



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

(21) **PI0611435-0 A2**

(22) Data de Depósito: 24/04/2006  
(43) Data da Publicação: 08/09/2010  
(RPI 2070)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 473/34  
C07D 519/00  
A61K 31/52  
A61K 31/522  
A61P 31/12  
A61P 35/00

(54) Título: **DERIVADOS DE 2-AMIDO-6-AMINO-8-OXOPURINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO E PROCESSO DE PREPARO DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 04/05/2005 US 60/678,054

(73) Titular(es): PFIZER LIMITED

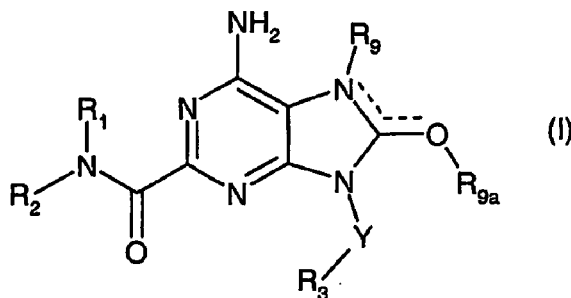
(72) Inventor(es): David Cameron Pryde, Peter Jones

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006001181 de 24/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/117670 de 09/11/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE 2-AMIDO-6-AMINO-8-OXOPURINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO E PROCESSO DE PREPARO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se aos derivados de purina, aos processos para sua preparação, às composições contendo-os e ao seu uso. A presente invenção fornece compostos da fórmula (1) em que R1, R2, R3, R9, R9a e Y são definidos na descrição. Mais particularmente, a presente invenção se refere ao uso de derivados de purina no tratamento de uma variedade de infecções virais e distúrbios inflamatórios ou imunes, incluindo aqueles em que a modulação, em particular, agonismo, de Receptores Toll-Like (TLRs) é implicada. Desta maneira, os compostos da invenção são úteis no tratamento de doença infecciosa tal como Hepatite (por exemplo HCV, HBV), geneticamente relacionada a infecções virais, doenças inflamatórias tais como asma e artrite, e câncer.



Ret: 0200 800 98402

P10611435-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE 2-AMIDO-6-AMINO-8-OXOPURINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO E PROCESSO DE PREPARO DOS MESMOS**".

5 A presente invenção refere-se a derivados de purina, aos processos para sua preparação, a composições contendo-os e ao seu uso.

Mais particularmente, a presente invenção refere-se ao uso de derivados de purina no tratamento de uma variedade de infecções virais e distúrbios inflamatórios ou imunes, incluindo aqueles em que a modulação, em particular agonismo, de Receptores *Toll-Like* (TLRs) é implicada. Desta maneira, os compostos da invenção são úteis no tratamento de doença infecciosa tal como Hepatite (por exemplo HCV, HBV), geneticamente relacionada às infecções virais, doenças inflamatórias tais como asma e artrite, e câncer.

15 Receptores *Toll-Like* são proteínas de transmembrana primárias caracterizadas por um domínio rico em leucina extracelular e uma cauda citoplásmica que contém uma região conservada nomeada de domínio de receptor Toll/IL-1 (TIR). Eles são expressos predominantemente em células imunes (por exemplo, células dendríticas, linfócitos T, macrófagos, monócitos e células exterminadoras naturais), que servem como uma parte fundamental do sistema imune inato. Eles são um grupo de receptores de reconhecimento-padrão que ligam-se a padrões moleculares associados ao patógeno [para revisões, veja por exemplo, Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, 512 - 520, 2004 e Akira, S., Takeda, K., e Kaisho, T., *Annual Ver. Immunol.*, 21, 335-376, 2003]. Seus nomes derivam da homologia de seqüência ao gene de *Drosophila melanogaster Toll*, que foi encontrado em moscas das frutas para desempenhar um papel fundamental protegendo-se a mosca de infecções fúngicas [Hoffmann, J. A., *Nature*, 426, 33-38, 2003]. Há 11 TLRs que foram identificados em sistemas de mamífero, e outros TLRs não-mamíferos foram encontrados em outros vertebrados. Todos os TLRs parecem funcionar como um homodímero ou heterodímero no reconhecimento de um específico, ou grupo de determinantes moleculares específicos,

20

25

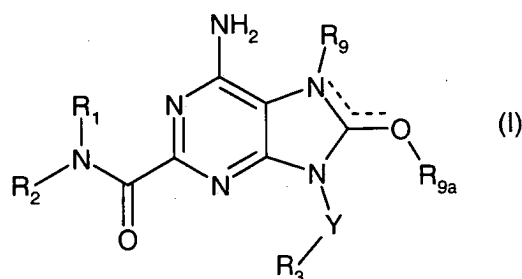
30

presentes em organismos patogênicos incluindo lipopolissacarídeos de superfície de célula bacteriana, lipoproteínas, flagelina bacteriana, DNA de ambos, bactérias e vírus, e RNA viral. A resposta celular para ativação de TLR envolve a ativação de um ou mais fatores de transcrição, levando à produção e segregação de citocinas e moléculas co-estimuladoras tais como interferons, TNF- $\alpha$ , interleucinas, MIP-1 e MCP-1 que contribuem para o extermínio e liberação da invasão patogênica. Ativando-se TLRs com agonistas de molécula pequena, deve ser possível induzir ou estimular células imunes para sobrepor uma resposta imune.

10 Derivados de purina são descritos em EP-A-O 882 727, EP-A-1 035 123, EP-A-1 043 021, EP-A-1 386 923 e WO 2004/029054. WO 2004/087049 e US 2005/054590 descrevem moduladores de TLR7.

Há uma necessidade quanto a outros moduladores, especialmente agonistas, da atividade do receptor de TLR7, e preferivelmente agonistas que são mais seletivos, têm um início mais rápido de ação, são mais potentes, são melhor absorvidos, é mais estáveis, são mais resistentes ao metabolismo, têm um 'efeito de alimento' reduzido, têm um perfil de segurança melhorado ou têm outras propriedades mais desejáveis (por exemplo, com respeito à solubilidade ou higroscopicidade) do que os compostos da técnica anterior.

Foi agora constatado que derivados de purina de C2-amido são modificadores de resposta imune potentes que agem seletivamente através da modulação, especialmente agonismo, do receptor de TLR7. Desta maneira, a invenção fornece um composto da fórmula (I):



25 um tautômero deste ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou polimorfo do referido composto ou tautômero, em que:

$R_1$  e  $R_2$  são cada qual independentemente H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila;  $C_{1-6}$  alquila substituída por 1 a 3  $C_{3-7}$  cicloalquila(s), uma fenila, uma naftila ou um heterociclo;  $C_{3-7}$  cicloalquila substituída por  $C_{1-6}$  alquila;  $S(O)_nR_8$ ; ou heterociclo; ou  $R_1$  e  $R_2$ , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que, em cada exemplo, as referidas alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ ;

10  $R_3$  é  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; fenila; naftila; ou heterociclo; em que as referidas alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ ;

15  $R_4$  e  $R_5$  são cada qual independentemente H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila;  $C_{2-6}$  alquenila; ou  $C_{2-6}$  alquinila; ou  $R_4$  e  $R_5$ , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam um heterociclo; em que as referidas alquila, cicloalquila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de fenila,  $OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $S(O)_nR_6$ ,  $S(O)_nNR_6R_7$  e  $NR_6COR_7$ ;

20  $R_6$  e  $R_7$  são independentemente H;  $C_{1-6}$  alquila; ou  $C_{1-6}$  alquila substituída por  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou  $R_6$  e  $R_7$ , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam um heterociclo;

25  $R_8$  é H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; fenila; naftila; ou heterociclo; em que as referidas alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN, fenila,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ ;

30  $R_9$  é  $R_{10}$ ,  $COR_{10}$ ,  $CO_2R_{10}$ , ou  $CONR_{10}R_{11}$ , e  $R_{9a}$  está ausente; ou  $R_{9a}$  é  $R_{10}$ ,  $COR_{10}$ ,  $CO_2R_{10}$ , ou  $CONR_{10}R_{11}$ , e  $R_9$  está ausente;

$R_{10}$  e  $R_{11}$  são cada qual independentemente H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila;  $C_{1-6}$  alquila substituída por 1 a 3  $C_{3-7}$  cicloalquila(s), uma fenila,

uma naftila ou um heterociclo; C<sub>3-7</sub> cicloalquila substituída por C<sub>1-6</sub> alquila; fenila; naftila; ou heterociclo; ou R<sub>10</sub> e R<sub>11</sub>, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que em cada exemplo, as referidas alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são op-

5 cionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>12</sub>, OR<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, COR<sub>12</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, S(O)pR<sub>12</sub>, S(O)pNR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> e NR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub>;

R<sub>12</sub> e R<sub>13</sub> são independentemente H; C<sub>1-6</sub> alquila; ou C<sub>1-6</sub> alquila substituída por C<sub>3-7</sub> cicloalquila; ou R<sub>12</sub> e R<sub>13</sub>, quando ligados ao mesmo á-

10 tomo de nitrogênio, formam um heterociclo;

Y é uma ligação direta ou um C<sub>1-4</sub> alquilenos;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0, 1 ou 2;

com a condição que quando Y for metileno e R<sub>3</sub> for fenila, em seguida R<sub>1</sub> e

15 R<sub>2</sub> não sejam simultaneamente metila.

O termo "alquila" refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado de cadeia ramificada ou de cadeia linear contendo o número especificado de átomos de carbono. Exemplos de radicais de alquila incluem, porém, não são limitados a, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isoamila, n-hexila.

