistura de hexanos, acetato de etila e diclorometano de modo a originar 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,280 g, 60,7%). EM (APCI); M⁺+1: Calculado, 449,2, Encontrado 449,2. ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,79 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,9, 9,0 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

25 Exemplo 101

6'-Nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinila

5-Bromo-2-nitropiridina (5,6 g, 27,6 mmoles), iodeto de tetra-n-butil-amônio (0,510 g, 1,38 mmol), piperidina (2,58 g, 30,3 mmoles) e carbonato de potássio (3,85 g, 30,3 mmoles) foram misturados em DMSO (50 mL). A mistura reacional foi aquecida até 80°C durante 4 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e filtrada. O volume foi reduzido a fim de remover acetato de etila, a solução restante foi diluída com água (50

mL). Formou-se imediatamente um precipitado e foi recolhido por meio de filtração e lavado no funil com água a fim de proporcionar 6'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinila, sob a forma de um sólido cor-de-laranja marrom (4,90 g, 85,7%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 7,76 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,84 (m, 5H), 3,00 (m, 4H), 2,60 (s, 1H).

Exemplo 102

3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamina

6'-Nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinila (4,69 g, 22,6 mmoles) foi dissolvido em THF (100 mL) ao qual foi adicionado níquel Raney (1,08 g). A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (344,74 kPa (50 psi)) durante 4 horas. O catalisador foi removido por meio de filtração e o solvente evaporado de modo a originar 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamina, sob a forma de um sólido púrpura (4,86 g, 85,7%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 0,7, 8,8 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,97 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,53 (m, 2H).

Exemplo 103

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamina)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,70 mmoles) e 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamina (0,668 g, 3,73 mmoles) foram aquecidos até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e o precipitado que se formou foi recolhido por meio de filtração e lavado no funil com tolueno (3×10 mL) de modo a originar 6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido marrom (0,358 g, 27,3%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,79 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,1 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,57-1,75 (m, 8H).

Exemplo 1048-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,310 g, 0,641 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,089 g, 0,077 mmol) e tributil-(1-etóxi-vinil)-estano (0,361 g, 1,0 mmol) foram dissolvidos em tolueno (3 mL) e levados lentamente até refluxo durante duas horas. A mistura reacional foi deixada arrefecer, em seguida purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar 8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,180 mg, 59,2%). ^1H RMN δ_{vvv} (400 MHz, CDCl_3) 8,73 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,9, 9,3$ Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,93 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,56-1,77 (m, 8H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Exemplo 1056-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,180 g, 0,379 mmol) foi dissolvida em acetato de etila (10 mL) e foi adicionado HCl 6 N (10 mL), em seguida a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura foi diluída com diclorometano e NaHCO_3 aquoso. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada, e o solvente evaporado de modo a originar 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,120 g, 71,0%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,78 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 8H). EM (APCI); $\text{M}^+ + 1$: Calculado, 447,2, Encontrado 447,2. Anál. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,35 \text{H}_2\text{O}$: C,

66,31; H, 6,83; N, 18,56. Encontrado: C, 66,68; H, 6,76; N, 18,07.

Exemplo 106

8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A uma solução arrefecida (-78°C) de éster de etila do ácido
5 4-etóxi-butírico (9,85 g, 61,47 mmoles) em THF (25 ml) foi adicionado
bis(trimetilsilil)amida de lítio (77,0 ml, 76,85 mmoles, solução 1 M em THF).
A mistura reacional foi agitada durante 10 minutos de modo a formar o
ânion. Foi, em seguida, adicionado 4-ciclopentilamino-2-metilsulfanil-
pirimidina-5-carbaldeído e a reação deixada aquecer até a TA e agitada de
10 um dia para o outro. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com HCl
aquoso a 10% (100 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila
(150 ml no total) e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas
de modo a originar um óleo amarelo. A purificação cromatográfica sobre síli-
ca-gel (gradiente de clorofórmio/acetato de etila) deu origem a 8-ciclopentil-6-
15 (2-etóxi-etil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (3,22 g, 9,65 mmoles).
EM (APCI+) 334 (M+1, 100); ¹H RMN δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,54 (s, 1H),
7,47-7,46 (m, 1H), 5,99-5,90 (m, 1H), 3,69 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 3,49 (q, J =
7,03 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 2H), 2,08-
2,02 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

Exemplo 107

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico

Éster de *terc*-butila do ácido 8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-2-
metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,86 mmoles) e 4-(6-
25 amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (1,10 g, 3,95 mmoles) foram
aquecidos até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura foi
arrefecida até a temperatura ambiente e purificada por meio de cromatogra-
fia sobre sílica-gel de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-
ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-
30 piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido cor-de-laranja
(0,328 g, 20,4%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,0
Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 2,9, 9,3 Hz, 1H),

5,90 (m, 1H), 3,70 (t, J = 6,3, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,51 (q, J = 7,1, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,84 (t, J = 5,9, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,19 (t, J = 7,1, 1H).