20

O termo "alquenila" refere-se a uma alquila como definido acima, consistindo em pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono.

O termo "alquinila" se refere a uma alquila como definido acima, consistindo em pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono.

25

O termo "cicloalquila" refere-se a um anel carbocíclico contendo o número especificado de átomos de carbono. Exemplos de anéis carbocíclicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila.

30

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "heterociclo" se refere a (i) grupo heterocíclico parcialmente insaturado ou saturado de 4 a 12 membros em que um a três átomos

de carbono são substituídos por heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, cujo grupo é monocíclico ou policíclico (por exemplo, bicíclico ou tricíclico), e é opcionalmente fundido, ligado com ponte ou espirânico, e (ii) grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 membros contendo um a três heteroátomos selecionados a partir N, O e S, cujo grupo é monocíclico ou policíclico (por exemplo, bicíclico ou tricíclico), e é opcionalmente fundido, ligado com ponte ou espirânico, e cujo grupo pode ser opcionalmente benzofundido se monocíclico. Quando o heterociclo contém um ou mais átomos de nitrogênio, os N-óxidos são incluídos no escopo da invenção.

Exemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados ou saturados incluem, porém, não são limitados a, azetidina, pirrolidina, tiazolidina, tetrahydrofurano, piperidina, piperazina, morfina, tiomorfolina, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, dioxano, dioxol, diazepina, diazepano, azabicycloheptano, diazobicycloheptano, azabicyclohepteno, azabicyclooctano, diazobicyclooctano, oxazabicyclooctano, azaadamantano, diidroisoindol, octaidropirrolpirazina, octaidropirrolpirrol, decaidropirrolpirrolizina, tetraidroisoxazolopiridina, tetraidroisoxazolopiridina, tetraidroimidazopiridina, tetrahidropirazolopiridina.

Exemplos de grupos heterocíclicos aromáticos incluem, porém, não são limitados a, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, tiadiazina, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, isoindol, pirrolpirazina, isoxazolopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina.

Em uma modalidade,  $R_1$  é H;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{4-6}$  cicloalquila;  $C_{1-4}$  alquila substituída por 1 a 3  $C_{3-7}$  cicloalquila(s), uma fenila, ou um heterociclo;  $C_{4-6}$  cicloalquila substituída por  $C_{1-4}$  alquila;  $S(O)_nR_8$ ; ou heterociclo; em que cada exemplo, as referidas alquila, cicloalquila, fenila, e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ .

Em uma outra modalidade,  $R_1$  é H;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{4-6}$  cicloalquila;  $C_{1-3}$  alquila substituída por 1 a 3  $C_{3-7}$  cicloalquila(s);  $C_{1-2}$  alquila substituída por uma fenila;  $C_{1-4}$  alquila substituída por um heterociclo;  $C_{4-6}$  cicloalquila

substituída por C<sub>1-4</sub> alquila; S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>; ou heterociclo; em que cada exemplo, as referidas alquila, cicloalquila, fenila, e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>.

5 Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é H; C<sub>1-4</sub> alquila; C<sub>4-6</sub> cicloalquila; C<sub>1-2</sub> alquila substituída por 1 a 2 C<sub>3-5</sub> cicloalquila(s); C<sub>1</sub> alquila substituída por uma fenila; C<sub>1-4</sub> alquila substituída por um heterociclo; C<sub>4-6</sub> cicloalquila substituída por C<sub>1-3</sub> alquila; S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>; ou heterociclo; em que, em cada exemplo, as referidas alquila, cicloalquila, fenila, e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>; e em que, em cada exemplo, o referido heterociclo é selecionado a partir de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetraidropirano, tetraidrofurano, dioxano, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, isoxazol e tiazol.

15 Em uma modalidade, R<sub>1</sub> é H; C<sub>1-4</sub> alquila; C<sub>1-4</sub> alquila substituída por OR<sub>4</sub> ou C<sub>3-7</sub> cicloalquila. Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é H, metila, etila, propila, 2-hidroxietila, 2-metoxipropila, ciclopropilmetila,.

Em uma modalidade, R<sub>1</sub> é C<sub>1-2</sub> alquila substituída por 1 a 2 C<sub>3-5</sub> cicloalquila(s); C<sub>1</sub> alquila substituída por fenila; SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>; ou heterociclo; em que, em cada exemplo, as referidas alquila, cicloalquila, fenila, e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>.

20 Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é C<sub>1-2</sub> alquila substituída por 1 a 2 C<sub>3-5</sub> cicloalquila(s); em que as referidas alquila e cicloalquila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>. Em ainda uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é C<sub>1-2</sub> alquila substituída por 1 a 2 C<sub>3-5</sub> cicloalquila(s).

30 Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub>alquila substituída por fenila.

Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>.

Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é heterociclo opcionalmente substi-

tuído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>. Em ainda uma outra modalidade, R<sub>1</sub> é heterociclo opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>; em que o referido heterociclo é selecionado a partir de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetraidropirano, tetraidrofurano, dioxano, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, isoxazol e tiazol.

Em uma modalidade, R<sub>2</sub> é H, ou C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituída por OR<sub>4</sub>. Em uma outra modalidade, R<sub>2</sub> é H ou C<sub>1-4</sub> alquila. Em ainda outra modalidade, R<sub>2</sub> é H.

Em uma modalidade, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>. Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo opcionalmente substituído por oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>.

Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>, e em que o referido heterociclo é selecionado a partir de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, diazepano, tiazolidina, diazobicyclooctano, diazobicycloeptano, octaidropirrolpirrol, decaidropirrolpirrolizina, octaidropirrolpirazina, e tetraidroisoxazolopiridina.

Em uma outra modalidade, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina ou tiomorfolina, o referido anel sendo opcionalmente substituído por C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub>alcóxiC<sub>1-4</sub>alquila.

Em uma modalidade, R<sub>3</sub> é C<sub>1-4</sub> alquila ou fenila; em que as refe-

ridas alquila e fenila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_4$ . Em uma outra modalidade,  $R_3$  é fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_4$ . Em ainda uma outra modalidade,  $R_3$  é fenila substituída por halogênio ou  $CF_3$ . Em ainda uma outra modalidade,  $R_3$  é fenila. Em uma outra modalidade,  $R_3$  é  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituída por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_4$ . Em ainda uma outra modalidade,  $R_3$  é  $C_{1-3}$  alquila opcionalmente substituída por  $OR_4$ . Em ainda uma outra modalidade,  $R_3$  é metoximetila.

Em uma modalidade,  $R_4$  é H;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{3-6}$  cicloalquila; ou  $C_{2-4}$  alquinila; em que as referidas alquila e cicloalquila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de  $OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $S(O)_nR_6$ ,  $S(O)_nNR_6R_7$  e  $NR_6COR_7$ . Em uma outra modalidade,  $R_4$  é H;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{3-6}$  cicloalquila; ou  $C_{2-4}$  alquinila; em que a referida alquila é opcionalmente substituída por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de  $OR_6$ . Em ainda uma outra modalidade,  $R_4$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila. Em ainda uma outra modalidade,  $R_4$  é H ou metila.

Em uma modalidade,  $R_5$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila.

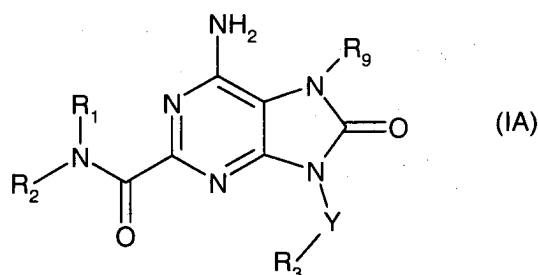
Em uma modalidade,  $R_4$  e  $R_5$ , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam um heterociclo; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de fenila,  $OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $S(O)_nR_6$ ,  $S(O)_nNR_6R_7$  e  $NR_6COR_7$ . Em uma outra modalidade,  $R_4$  e  $R_5$ , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam pirrolidina ou pirazol; em que os referidos pirrolidina ou pirazol são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de fenila,  $OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $S(O)_nR_6$ ,  $S(O)_nNR_6R_7$  e  $NR_6COR_7$ .

Em uma modalidade,  $R_6$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila. Em uma outra modalidade,  $R_6$  é H ou metila.

Em uma modalidade,  $R_7$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila. Em uma outra modalidade,  $R_7$  é H.

Em uma modalidade,  $R_8$  é  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou fenila; em que as referidas alquila, cicloalquila e fenila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN, fenila,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ . Em uma outra modalidade,  $R_8$  é  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{4-6}$  cicloalquila; ou fenila; em que as referidas alquila, cicloalquila, e fenila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de halogênio, fenila, ou  $R_4$ .

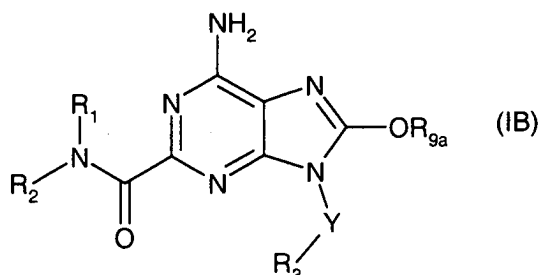
Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula (I) em que  $R_9$  é  $R_{10}$ ,  $COR_{10}$ ,  $CO_2R_{10}$ , ou  $CONR_{10}R_{11}$ , e  $R_{9a}$  está ausente, para produzir os compostos da fórmula (IA)



ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou polimorfo destes, em que:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , e Y são como definidos aqui anteriormente com respeito a um composto da fórmula (I), incluindo todas as modalidades, e combinações de modalidades particulares destes;

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula (I) em que  $R_{9a}$  é  $R_{10}$ ,  $COR_{10}$ ,  $CO_2R_{10}$ , ou  $CONR_{10}R_{11}$ , e  $R_9$  está ausente, para produzir os compostos da fórmula (IB)



ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou polimorfo destes, em que:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , e  $Y$  são como definidos aqui anteriormente com respeito a um composto da fórmula (I), incluindo todas as modalidades, e combinações de modalidades particulares destes;

5 Em uma modalidade,  $R_9$  é H.

Em outra modalidade,  $R_{9a}$  é H.

Em uma modalidade,  $R_{10}$  é  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{1-3}$  alquila substituída por uma fenila; fenila; ou heterociclo; em que, em cada exemplo, as referidas alquila, fenila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos  
10 ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_{12}$ ,  $OR_{12}$ ,  $NR_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $COR_{12}$ ,  $CO_2R_{12}$ ,  $S(O)pR_{12}$ ,  $S(O)pNR_{12}R_{13}$ ,  $CONR_{12}R_{13}$  e  $NR_{12}COR_{13}$ .

Em uma outra modalidade,  $R_{10}$  é  $C_{1-4}$  alquila;  $C_1$  alquila substituída por uma fenila; fenila; ou heterociclo; em que, em cada exemplo, as referidas alquila, fenila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 2  
15 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo,  $R_{12}$  e  $OR_{12}$ .

Em uma modalidade,  $R_{11}$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila.

Em uma modalidade,  $R_{10}$  e  $R_{11}$ , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_{12}$ ,  $OR_{12}$ ,  $NR_{12}R_{13}$ ,  $COR_{12}$ ,  
20  $CO_2R_{12}$ ,  $S(O)pR_{12}$ ,  $S(O)pNR_{12}R_{13}$ ,  $CONR_{12}R_{13}$  e  $NR_{12}COR_{13}$ .

Em uma modalidade,  $R_{10}$  e  $R_{11}$ , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam pirrolidina, piperidina ou morfolina; em que as referidas pirrolidina, piperidina e morfolina são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_{12}$ ,  $OR_{12}$ ,  $NR_{12}R_{13}$ ,  $COR_{12}$ ,  $CO_2R_{12}$ ,  $S(O)pR_{12}$ ,  $S(O)pNR_{12}$ ,  
25  $R_{13}$ ,  $CONR_{12}R_{13}$  e  $NR_{12}COR_{13}$ .

Em uma modalidade,  $R_{12}$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila. Em uma outra modalidade,  $R_{12}$  é H ou metila.

30 Em uma modalidade,  $R_{13}$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila.

Em uma modalidade,  $Y$  é um  $C_{1-4}$  alquilenos. Em uma outra modalidade,  $Y$  é metileno.

Deve ser entendido que a invenção abrange todas as combinações de modalidades particulares da invenção como descrito aqui anteriormente, consistente com a definição dos compostos da fórmula (I).

Os compostos da invenção incluem os compostos da fórmula (I) e tautômeros destes, e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou polimorfos dos referidos compostos ou tautômeros. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção são os compostos da fórmula (I) e tautômeros destes, e sais farmacologicamente aceitáveis e solvatos dos referidos compostos ou tautômeros, em particular, os compostos da fórmula (I).

10 Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) incluem a adição de ácido e sais de base destes.

Sais de adição de ácido adequados são formados de ácidos que formam sais não-tóxicos. Exemplos incluem os sais de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, cansilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gliconato, glicuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreto/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato de hidrogênio / fosfato de diidrogênio, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartarato, tosilato, trifluoroacetato e xinofoato.

25 Sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não-tóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

Hemissais de ácidos e bases podem da mesma forma ser formados, por exemplo, sais de hemissulfato e hemicálcio.

30 Para uma revisão sobre sais adequados, veja Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002), incorporados aqui por referência.

Os compostos da invenção podem existir em uma quantidade contínua de estados sólidos variando de completamente amorfo a comple-

tamente cristalino. O termo 'amorfo' se refere a um estado no qual o material necessita de uma longa faixa de ordem no nível molecular e, dependendo da temperatura, pode exibir as propriedades físicas de um sólido ou um líquido. Tipicamente, tais materiais não produzem padrões de difração de Raios X distintos e, enquanto exibindo as propriedades de um sólido, são mais formalmente descritos como um líquido. Ao aquecer, uma mudança de propriedades sólidas para líquidas ocorre a qual é caracterizada por uma mudança de estado, tipicamente segunda ordem ('transição vítrea'). O termo 'cristalino' refere-se a uma fase sólida na qual o material tem uma estrutura interna ordenada regular no nível molecular e produz um padrão de difração de Raios X distintos com picos definidos. Tais materiais quando aquecidos suficientemente exibirão da mesma forma as propriedades de um líquido, porém a mudança de sólido para líquido é caracterizada por uma mudança de fase, tipicamente primeira ordem ('ponto de fusão').

Os compostos da invenção podem da mesma forma existir em formas solvatadas e não solvatadas. O termo 'solvato' é empregado aqui para descrever um complexo molecular que compreende o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente for água.

Um sistema de classificação atualmente aceito para hidratos orgânicos é aquele que define sítio isolado, canal, ou hidratos coordenados de metal-íon - veja Polimorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), incorporado aqui por referência. Hidratos de sítios isolados são hidratos em que as moléculas de água são isoladas do contato direto uma com a outra por intervenção de moléculas orgânicas. Em hidratos de canal, as moléculas de água encontram-se em canais de treliça onde elas estão próximas às outras moléculas de água. Em hidratos coordenados de metal-íon, as moléculas de água são ligadas ao íon de metal.

Quando o solvente ou água é firmemente ligado, o complexo terá uma estequiometria bem definida independente da umidade. Quando, entretanto, o solvente ou água for fracamente ligado, como em solvatos de

canal e compostos higroscópicos, o teor de água/solvente será dependente da umidade e condições de secagem. Em tais casos, não estequiometria será a norma.

Os compostos da invenção podem da mesma forma existir em complexos de multicomponente (diferentes de sais e solvatos) em que o fármaco e pelo menos um outro componente estão presentes em quantida-  
5 des estequiométricas ou não estequiométricas. Complexos deste tipo incluem clatratos (complexos de inclusão de fármaco-hospedeiro) e co-cristais. Os últimos são tipicamente definidos como complexos cristalinos de compo-  
10 nentes moleculares neutros que são ligados juntos ou através de interações não-covalentes, porém podem da mesma forma ser um complexo de uma molécula neutra com um sal. Co-cristais podem ser preparados por cristali-  
sação de fusão, por recristalização de solventes, ou por moagem física dos componentes juntos - veja Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almars-  
15 son e M. J. Zaworotko (2004), incorporado aqui por referência. Para uma revisão geral de complexos de multicomponente, veja J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblian (agosto de 1975), incorporado aqui por referência.

Os compostos da invenção podem da mesma forma existir em um estado mesomórfico (mesofase ou cristal líquido) quando submetidos às  
20 condições adequadas. O estado mesomórfico é intermediário entre o verdadeiro estado cristalino e o verdadeiro estado líquido (fusão ou solução). Mesomorfismo surgindo como o resultado de uma mudança na temperatura é descrito como 'termotrópico' e aquele que resulta da adição de um segundo componente, tal como água ou outro solvente, é descrito como 'liotrópico'.  
25 Compostos que têm o potencial de formar mesofases liotrópicas são descritos como 'anfifílicos' e consistem em moléculas que possuem um grupo cabeça polar iônico (tal como  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$ , ou  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) ou não-iônico (tal como  $-\text{N}^+\text{(CH}_3)_3$ ). Para mais informação, veja Crystals and Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne e A. Stuart, 4ª Edição (Edward Arnold,  
30 1970), incorporado aqui por referência.