Exemplo 108

5 8-Ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico (0,325 g, 0,577 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4 mL). Foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (4 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado de modo a originar sal de cloridrato de 8-ciclopentil-6-(2-etóxi-etil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,292 g, 97,7%). EM (APCI) Calculado para M+H: 449,2. Encontrado: 449,2.

10 Anál. Calculado para C₂₅H₃₃N₇O₂ 2,6 HCl, 0,35 H₂O: C, 52,26; H, 6,56; N, 16,88. Encontrado: C, 52,01; H, 6,96; N, 16,88.

Exemplo 109

8-Ciclopentil-6-(2-metóxi-etil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromometil-8-ciclopentil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,33 g, 3,75 mmoles) foi dissolvida em 2-metoxietanol (10 mL) ao qual foi adicionado carbonato de potássio (0,778 g, 5,63 mmoles) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura reacional foi, em seguida, filtrada e os sais lavados com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram evaporados de modo a originar 8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido ceroso (1,00 g, 76,3%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,60 (s, 1H), 7,71 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

25

Exemplo 1108-Ciclopentil-2-metanossulfinil-6-(2-metóxi-etoximetil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,46 g, 4,18 mmoles) e 2-benzenossulfonyl-3-fenil-oxaziridina (1,31 g, 5,01 mmoles) foram dissolvidas em diclorometano (10 mL) e agitadas à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi, em seguida, purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-6-(2-metóxi-etoximetil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido ceroso branco (0,60 g, 39,3%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,94 (s, 1H), 7,88 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Exemplo 111

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-2-metanossulfinil-6-(2-metóxi-etoximetil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,86 mmoles) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (1,10 g, 3,95 mmoles) foram aquecidos até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (0,140 g, 14,7%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,60 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,11 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Exemplo 1128-Ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico (0,140 g, 0,242 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 mL). Foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (2 mL) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado de modo a originar sal de cloridrato de 8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,116 g, 85,9%). EM (APCI); $M^{+}+1$: Calculado, 480,3, Encontrado 480,2. Anál. Calculado para $C_{25}H_{33}N_7O_2$ 2,16 HCl: C, 53,78; H, 6,35; N, 17,56. Encontrado; C, 54,03; H, 6,64; N, 17,17.

Exemplo 1138-Ciclopentil-6-etoximetil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de etila do ácido 3-etóxi-propiónico (12,31 g, 84,2 mmoles) foi dissolvido em tetrahidrofurano (40 mL) ao qual foi lentamente adicionado LiHMDS (89 mL, 88,9 mmoles, 1,0 M em THF). 4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldeído (10,0 g, 42,2 mmoles) foi, em seguida, adicionado puro e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 17 horas, em seguida levada até refluxo durante 7 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e água, as camadas separadas, a camada orgânica seca sobre $MgSO_4$ e o solvente evaporado de modo a originar um óleo bruto. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etila e diluído com hexanos de modo a originar um precipitado, que foi recolhido por meio de filtração de modo a originar 8-ciclopentil-6-etoximetil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido esbranquiçado (4,70 g, 34,9%). ^1H RMN δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,47 (s, 1H), 7,52 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,53 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 1148-Ciclopentil-6-etoximetil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (4,60 g, 14,40 mmoles) e 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (4,89 g, 18,72 mmoles) foram dissolvidas em diclorometano (30 mL) e agitadas à temperatura ambiente durante 12 horas. O produto bruto foi, em seguida, purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar 8-ciclopentil-6-etoximetil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido ceroso branco (2,67 g, 55,3%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,94 (s, 1H), 7,81 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,68 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 115Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-etoximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,86 mmoles) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (1,10 g, 3,95 mmoles) foram aquecidos até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-etoximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (0,140 g, 14,7%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,6 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,66 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Exemplo 1168-Ciclopentil-6-etoximetil-2-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoxi-

metil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piperazina-1-carboxílico (0,140 g, 0,242 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 mL). Foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (2 mL) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado de modo a originar 8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,116 g, 85,9%). EM (APCI) Calculado para M+1: 450,3. Encontrado: 450,1. ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO- d_6) 9,12 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,57 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Exemplo 117

8-Ciclopentil-6-metoximetil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Éster de metila do ácido 3-metóxi-propiónico (9,95 g, 84,2 mmoles) foi dissolvido em tetrahidrofurano (40 mL) ao qual foi lentamente adicionado LiHMDS (89 mL, 88,9 mmoles, 1,0 M em THF). 4-Ciclopentil-amino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldeído (10,0 g, 42,2 mmoles) foi, em seguida, adicionado puro e a mistura reacional levada até refluxo durante 7 dias. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e água, as camadas separadas, a camada orgânica seca sobre MgSO_4 e o solvente evaporado de modo a originar um óleo bruto. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etila e diluído com hexanos de modo a originar um precipitado que foi recolhido por meio de filtração de modo a originar 8-ciclopentil-6-metoximetil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido esbranquiçado (3,11 g, 24,1%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,46 (s, 1H), 7,49 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Exemplo 118

8-Ciclopentil-2-metanossulfinil-6-metoximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-metoximetil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (4,44 g, 14,54 mmoles) e 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina

(4,94 g, 18,90 mmoles) foram dissolvidas em diclorometano (100 mL) e agi-
tadas à temperatura ambiente durante 12 horas. O volume de solvente foi
reduzido até aproximadamente 50 mL e foi, em seguida, purificado por meio
de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar 8-ciclopentil-2-
5 metanossulfinil-6-metoximetil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de
um sólido esbranquiçado (2,51 g, 53,7%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,93
(s, 1H), 7,78 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,99 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,53
(s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Exemplo 119

- 10 Éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-ciclopentil-6-metoximetil-7-oxo-7,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

8-Ciclopentil-2-metanossulfinil-6-metoximetil-8H-pirido[2,3-d]pimi-
midin-7-ona (2,5 g, 7,78 mmoles) e éster de *terc*-butila do ácido 4-(6-amino-
piridin-3-il)-piperazina-1-carboxílico (2,99 g, 10,73 mmoles) foram aquecidos
15 até refluxo em tolueno (25 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi ar-
refecida até a temperatura ambiente e purificado por meio de cromatografia
sobre sílica-gel de modo a originar éster de *terc*-butila do ácido 4-[6-(8-
ciclopentil-6-metoximetil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-pi-
ridin-3-il]-piperazina-1-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (1,24 g,
20 30,5%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H),
7,97 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,6 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz, 1H),
5,89 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,60 (m, 4H),
3,11 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (s,
9H), 1,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

- 25 Exemplo 120

8-Ciclopentil-6-metoximetil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona

Éster de *terc*-butila do ácido 4-{6-[8-ciclopentil-6-(2-metóxi-
etoximetil)-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridin-3-il}-piper-
30 azina-1-carboxílico (0,110 g, 0,205 mmol) foi dissolvido em diclorometano
(2 mL). Foi adicionado HCl 2 N em éter dietílico (2 mL) e a mistura reacional
foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evapo-

rado de modo a originar sal de cloridrato de 8-ciclopentil-6-(2-metóxi-etoximetil)-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido amarelo (0,096 g, 92,1%). EM (APCI) Calculado para M+1: 450,3. Encontrado: 450,1. ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO- d_6) 9,12 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,57 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Exemplo 121

10 2,6-Dimetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-morfolina

5-Bromo-2-nitropiridina (4,84 g, 23,84 mmoles), iodeto de tetra-n-butil-amônio (0,440 g, 1,19 mmol), 2,6-dimetil-morfolina (3,02 g, 26,22 mmoles) e carbonato de potássio (3,62 g, 26,22 mmoles) foram misturados em DMSO (45 mL). A mistura reacional foi aquecida até 80°C durante 6 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e filtrada. O volume do filtrado foi reduzido a fim de remover acetato de etila, e a solução restante foi diluída com água (50 mL). Formou-se imediatamente um precipitado e foi recolhido por meio de filtração, em seguida lavado no funil com água a fim de proporcionar 2,6-dimetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-morfolina, sob a forma de um sólido cor-de-laranja (4,39 g, 78,0%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,9, 9,3 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 2,2, 12,9 Hz, 2H), 2,66 (dd, J = 10,7, 12,5 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 122

25 5-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamina

2,6-Dimetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-morfolina (4,00 g, 16,86 mmoles) foi dissolvida em THF (100 mL) ao qual foi adicionado níquel Raney (3,10 g). A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (344,74 kPa (50 psi)) durante 4 horas. O catalisador foi filtrado e o solvente evaporada de modo a originar 5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamina, sob a forma de um sólido púrpura (3,05 g, 87,4%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,49 (dd, J =

0,7, 8,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 2H), 2,34 (dd, J = 10,5, 10,5, 2H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Exemplo 123

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5 metil-

5 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

6-Bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-
pirimidin-7-ona (1,0 g, 2,70 mmoles) e 5- (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-
ilamina (0,668 g, 3,73 mmoles) foram aquecidos até refluxo em tolueno (10
mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura
10 ambiente e o precipitado que se formou foi recolhido por meio de filtração e
lavado no funil com tolueno (3 × 10 mL) de modo a originar 6-bromo-8-
ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido-
[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido marrom (0,358 g, 27,3%).
EM (APCI) Calculado para M+1: 513,2. Encontrado: 513,1. Anál. Calculado
15 para C₂₄H₂₉BrN₆O₂: C, 56,14; H, 5,69; N, 16,37. Encontrado; C, 55,90; H,
5,62; N, 16,10.