Quando indicado, assim chamados 'pró-fármacos' dos compostos da fórmula (I) estão da mesma forma dentro do escopo da invenção.

Desse modo, certos derivados de compostos da fórmula (I) que podem ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica sozinhos podem, quando administrados no ou sobre o corpo, ser convertidos em compostos da fórmula (I) tendo a atividade desejada, por exemplo, por divisão hidrolítica. Tais derivados são referidos como 'fármacos'. Outra informação no uso de pró-fármacos pode ser encontrada em Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association), ambos incorporados aqui por referência.

10 Pró-fármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos substituindo-se funcionalidades apropriadas presentes nos compostos da fórmula (I) com certas porções conhecidas por aqueles versados na técnica como 'pró-porções' como descrito, por exemplo, em Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), incorporado aqui por referência.

15 Alguns exemplos de pró-fármacos de acordo com a invenção incluem

(i) onde o composto da fórmula I contém uma funcionalidade de ácido carboxílico, um éster deste, por exemplo, um composto em que o hidrogênio da funcionalidade de ácido carboxílico do composto da fórmula (I) é substituído por (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquila; e

20 (ii) onde o composto da fórmula (I) contém uma funcionalidade de amina primária ou secundária, uma amida deste, por exemplo, um composto em que, como pode ser o caso, um ou ambos hidrogênios da funcionalidade de amina do composto da fórmula (I) é/são substituído(s) por (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcanoíla.

25 Outros exemplos de grupos de substituição de acordo com os exemplos anteriores e exemplos de outros tipos de pró-fármacos podem ser encontrados nas referências anteriormente mencionadas. Além disso, certos compostos da fórmula (I) podem sozinhos agir como pró-fármacos de outros compostos da fórmula (I).

30 Especificamente, os compostos da presente invenção da fórmula (I) em que R<sub>9</sub> é como aqui definido, diferente de H, e R<sub>9a</sub> está ausente (isto é, compostos da fórmula (IA)), podem ser convertidos em compostos da

fórmula (I) em que  $R_9$  é H e  $R_{9a}$  está ausente por meio de ações metabólicas ou solvólise. Adicionalmente, os compostos da presente invenção da fórmula (I) em que  $R_9$  está ausente e  $R_{9a}$  é como aqui definido, diferente de H (isto é compostos da fórmula (IB)), podem ser convertidos em compostos da fórmula (I) em que  $R_9$  está ausente e  $R_{9a}$  é H por ações metabólicas ou solvólise.

Da mesma forma, incluídos dentro do escopo da invenção são metabólitos de compostos da fórmula (I), isto é, compostos formados *in vivo* sob administração do fármaco. Alguns exemplos de metabólitos de acordo com a invenção incluem:

- 10 (i) onde o composto da fórmula (I) contém um grupo metila, um derivado de hidroximetila deste (-CH<sub>3</sub> -> -CH<sub>2</sub>OH);
- (ii) onde o composto da fórmula (I) contém um grupo alcóxi, um derivado de hidróxi deste (-OR -> -OH);
- (iii) onde o composto da fórmula (I) contém um grupo amina terciária, um derivado de amina secundária deste (-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> -> -NHR<sub>1</sub> ou -NHR<sub>2</sub>);
- 15 (iv) onde o composto da fórmula (I) contém um grupo amina secundária, um derivado primário deste (-NHR<sub>1</sub> -> -NH<sub>2</sub>);
- (v) onde o composto da fórmula (I) contém uma porção de fenila, um derivado de fenol deste (-Ph -> -PhOH); e
- 20 (vi) onde o composto da fórmula (I) contém um grupo amida, um derivado de ácido carboxílico deste (-CONH<sub>2</sub> -> COOH).

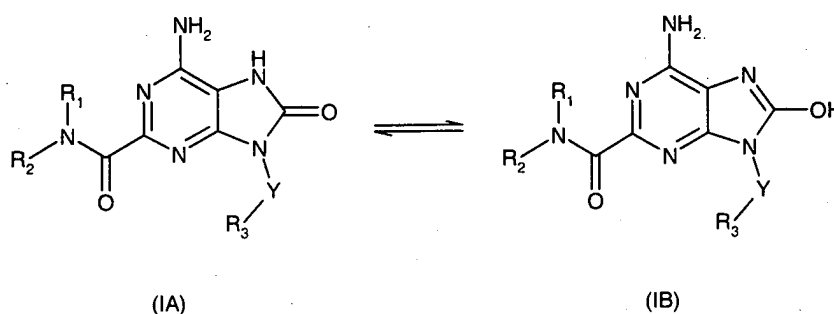
Os compostos da fórmula (I) contendo um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Onde um composto da fórmula (I) contém um grupo alquenila ou alquênile-

25 no, isômeros *cis/trans* geométricos (ou Z/E) são possíveis. Onde isômeros estruturais são interconvertíveis por meio de uma barreira de baixa energia, isomerismo tautomérico ('tautomerismo') pode ocorrer. Isto pode tomar a forma de tautomerismo de próton em compostos da fórmula (I) contendo, por exemplo, um grupo imino, ceto, ou oxima, ou assim chamado tautomerismo

30 de valência em compostos contendo uma porção aromática. Segue que um único composto pode exibir mais do que um tipo de isomerismo.

Em particular, um composto da fórmula (IA) em que  $R_9$  é H é o

tautômero do composto da fórmula (IB) em que  $R_{9a}$  é H:



Incluídos no escopo da presente invenção estão todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou derivados destes (como aqui anteriormente definido), incluindo compostos que exibem mais do que um tipo de isomerismo, e misturas de um ou mais destes. Da mesma forma incluídos estão sais de base ou de adição de ácido em que o contra-íon é opticamente ativo, por exemplo, *D*-lactato ou *L*-lisina, ou racêmico, por exemplo, *DL*-tartarato ou *DL*-arginina.

Isômeros *cis/trans* podem ser separados por técnicas convencionais bem-conhecidas por aqueles versados na técnica, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionária.

Técnicas convencionais para a preparação / isolamento de enantiômeros individuais incluem síntese quiral de uma resolução ou precursor opticamente puro do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) empregando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC).

A presente invenção da mesma forma inclui todos os compostos isotopicamente rotulados farmacologicamente aceitáveis da fórmula (I) em que um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico, porém, um número de massa ou massa atômica diferente do número de massa ou massa atômica que predomina na natureza.

Compostos representativos da fórmula (I) incluem os compostos dos Exemplos 1, 2, 4, 5, 6, 33, 132, 142, 222, 226, 227, 229, 244, 250; e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou derivados destes.

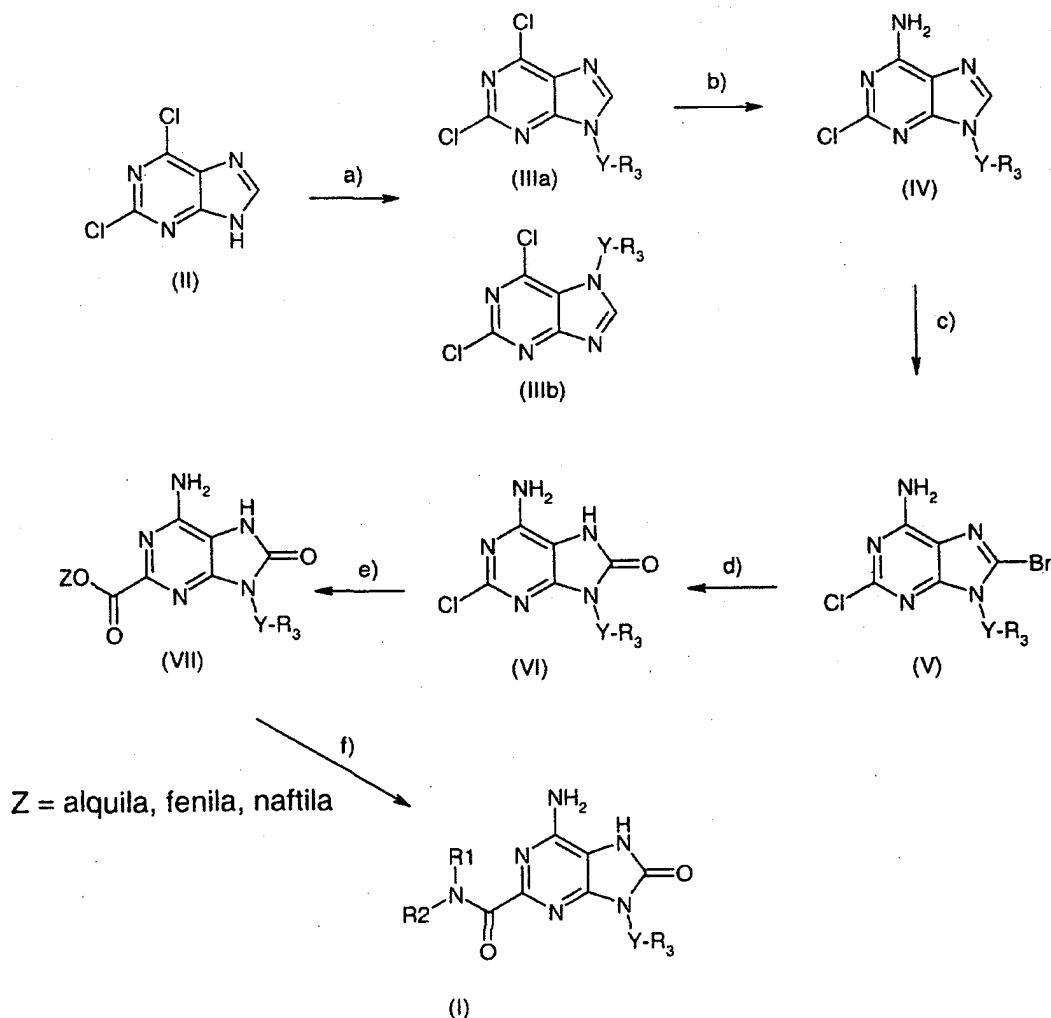
Nos processos gerais, e esquemas que seguem: AcOH é ácido acético; DCM é diclorometano; THF é tetraidrofurano; DEAD é dietilazodicar-

boxilato; DIAD é diisopropilazodicarboxilato, WSCDI é cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DCC é N,N'-dicicloexilcarbodiimida; HOAT é 1-hidróxi-7-azabenzotriazol; HOBt é hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; HBTU é hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio; PyBrOP é hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio; BOP é hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio; CDI é 1,1'-carbonil-diimidazol; T3P é timidina -3'-fosfato.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados por qualquer processo empregado para preparar os compostos análogos.

Os compostos da fórmula (I) em que  $R_9$  é H e  $R_{9a}$  está ausente, ou  $R_{9a}$  é H e  $R_9$  está ausente, podem ser preparados como descrito no Esquema 1, em que  $R_1$  a  $R_3$  e Y são como definidos acima, exceto que Y é diferente de uma ligação simples quando  $R_3$  for fenila, naftila ou heterociclo.

### Esquema 1



A síntese anterior do intermediário cloropurina (VI) [etapas a) - e)] é baseada em uma modificação da rotina descrita em *BioOrg. Med. Chem. Letts.*, **2003**, 11, 5501-5508, incorporado aqui por referência.

5 a) Dicloropurina comercialmente disponível (II) pode ser alquilada com um grupo alquila suportando um grupo de partindo apropriado (por exemplo, halogênio ou éster de sulfonato) para produzir tipicamente uma mistura do purinas alquiladas N7 e N9 (IIIa) e (IIIb). Estas podem ser separadas por recristalização de um solvente adequado tal como etanol ou metanol ou por cromatografia de sílica-gel. Alternativamente, reação de (II) com  
10 um álcool primário ou secundário na presença de um azodicarboxilato adequado (DEAD ou DIAD) e uma alquil ou aril fosfina (por exemplo, PPh<sub>3</sub> or PBu<sub>3</sub>) em um solvente adequado (por exemplo, THF) empregando-se o método de *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7099-7108 e *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9889-9895 (ambos incorporados aqui por referência) produzirá predominantemente a purina N9 alquilada (IIIa).  
15

b) - c) Tratamento de (IIIa) com gás de amônia em um solvente adequado tal como água ou etanol em um vaso de reação de aço inoxidável pressurizado pode fornecer aminopurina (IV) que pode ser halogenada com uma fonte de halogênio adequada, tipicamente Br<sub>2</sub>, em um solvente adequado tal como AcOH, tetracloreto de carbono ou DCM para produzir os 8-bromopurina (V).  
20

d) Bromopurina (V) pode ser em seguida hidrolisada sob condições ácidas ou básicas, tipicamente com ácido clorídrico, em um solvente adequado tal como butanol, para produzir a 8-oxo purina (VI).  
25

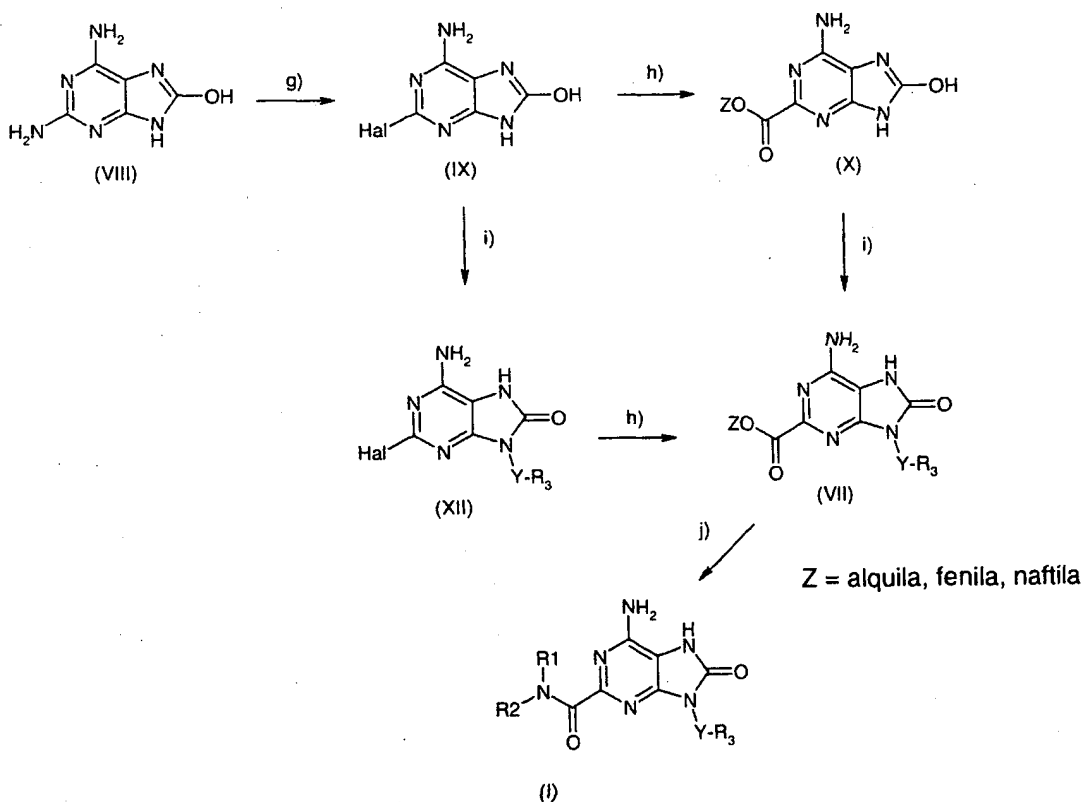
e) A 8-oxo purina (VI) pode ser em seguida carbonilada sob uma atmosfera de CO, tipicamente 345-1379 kPa (50-200 psi), em um solvente adequado, por exemplo, um álcool ZOH, tal como etanol, na presença de um catalisador de paládio adequado, tal como PdCl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ou Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e uma base tal como carbonato de sódio ou potássio para produzir o éster de purina éster (VII).  
30

f) O éster (VII) é empregado como um material de partida para síntese de amida (I) aquecendo-se com um amina apropriada HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, líqui-

da ou em um solvente adequado tal como um álcool inferior (por exemplo, etanol, propanol, butanol), opcionalmente em um vaso de reação pressurizado. A evaporação da amina em excesso e/ou solvente sob pressão reduzida fornece a amida (I) que pode opcionalmente ser purificada por recristalização de um solvente adequado ou por purificação cromatográfica. A amina empregada nesta etapa está comercialmente disponível ou pode ser preparada por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

Alternativamente, os compostos da invenção em que  $R_9$  é H e  $R_{9a}$  está ausente, ou  $R_{9a}$  é H e  $R_9$  está ausente, podem ser preparados como segue.

### Esquema2



g) 2,6-diamino-8-purinol (VIII) comercialmente disponível pode ser halogenada sob uma variedade de condições (por exemplo, diiodometano e isoamilnitrito na presença de uma fonte de cobre (I) em um solvente adequado tal como THF para Hal=I) para produzir o purinol halogenado (IX). Métodos para realizar esta transformação são descritos em *BioOrg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2709-2726 e *BioOrg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 3555-3564,

incorporados aqui por referência.