Exemplo 124

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-

8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimi-
din-7-ona (0,60 g, 1,79 mmol) e 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-
ilamina (0,438 g, 2,47 mmoles) foram aquecidas até refluxo em tolueno (6
mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura
ambiente e o precipitado que se formou foi separado por filtração e lavado
25 com tolueno (2 × 4 mL) de modo a originar 8-ciclopentil-6-etoximetil-2-
(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimi-
din-7-ona (0,122 g, 15,2%). EM (APCI) Calculado para M+1: 449,3. Encontrado:
449,3. Anál. Calculado para C₂₅H₃₂N₆O₂: C, 66,94; H, 7,19; N, 18,74. Encon-
trado: C, 66,72; H, 7,13; N, 18,57.

Exemplo 1258-Ciclopentil-6-etoximetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,60 g, 1,79 mmol) e 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina (0,442 g, 2,47 mmoles) foram aquecidas até refluxo em tolueno (6 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e o precipitado que se formou foi separado por filtração e lavado com tolueno (2 x 4 mL) de modo a originar 8-ciclopentil-6-etoximetil-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,142 g, 17,6%). EM (APCI); $M^{+}+1$: Calculado, 451,3, Encontrado 451,3. Anál. Calculado para $C_{25}H_{32}N_6O_2$: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65. Encontrado; C, 64,03; H, 6,66; N, 18,49.

Exemplo 126Éster de benzila do ácido (8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-carbâmico

Éster de etila do ácido 3-benziloxicarbonilamino-propiónico (6,68 g, 26,58 mmoles) foi dissolvido em tetrahydrofurano (40 mL) ao qual foi lentamente adicionado LiHMDS (28 mL, 28 mmoles, 1,0 M em THF). 4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldeído (3,15 g, 13,29 mmoles) foi, em seguida, adicionado puro e a mistura reacional foi levada até refluxo durante 7 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e água, as camadas separadas, a camada orgânica seca sobre $MgSO_4$ e o solvente evaporado de modo a originar um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar éster de benzila do ácido (8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-carbâmico, sob a forma de um sólido ceroso amarelo-pálido (1,67 g, 29,6%). ^1H RMN δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 5,93 (m, 1H), 5,56 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Exemplo 127

Éster de benzila do ácido (8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-carbâmico

5 Éster de benzila do ácido (8-ciclopentil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-carbâmico (1,67 g, 3,93 mmoles) e 2-benzenossulfonil-3-fenil-oxaziridina (1,34 g, 5,11 mmoles) foram dissolvidos em diclorometano (20 mL) e agitados à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi, em seguida, purificada por meio de cromatografia sobre sílica-gel de modo a originar éster de benzila do ácido
10 (8-ciclopentil-2-metanossulfinil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-carbâmico, sob a forma de um sólido branco (0,98 g, 56,6%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 5,96 (m, 1H), 5,52 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

15 Exemplo 128

Éster de benzila do ácido [8-ciclopentil-7-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinil-6'-ilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-carbâmico

8-Ciclopentil-6-etoximetil-2-metanossulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,90 g, 2,04 mmoles) e 3,4,5,6-tetrahidro-2H-
20 [1,3']bipiridinil-6'-ilamina (0,497 g, 2,82 mmoles) foram aquecidas até refluxo em tolueno (10 mL) durante 16 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e o precipitado que se formou foi separado por filtração e lavado com tolueno (2×4 mL) de modo a originar éster de benzila do ácido [8-ciclopentil-7-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-
25 7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-carbâmico (0,320 g, 28,3%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 5,88 (m, 1H), 5,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 5H), 1,60 (m, 3H).

Exemplo 1298-Ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

- 5 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,062 g, 0,121 mmol), tetra-
- quis(trifenilfosfina)paládio (0,017 g, 0,015 mmol) e tributil-(1-etóxi-vinil)-
- estanano (0,068 mg, 0,188 mmol) foram dissolvidos em tolueno (2 mL) e
- levados lentamente até refluxo durante 12 horas. Foi adicionado mais tetra-
- quis(trifenilfosfina)paládio (0,010 g) e a reação levada até refluxo durante 16
- 10 horas. A mistura reacional foi arrefecida e purificada por meio de cromato-
- grafia sobre sílica-gel até 8-ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma
- de um sólido amarelo (0,055 g, 90,2%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,72 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,29 (dd,
- 15 J = 2,9, 9,0 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,37 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 10,5, 10,5, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 130

- 20 6-Acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

- 8-Ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-6-(1-etóxi-vinil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,055 g, 0,109 mmol) foi dissolvida em acetato de etila (3 mL) e HCl aquoso 1 N (2 mL) e agitada à
- 25 temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e NaHCO_3 aquoso. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada, e o solvente evaporado de modo a originar 6-acetil-8-ciclopentil-2-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,020 g, 38,4%). EM (APCI) Calcula-
- 30 do para M+1: 477,3. Encontrado: 477,2. ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,79 (s, 1H), 8,1 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 3,1, 9,3 Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,37 (d, J = 10,0 Hz,

2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (dd, J = 11,7, 11,7, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplo 131

8-Ciclopentil-6-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

- 5 Éster de etila do ácido 2-(dietóxi-fosforil)-propiónico (15,24 g, 64 mmoles) foi dissolvido em tetrahidrofurano (100 mL) ao qual foi lentamente adicionado *n*-butil-lítio (47,7 mL, 119 mmoles, 2,5 M em hexanos) a -70°C. 4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldeído (15 g, 63 mmoles) foi dissolvido em tetrahidrofurano (70 mL), em seguida adicionado à mistura
- 10 reacional deixando a reação aquecer até -40°C. Depois de 3 horas, a reação foi aquecida até à temperatura ambiente, vertida dentro de ácido cítrico frio 1 N e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada de modo a originar um óleo amarelo que foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica-gel. O óleo re-
- 15 sultante foi dissolvido até 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undec-7-eno (75 mL) e aquecido até 150°C durante 4 horas. A mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (350 mL), lavada com HCl a 5% e salmoura, seca sobre MgSO₄, em seguida filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo que ficou foi diluído com éter dietílico e o sólido precipi-
- 20 tado foi separado por filtração de modo a originar 8-ciclopentil-6-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido branco (6,33 g, 31,3%). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 8,52 (s, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,96, (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,19 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

25 Exemplo 132

8-Ciclopentil-2-metanossulfinil-6-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

- 8-Ciclopentil-6-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (2,56 g, 9,30 mmoles) foi dissolvida em diclorometano (17 mL) e metanol (17 mL) ao qual foi adicionada 2-benzenossulfonyl-3-fenil-oxaziridina e a
- 30 mistura reacional foi agitada durante 16 horas. O solvente foi removido e adicionado éter dietílico. O sólido precipitado foi recolhido por meio de filtração de modo a originar 8-ciclopentil-2-metanossulfinil-6-metil-8H-pirido[2,3-

d]pirimidin-7-ona, sob a forma de um sólido branco (2,30 g, 84. 8%).
 ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 8,85 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,99, (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

5 Exemplo 133

6-Bromo-8-ciclopentil-2-(4-metóxi-benzilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma suspensão de 6-bromo-8-ciclopentil-2-metanossulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,00 g, 2,70 mmoles) e 4-metoxibenzilamina (0,39 mL, 4,0 mmoles) em tolueno (15 mL) foi aquecida sob refluxo durante duas horas. A solução foi arrefecida, e o sólido resultante foi recolhido por meio de filtração de modo a originar 6-bromo-8-ciclopentil-2-(4-metóxi-benzilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,04 g, 86,4%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,59 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,5 (br s, 1H). EM (APCI) ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Br}_1\text{N}_4\text{O}_2$): Calculado para M+H, 443,1; Encontrado, 443,1.

Exemplo 134

20 8-Ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil-2-(4-metóxi-benzilamino))-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma suspensão de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(4-metóxi-benzilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,44 g, 1,0 mmol), tributil(1-etoxivinil)estanho (0,53 mL, 1,6 mmol), e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,14 g, 0,12 mmol) em tolueno (5 mL) foi aquecida sob refluxo durante duas horas. A suspensão foi arrefecida até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo triturado com hexano de modo a originar um sólido. Cromatografia sobre sílica-gel (acetato de etila 5 até 50% em hexano ao longo de quinze minutos) deu origem a 8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil-2-(4-metóxi-benzilamino))-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,35 g, 81%). ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,90 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,4$

Hz, 2H), 5,87 (m, 1H), 6,0 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,5 (br s, 1H). EM (APCI) ($C_{25}H_{30}N_4O_3$) Calculado para M+H, 435,2; Encontrado, 435,3.