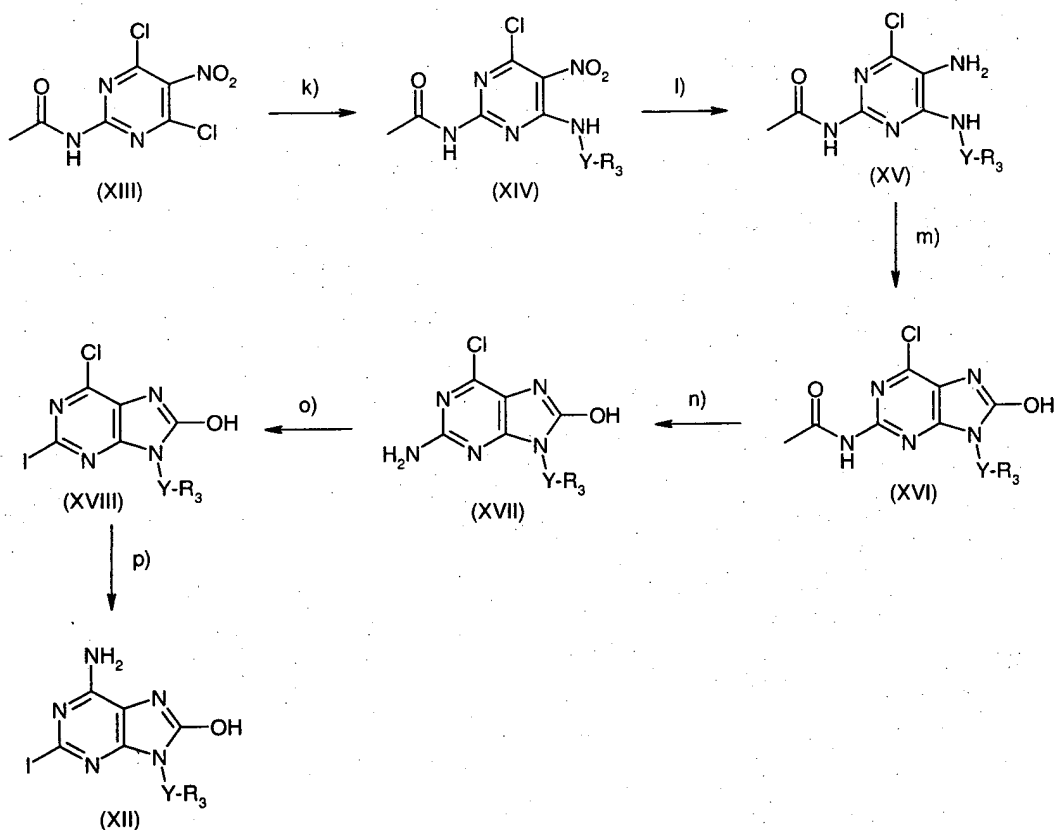
h) - i) Composto (IX) pode, em seguida, ser carbonilado como descrito no Esquema 1, etapa e) para produzir (X) que pode ser em seguida alquilado como descrito no Esquema 1, etapa a), para produzir éster (VII).

5 Alternativamente, estas etapas podem ser revertidas para produzir (XII) e em seguida (VII).

j) Éster (VII) é, em seguida, convertido em amida (I) como descrito no Esquema 1, etapa f).

Uma síntese alternativa de (XII) é fornecida no Esquema 3 abaixo.

### 10 Esquema 3



k) (XIII) (preparado de acordo com *J. Org. Chem.*, **1975**, 40(21), 3141-3142, incorporado aqui por referência) sofre deslocamento de cloro com uma amina adequada  $R_3YNH_2$ , líquida ou em um solvente adequado tal como um álcool inferior (por exemplo, etanol, propanol, butanol), opcionalmente em um vaso de reação pressurizado. Evaporação da amina em excesso e/ou solvente sob pressão reduzida fornece a amina (XIV) que pode opcionalmente ser também purificada por recristalização de um solvente a-

15

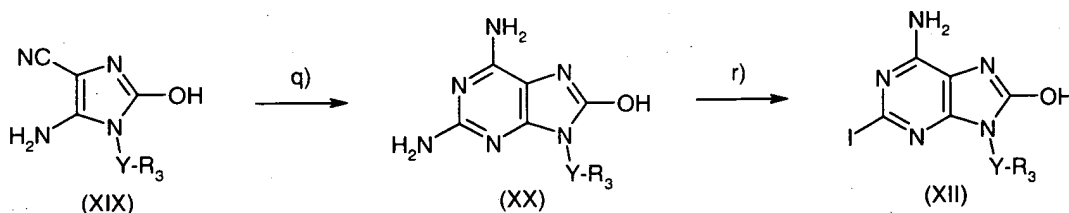
dequado ou por purificação cromatográfica. Métodos para realizar esta transformação são descritos em *BioOrg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2709-2726.

l) - m) O grupo nitro (XIV) pode, em seguida, ser reduzido, por exemplo, empregando-se Ra-Ni em um solvente adequado tal como um álcool inferior (por exemplo, etanol, propanol, butanol) sob uma atmosfera de hidrogênio, tipicamente 345-1379 kPa (50-200 psi) para produzir a diaminopirimidina (XV) que pode, em seguida, ser convertida para o purinol (XVI) com uma fonte adequada de CO ativado, tal como carbonildiimidazol, fosfênio, trifosfênio ou carbonato de dietila.

10 n) - p) Hidrólise da função de acetamida de (XVI) produz o 2-aminopurinol (XVII) que pode, em seguida, ser halogenado como descrito no Esquema 2, etapa g), e o grupo 6-Cl removido por amônia como descrito no Esquema 1, etapa b) para produzir (XII).

Uma outra síntese de (XII) é fornecida no Esquema 4 abaixo.

15 Esquema 4

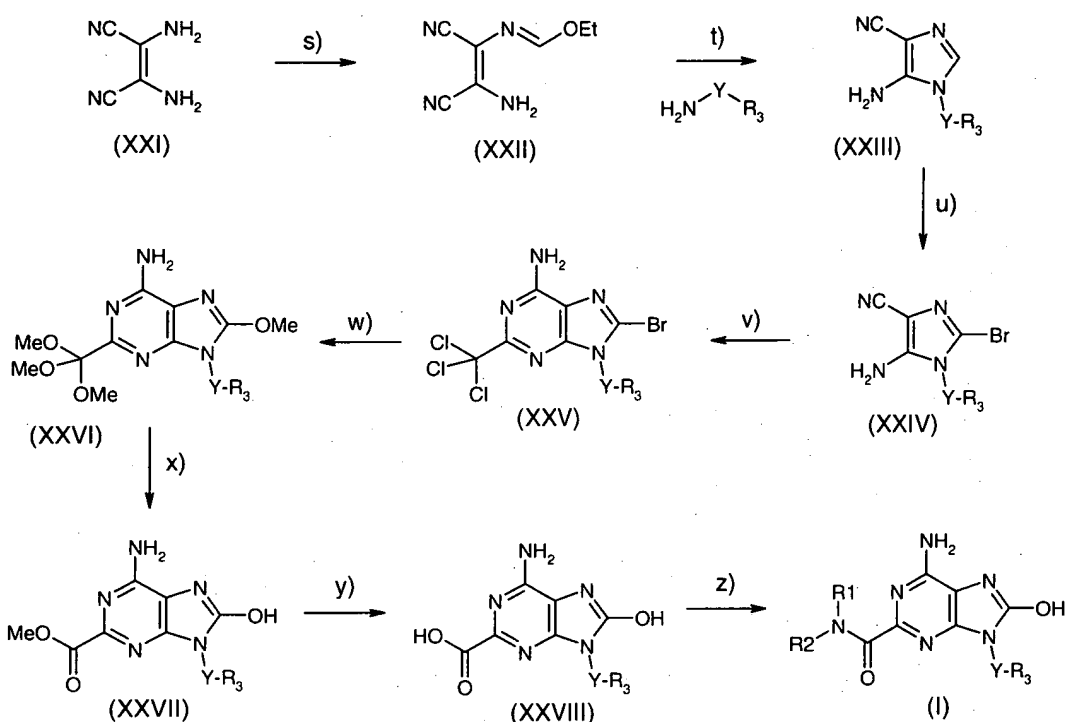


q) (XIX) (preparado de acordo com *Org. BioMol. Chem.*, **2003**, 1, 1354-1365, incorporado aqui por referência) é convertido em diaminopurinol (XX) empregando-se um reagente adequado tal como guanidina.

20 r) (XX) é, em seguida, halogenado para (XII) empregando-se o método descrito no Esquema 2, etapa g).

Alternativamente, os compostos da invenção em que R<sub>9</sub> é H e R<sub>9a</sub> está ausente, ou R<sub>9a</sub> é H e R<sub>9</sub> está ausente, podem ser preparados de acordo com o Esquema 5 como segue.