Exemplo 135

5 6-Acetil-2-amino-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Uma solução de 8-ciclopentil-6-(1-etóxi-vinil-2-(4-metóxi-benzil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (2,90 g, 6,67 mmoles) em ácido trifluoroacético (50 mL) foi aquecida sob refluxo durante 8 horas. Depois de se deixar arrefecer, a solução foi concentrada *in vacuo* e diluída com
10 água. A suspensão resultante foi tornada básica com NaOH 1 N, e o sólido foi recolhido por meio de filtração. O sólido foi dissolvido em CH_2Cl_2 e cromatografado sobre sílica-gel eluindo com acetato de etila de modo a originar 6-acetil-2-amino-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,51 g, 79,1%). pf 182-186°C. ^1H RMN δ (400 MHz, $CDCl_3$) 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H),
15 2,0 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,84 (m, 1H), 8,63 (s, 1H). EM (APCI) ($C_{15}H_{18}N_4O_2$) Calculado para M+H, 287,1; Encontrado, 287,1.

Exemplo 136

Ensaios Biológicos

20 A fim de determinar a potência inibidora e seletividade de compostos da presente invenção contra Cdk4 e quinases relacionadas, foram avaliados compostos em ensaios padrão rotineiramente utilizados para medir a inibição de enzimas quinases dependentes de ciclina e outras proteína quinases (ver por exemplo D. W. Fry *et al.*, J. Biol. Chem. 2001,276, 16617-
25 16623). Os ensaios foram realizados tal como a seguir descrito.

Ensaio para a inibição de Cdk2/Ciclina A

Ensaio de enzima Cdk2 relativos a determinações de IC_{50} e avaliação cinética são realizados com se segue. São utilizadas placas de filtração de 96 cavidades (Millipore MADVN6550). O volume final de ensaio é
30 0,1 mL contendo tampão A (TRIS (tris[hidroximetil]aminometano 20 mM) (pH 7,4), NaCl 50 mM, ditiotretol 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM), ATP 12 mM contendo 0,25 μCi de [^{32}P]ATP, 20 ng de Cdk2/ciclina A, 1 μg de proteína de retino-

blastoma, e o composto de teste em diluições apropriadas em tampão A (foi empregue Tampão A sozinho sem composto de teste adicionado como controle referente a nenhuma inibição. Foi utilizado Tampão A contendo EDTA em excesso para determinar o nível de ^{32}P de base na ausência de atividade da enzima). São adicionados todos os componentes, excepto o ATP, às cavidades, e a placa é colocada um misturados de placas durante 2 minutos. A reação é iniciada por meio de adição de ^{32}P ATP, e a placa é incubada a 25°C durante 15 minutos. A reação é terminada por meio de adição de 0,1 mL de TCA a 20%. A placa é mantida a 4°C durante pelo menos 1 hora a fim de permitir que o substrato precipite. As cavidades são em seguida lavadas cinco vezes com 0,2 mL de TCA a 10%, e a incorporação de ^{32}P é determinada com um contador beta de placas (Wallac Inc. , Gaithersburg, MD). A IC_{50} do composto de teste foi determinada utilizando o método do efeito mediano (Chou, T-C e Talalay, P. Applications of the median effect principle for the assessment of low-dose risk of carcinogens and for the quantitation of synergism and antagonism of chemotherapeutic agents. Em: New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy (Eds. Harrap, K. T. e Connors, T. A.), pp. 37-64. Academic Press, New York, 1987).

Ensaio para a inibição de Cdk4/Ciclina D

O ensaio de enzima Cdk4 relativo à determinação de IC₅₀ e avaliação cinética é realizado com se segue. São utilizadas placas de filtração de 96 cavidades (Millipore MADVN6550). O volume total é 0,1 mL contendo tampão A (TRIS (tris[hidroximetil]aminometano 20 mM) (pH 7,4), NaCl 50 mM, ditiotretol 1 mM, (MgCl₂ 10 mM), ATP 25 μM contendo 0,25 μCi de [³²P]ATP, 20 ng de Cdk4, 1 μg de proteína de retinoblastoma e o composto de teste em diluições apropriadas em tampão A. Foi empregue Tampão A sozinho sem composto de teste adicionado como controle referente a nenhuma inibição. Foi utilizado Tampão A contendo EDTA em excesso para determinar o nível de ³²P de base na ausência de atividade da enzima. São adicionados todos os componentes, exceto o ATP, às cavidades, e a placa é colocada em um misturados de placas durante 2 minutos. A reação é iniciada por meio de adição de [³²P]ATP, e a placa é incubada a 25°C durante 15

minutos. A reação é terminada por meio de adição de 0,1 mL de ácido tricloroacético (TCA) a 20%. A placa é mantida a 4°C durante pelo menos 1 hora a fim de permitir que o substrato precipite. As cavidades são em seguida lavadas cinco vezes com 0,2 mL de TCA a 10%, e a incorporação de ^{32}P é determinada com um contador beta de placas (Wallac Inc. , Gaithersburg, MD). A IC_{50} do composto de teste foi determinada utilizando o método do efeito mediano (Chou, T-C e Talalay, P. Applications of the median effect principle for the assessment of low-dose risk of carcinogens and for the quantitation of synergism and antagonism of chemotherapeutic agents. Em: New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy (Eds. Harrap, K. T. e Connors, T. A.), pp. 37-64. Academic Press, New York, 1987).

Ensaio para a inibição de FGFr

Relativamente aos ensaios de receptor de FGF (FGFr) tirosina quinase, são optimizadas placas de 96 cavidades (100 μL /incubação/cavidade), e condições para medir a incorporação de ^{32}P proveniente de $[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$ em um substrato de co-polímero de glutamato-tirosina. Resumidamente, são adicionados a cada cavidade 82,5 μL de tampão de incubação B (Hepes 25 mM (pH 7,0), NaCl 150 mM, Triton X-100 a 0,1%, PMSF 0,2 mM, Na_3VO_4 0,2 mM, MnCl_2 10 mM) e 750 $\mu\text{g/mL}$ de Poli (4:1) glutamato-tirosina seguido de 2,5 μL do composto de teste em tampão B e 5 μL de uma solução de 7,5 $\mu\text{g/L}$ de FGFr a fim de iniciar a reação. A seguir a uma incubação de 10 minutos a 25°C, são adicionados a cada cavidade 10 μL de $[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$ (0,4 μCi mais ATP 50 μM), e as amostras são incubadas durante mais 10 minutos a 25°C. A reação é terminada através da adição de 100 μL de ácido tricloroacético (TCA) a 30% contendo pirofosfato de sódio 20 mM e precipitação do material sobre tapetes de fibra de vidro (Wallac). Os filtros são lavados três vezes com TCA a 15% contendo pirofosfato de sódio 100 mM, e a radioatividade retida nos filtros é contada em um leitor Beta de placas Wallac 1250. A atividade não específica é definida como a radioatividade retida nos filtros a seguir a incubação de amostras com tampão sozinho (sem enzima). A atividade enzimática específica (enzima mais tampão) é definida como a atividade total menos a atividade não

específica. A concentração de um composto de teste que inibiu a atividade específica em 50% (IC_{50}) é determinada com base na curva de inibição.

Os resultados dos ensaios anteriores para os vários compostos da presente invenção comparados com os compostos descritos em WO 98/33798 são apresentados na Tabela 1. Para comparação, são também proporcionados dados para análogos C2 fenilamino de cada composto do Exemplo, quando disponíveis. Estes análogos diferem dos compostos dos exemplos pela substituição do átomo de nitrogênio do anel piridila por CH e são diferenciados dos compostos da presente invenção por um iniciador em índice superior (por exemplo, o análogo fenilamino do composto do Exemplo 1 é indicado por 1'). Estas C2-fenilamino piridopirimidinanas foram previamente descritas nos pedidos de patente WO 98/33798 e WO 01/70741.

Tabela 1

EXEMPLO	Cdk4 IC_{50} (μ M)	Cdk2 IC_{50} (μ M)	FGFr IC_{50} (μ M)
1'	0,21	0,021	2,98
1	0,145	5,01	>5
3'	0,002	0,043	0,08
3	0,016	6,052	1,032
5'	0,001	0,142	0,086
5	0,019	NA	0,99
7'	0,004	5,950	0,042
7	0,595	>5	NA
11'	0,005	0,095	0,088
11	0,012	NA	2,12
12	0,175	NA	NA
13	>5	NA	NA
14	0,260	NA	NA
15'	0,005	0,439	1,74
15	0,160	>5	>5
18'	0,015	0,139	NA
18	0,051	>5	NA
20'	0,002	0,059	0,153

Tabela 1 (continuação)