## Esquema5



s), t), u) (XXIV) (preparado de acordo com *Org. BioMol. Chem.*, **2003**, 1, 1354-1365, incorporados aqui por referência) é preparado de malononitrila em 3 etapas. Na etapa t), uma faixa de  $Y-R_3$  é introduzida para produzir o composto XXIII, que é em seguida bromado na 2 posição para produzir XXIV, por exemplo empregando-se água de bromo ou N-bromossuccinimida como a fonte de bromo.

v) XXIV é, em seguida, reagido com um reagente adequado que produz um derivado de purina de triclorometila C2-substituído XXV. Reagentes adequados incluem triclorometilacetimidato, tricloroacetonitrila ou triclorometilacetamida. Para um exemplo do uso do grupo triclorometila como um éster mascarado veja Madding e outros, *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, 581.

w) XXV é, em seguida, tratado com um alcóxido em temperatura elevada que simultaneamente converte o grupo triclorometila em um ortoéster, e o átomo de bromo em um grupo alcóxi para produzir XXVI. Alcóxidos adequados incluem metóxido de sódio, etóxido de sódio e propóxido de sódio.

x) XXVI é, em seguida, tratado com um ácido forte que simultaneamente converte o ortoéster em um éster de ácido carboxílico e o grupo metóxi de XXVI em um grupo hidróxi. O grupo éster do produto XXVII é o

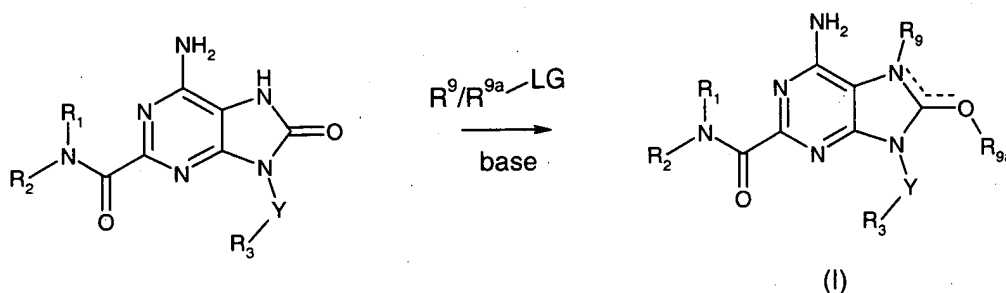
mesmo como o grupo ortoéster contido no material de partida XXVI. Ácidos adequados incluem ácidos minerais HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e HNO<sub>3</sub>.

y) XXVII é, em seguida, hidrolizado para produzir o ácido carboxílico XXVIII. Condições de hidrólise adequadas incluem álcali forte NaOH, KOH, LiOH ou qualquer outro método de hidrólise de éster adequado conhecido por aqueles versados na técnica. Veja, por exemplo, aqueles descritos em 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora W Green e Peter G M Wuts, terceira edição, (John Wiley e Sons, 1999), em particular capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), incorporado aqui por referência, que da mesma forma descreve métodos para a hidrólise de tais grupos.

z) XXVIII é, em seguida, acoplado sob condições de formação de amida com aminas R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH para produzir o produto amidas I. Condições de formação de amida adequadas incluem a formação de uma função de acila ativada que reage com a amina R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH para produzir o produto amidas. Funções de acila ativadas podem ser geradas diretamente *in situ* a partir do ácido XXVIII com, por exemplo, CDI, DCC, BOP, WSCDI, HBTU, T3P, PyBrOP, ou qualquer outro reagente de ativação conhecidos por aqueles versados na técnica.

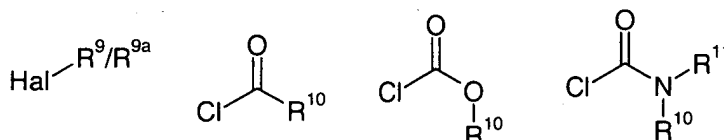
Métodos para preparar compostos de fórmula (I) que são pró-fármacos de outros compostos de fórmula (I) em que R<sub>9</sub> é H e R<sub>9a</sub> está ausente, ou R<sub>9a</sub> é H e R<sub>9</sub> está ausente, são mostrados no Esquema 6 abaixo.

#### Esquema 6



Reação de compostos origem ativos de fórmula (I) com um reagente que caracteriza o grupo R<sub>9</sub> ou R<sub>9a</sub> ligado a um grupo de partida adequado na presença de uma base adequada fornece derivados de pró-droga.

de fórmula (I). Reagentes adequados incluem mas não estão limitados a haletos de alquila, cloretos ácidos, cloroformatos e cloretos de carbamoila mostrados abaixo.



Bases adequadas incluem trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, carbonato de céσιο, hidreto de sódio e n-butillítio. Uma  
 5 faixa de solventes pode da mesma forma ser empregada para realizar esta transformação, incluindo mas não-limitada a THF, acetonitrila, dimetilformamida, diclorometano e éter de dietila. A escolha específica de ambos solvente e base pode influenciar a regioseletividade da reação de alquilação/acilação,  
 10 isto é, se o grupo de reação é anexado ao átomo de O ( $R_{9a}$ ) ou ao átomo de N ( $R_9$ ). Por exemplo, a reação de uma molécula origem com cloroformiato de etila na presença de trietilamina em DCM produzirá predominantemente acilação de O.

Será apreciado por aqueles versados na técnica que certos procedimentos descritos nos esquemas para a preparação de compostos de  
 15 fórmula (I) ou intermediários destes podem não ser aplicáveis a alguns dos possíveis substituintes.

Será também apreciado por aqueles versados na técnica que pode ser necessário ou desejável realizar as transformações descritas nos  
 20 esquemas em uma ordem diferente daquela descrita, ou modificar uma ou mais das transformações, para fornecer o composto desejado de fórmula (I).

Será ainda também apreciado por aqueles versados na técnica que pode ser necessário ou desejável em qualquer estágio na síntese de compostos de fórmula (I) proteger um ou mais grupos sensíveis na molécula  
 25 para prevenir as reações laterais indesejáveis. Em particular, pode ser necessário ou desejável proteger grupos aminas. Os grupos protetores empregados na preparação de compostos de fórmula (I) podem ser empregados de maneira convencional. Por exemplo, veja aqueles descritos em 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora W Green e Peter G M Wuts,

terceira edição, (John Wiley e Sons, 1999), em particular capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), incorporado aqui por referência, que da mesma forma descreve métodos para a remoção de tais grupos.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e polimorfos são úteis porque eles têm atividade farmacológica em animais, incluindo seres humanos. Mais particularmente, eles são úteis no tratamento de um distúrbio em que a modulação, especialmente agonismo, de TLR7 é implicada.

Em um aspecto, os compostos da invenção são úteis no tratamento de infecções causadas por um adenovírus, um herpesvírus (por exemplo, HSV-I, HSV-II, CMV, ou VZV), a poxvírus (por exemplo, um ortopoxvírus tal como varíola ou vacínia, ou molusco contagioso), um picornavírus (por exemplo, rinovírus ou enterovírus), um ortomixovírus (por exemplo, vírus influenza), um paramixovírus (por exemplo, vírus parainfluenza, vírus da cachumba, vírus do sarampo, ou vírus sincicial respiratório (RSV)), a coronavírus (por exemplo, SARS), um papovavírus (por exemplo, papilomavírus, tais como aqueles que causam verrugas genitais, verrugas comuns, ou verrugas plantares), um hepadnavírus (por exemplo, vírus da hepatite B), um flavivírus (por exemplo, vírus da hepatite C ou vírus da Dengue), um retrovírus (por exemplo, um lentivírus tal como HIV) ou um filovírus (por exemplo, vírus ebola ou vírus marburg).

Em outro aspecto, os compostos da invenção são úteis para tratar tumores ou cânceres que incluem mas não limitados a carcinomas, sarcomas, e leucemias, por exemplo, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula renal, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de célula renal, leucemia mielogenosa, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, linfoma de não-Hodgkin.

Em ainda outro aspecto, os compostos da invenção são úteis para tratar infecções bacterianas, fúngicas e protozoárias que incluem mas não limitados a infecções causadas por bactérias do gênero *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Chlamydia*; ou infecções fúngicas tais como candidíase,

*aspergilose, histoplasmose, meningite criptocócica.*

Em ainda outro aspecto, os compostos da invenção são úteis para tratar doenças mediadas por Th2 (veja, por exemplo, Dabbagh e outros, Curr Opin Infect Dis 2003, 16: 199-204, incorporado aqui por referência), incluindo mas não-limitadas a doenças atópicas, tal como dermatite atópica ou eczema, eosinofilia, asma, alergia, rinite alérgica.

Em ainda outro aspecto, os compostos da invenção são úteis no tratamento de doenças auto-imunes.

Adequadamente, a invenção fornece um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste para uso como um medicamento.

A invenção também fornece um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste, para o tratamento de um distúrbio no qual a modulação de receptor de TLR7 é implicada.

A invenção também fornece um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste, para o tratamento de uma infecção virótica, tumores ou câncer, ou uma doença mediada por Th2.

A invenção também fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou de um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio no qual a modulação de receptor de TLR7 é implicada.

A invenção também fornece um método de tratamento de um distúrbio ou doença em que a modulação de receptor de TLR7 é implicada, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade deste (por exemplo, um mamífero, incluindo seres humanos) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste.

Os compostos da invenção podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos. Eles podem ser obtidos, por exemplo, como tampões sólidos, pós ou películas por métodos tal como precipitação, cristalização, secagem por congelamento, secagem por atomização ou secagem evaporativa. Secagem em microondas ou radiofrequência pode ser empre-

gada para este propósito.

Eles podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais outros compostos da invenção ou em combinação com um ou mais outros fármacos (ou como qualquer combinação destes). Geralmente, eles serão administrados como uma formulação em associação com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. O termo 'excipiente' é aqui empregado para descrever qualquer ingrediente exceto o(s) composto(s) da invenção. A escolha do excipiente dependerá em uma grande escala de fatores tal como o modo particular de administração, o efeito do excipiente sobre a solubilidade e estabilidade, e a natureza da forma de dosagem.