EXEMPLO	Cdk4 IC ₅₀ (μM)	Cdk2 IC ₅₀ (μM)	FGFr IC ₅₀ (μM)
20	0,027	4,05	1,605
22'	0,009	3,149	NA
22	170	>5	>5
24'	0,004	>5	NA
24	0,005	>5	>5
29'	NA	NA	NA
29	0,013	>5	4,38
31'	0,006	5	3,943
31b	0,049	>5	>5
33'	0,006	0,556	0,535
33	0,123	>5	>5
36'	0,006	0,233	1,83
36	0,011	>5	>5
37'	NA	NA	NA
37	>5	>5	>5
38'	0,088	0,080	NA
38	0,95	>5	>5
50	0,145	>5	>5
51'	0,005	0,179	0,711
51	0,135	>5	NA
53'	0,018	>5	0,94
53	0,036	>5	>5
54	1,1	>5	>5
55	0,024	>5	>5
57'	0,014	0,084	>5
57	>5	>5	>5
59'	0,006	0,024	0,081
59	0,015	2,5	1,52
61'	0,006	0,119	4,35

Tabela 1 (continuação)

EXEMPLO	Cdk4 IC ₅₀ (μM)	Cdk2 IC ₅₀ (μM)	FGFr IC ₅₀ (μM)
61	0,013	0,835	1,38
64	0,92	>5	4,47
65	0,430	3,30	>5
66	0,763	>5	0,515
70	0,135	>5	>5
72	0,005	>5	
74	0,014	>5	>5
75	0,074	>5	>5
77	0,019	>5	>5
81	0,012	>5	>5
82	0,440	>5	>5
84'	0,007	>5	1,078
84	0,580	>5	>5
88'	0,020	1,33	>5
88			
90	0,021	>5	>5
93'	0,015	1,86	>5
93	0,063	>5	>5
95'	0,005	0,545	1,815
95	0,037	>5	>5
98	1,95	>5	>5
100	0,004	>5	>5
103	>5	>5	NA
105	0,005	>5	>5
108'	0,007	0,205	0,136
108	0,124	>5	>5
112	0,031	>5	>5
116	0,018	>5	>5
120	0,013	3,800	2,470

Tabela 1 (continuação)

EXEMPLO	Cdk4 IC ₅₀ (μM)	Cdk2 IC ₅₀ (μM)	FGFr IC ₅₀ (μM)
124	0,545	>5	>5
125	0,018	>5	>5
130	0,030	>5	>5

Exemplos de Formulação

- Tal como notado anteriormente, os compostos da invenção serão tipicamente formulados com excipientes, diluentes, e veículos comuns a fim de proporcionar composições que são bem adequadas para administração conveniente a mamíferos. Os exemplos que se seguem ilustram composições típicas que são proporcionadas em uma outra modalidade desta invenção.

Exemplo 13710 FormulaçõesFormulação de Comprimidos

Ingrediente	Quantidade
Composto 36b do Exemplo 36	50 mg
Lactose	80 mg
Amido de milho (para mistura)	10 mg
Amido de milho (para pasta)	8 mg
Estearato de Magnésio (1%)	2 mg
	150 mg

- Um composto da presente invenção é misturado com a lactose e amido de milho (para mistura) e misturado até uniformidade até um pó. O amido de milho (para pasta) é suspenso em 6 mL de água e aquecido com agitação de modo a formar uma pasta. A pasta é adicionada ao pó misturado, e a mistura é granulada. Os grânulos úmidos são passados através de um crivo rígido No. 8 e secos a 50°C. A mistura é lubrificada com estearato de magnésio 1% e comprimida em um comprimido. Os comprimidos são administrados a um paciente à taxa de 1 a 4 vezes ao dia para prevenção e tratamento do câncer.

Exemplo 138Solução Parentérica

A uma solução de 700 mL de propilenoglicol e 200 mL de água para injeção são adicionados 20,0 g do composto 36b da presente invenção.

- 5 A mistura é agitada e o pH é ajustado até 5,5 com ácido clorídrico. O volume é ajustado até 1000 mL com água para injeção. A solução é esterilizada, introduzida em ampolas de 5,0 mL, contendo cada uma 2,0 mL (40 mg de composto), e seladas sob nitrogênio. A solução é administrada por injeção a um paciente que sofra de câncer e com necessidade de tratamento.

- 10 A invenção e a maneira e processo de o fazer e utilizar, são agora descritos em termos completos, HPLCos, concisos, e exatos tais que possibilitem que qualquer pessoa versada na técnica ao qual ele pertence, faça e utilize o mesmo. Deve ser tido em consideração que o apresentado anteriormente descreve modalidades preferidas da presente invenção e que po-
- 15 dem ser feitas aí modificações sem as afastarmos do espírito ou âmbito da presente invenção tal como exposto nas reivindicações. Para indicar particularmente e reivindicar distintamente a matéria considerada como objeto da invenção, as reivindicações que se seguem concluem este relatório descritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é 6-Acetil-8-ciclopen-til-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 6-Acetil-8-ciclopen-til-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um excipiente farmaceuticamente
10 aceitável.