Composições farmacêuticas adequadas para a liberação de compostos da presente invenção e métodos para sua preparação ficarão facilmente evidentes por aqueles versados na técnica. Tais composições e métodos para sua preparação podem ser encontradas, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>a</sup> Edição (Mack Publishing Company, 1995), incorporados aqui por referência.

Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente. Administração oral pode envolver deglutição, de forma que o composto entre no trato gastrointestinal, e/ou administração bucal, lingual ou sublingual pela qual o composto entra no fluxo de sangue diretamente da boca.

Formulações adequadas para administração oral incluem sistemas sólidos, semi-sólidos e líquidos tais como comprimidos; cápsulas macias ou duras que contêm multi- ou nano-particulados, líquidos, ou pós; pastilhas (incluindo cheias de líquido); mastigáveis; géis; formas de dosagem de dispersão rápida; películas; óvulos; *sprays*; e emplastos mucoadesivos/ bucais.

Formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser empregadas como cargas em cápsulas macias ou duras (feitas, por exemplo, de gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose) e tipicamente compreende um veículo, por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose, ou um óleo adequado, e um ou mais agentes emulsificantes e/ou agentes de suspensão. Formulações líqui-

das podem da mesma forma ser preparadas pela reconstituição de um sólido, por exemplo, de um sachê.

Os compostos da invenção podem da mesma forma ser empregados em formas de dosagem de rápida dissolução, rápida desintegração  
5 tais como aqueles descritos em Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11  
(6), 981-986, por Liang e Chen (2001), incorporado aqui por referência.

Para formas de dosagem em comprimido, dependendo da dose, o fármaco pode preparar de 1 % em peso a 80 % em peso da forma de dosagem, mais tipicamente de 5 % em peso a 60 % em peso da forma de dosagem. Além do fármaco, comprimidos contêm geralmente um desintegrante. Exemplos de desintegrantes incluem glicolato de amido de sódio, carboximetil celulose sódica, carboximetil celulose de cálcio, croscarmelose sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose substituída por alquila inferior, amido, amido pré-  
10 gelatinizado e alginato de sódio. Geralmente, o desintegrante compreenderá  
15 de 1 % em peso a 25 % em peso, preferivelmente de 5 % em peso a 20 % em peso da forma de dosagem.

Aglutinantes são geralmente empregados para conceder qualidades aderentes a uma formulação de comprimido. Aglutinantes adequados  
20 incluem celulose microcristalina, gelatina, açúcares, polietileno glicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, goma pré-gelatinizada, hidroxipropil celulose e hidroxipropil metilcelulose. Comprimidos podem, da mesma forma, conter diluente, tais como lactose (monidrato, monidrato seco por *atomização*, anidro e similares), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol,  
25 celulose microcristalina, amido e diidrato de fosfato de cálcio dibásico.

Comprimidos podem, da mesma forma, compreender opcionalmente agentes tensoativos, tais como lauril sulfato de sódio e polissorbato 80, e deslizante tais como dióxido de silício e talco. Quando presentes, agentes tensoativos podem compreender de 0,2 % em peso a 5 % em peso  
30 do comprimido, e deslizantes podem compreender de 0,2 % em peso a 1 % em peso do comprimido.

Comprimidos da mesma forma geralmente contêm lubrificantes

tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio, e misturas de estearato de magnésio com lauril sulfato de sódio. Lubrificantes geralmente compreendem de 0,25 % em peso a 10 % em peso, preferivelmente de 0,5 % em peso a 3 % em peso do comprimido.

Outros possíveis ingredientes incluem antioxidantes, corantes, agentes aromatizantes, conservantes e agentes de mascaramento de sabor.

Comprimidos exemplares contêm até cerca de 80% de fármaco, de cerca de 10 % em peso a cerca de 90 % em peso de aglutinante, de cerca de 0 % em peso a cerca de 85 % em peso de diluente, de cerca de 2 % em peso a cerca de 10 % em peso de desintegrante, e de cerca de 0,25 % em peso a cerca de 10 % em peso de lubrificante.

Misturas de comprimido podem ser comprimidas diretamente ou por cilindro para formar comprimidos. Misturas de comprimido ou porções de misturas alternativamente podem ser granuladas por fusão, secas ou úmidas, ou congeladas por fusão ou extrusadas depois da tabletagem. A formulação final pode compreender uma ou mais camadas e pode ser revestida ou não revestida; pode ser ainda encapsulada.

A formulação de comprimidos é discutida em Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman e L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980), incorporado aqui por referência.

Películas orais consumíveis para uso humano ou veterinário são tipicamente formas de dosagem de película fina dilatável em água ou solúvel em água tipicamente flexíveis que podem ser de dissolução rápida ou mucoadesivas e tipicamente compreendem um composto de fórmula (I), um polímero de formação de película, um aglutinante, um solvente, um umectante, um plasticizador, um estabilizador ou emulsificador, um agente de modificação de viscosidade e um solvente. Alguns componentes da formulação podem realizar mais que uma função.

O composto de fórmula (I) pode ser solúvel ou insolúvel em água. Um composto solúvel em água compreende tipicamente de 1 % em peso a 80 % em peso, mais tipicamente de 20 % em peso a 50 % em peso,

dos solutos. Compostos menos solúveis podem compreender uma maior proporção da composição, tipicamente até 88 % em peso dos solutos. Alternativamente, o composto de fórmula (I) pode ser na forma de contas de multiparticulado.

5 O polímero de formação de película pode ser selecionado de polissacarídeos natural, proteínas, ou hidrocolóides sintéticos e está tipicamente presente na faixa de 0,01 a 99 % em peso, mais tipicamente na faixa de 30 a 80 % em peso.

10 Outros possíveis ingredientes incluem anti-oxidantes, corantes, aromatizantes e realçadores de sabor, conservantes, agentes estimulantes salivais, agentes de resfriamento, co-solventes (incluindo óleos), emolientes, agentes de volume, agentes antiespumantes, tensoativos e agentes de mascaramento de sabor.

15 Películas de acordo com a invenção são preparados tipicamente por secagem evaporativa de películas aquosas finas revestidas sobre um suporte de base descascável ou papel. Isto pode ser feito em um forno de secagem ou túnel, tipicamente um secador de revestimento combinado, ou por secagem por congelamento ou vácuo.

20 Formulações sólidas para administração oral podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, prolongada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

25 Formulações de liberação modificada adequadas para os propósitos da invenção são descritas em Patente US No. 6.106.864, incorporada aqui por referência. Detalhes de outras tecnologias de liberação adequadas tais como dispersões de energia alta e partículas revestidas e osmóticas devem ser encontrados em Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, por Verma e outros (2001), incorporado aqui por referência. O uso de chiclete para obter liberação controlada é descrito em WO 00/35298, incorporado aqui por referência.

30 Os compostos da invenção podem, da mesma forma, ser administrados diretamente na corrente sanguínea, no músculo, ou em um órgão

interno. Meios adequados para administração parenteral incluem intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraniana, intramuscular, intrassinovial e subcutânea. Os dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de agulha (incluindo microagulha), injetores sem agulha e técnicas de infusão.

As formulações parenterais são soluções tipicamente aquosas que podem conter excipientes tais como sais, carboidratos e agentes de tamponamento (preferivelmente em um pH de 3 a 9), porém, para algumas aplicações, elas podem ser formuladas mais adequadamente como uma solução não aquosa estéril ou como uma forma seca a ser empregada junto com um veículo adequado tal como água estéril, livre de pirogênio.

A preparação de formulações parenterais sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização, pode ser facilmente concluída empregando-se técnicas farmacêuticas padrões bem-conhecidas por aqueles versados na técnica.

A solubilidade de compostos da fórmula (I) empregados na preparação de soluções parenterais pode ser aumentada pelo uso de técnicas de formulação apropriadas, tal como a incorporação de agentes de realce de solubilidade.

Formulações para administração parenteral podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificadas incluem liberação atrasada, prolongada, pulsada, controlada, alvejada e programada. Desse modo, os compostos da invenção podem ser formulados como uma suspensão ou como um líquido tixotrópico, semi-sólido ou sólido para administração como um depósito implantado que fornece liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem *stents* revestidos com fármaco e semi-sólidos e suspensões que compreendem microsferas de ácido poli(*D*-láctico-co-glicólico) (PGLA) carregadas com microsferas.

Os compostos da invenção podem, da mesma forma, ser administrados topicamente, (intra)dermicamente ou transdermicamente à pele ou mucosa. Formulações típicas para este propósito incluem géis, hidrogéis,

loções, soluções, cremes, unguentos, pós de polvilhamento, curativo, espumas, películas, emplastos de pele, pastilhas, implantes, esponjas, fibras, bandagens e microemulsões. Lipossomas podem, da mesma forma, ser empregados. Portadores típicos incluem álcool, água, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, glicerina, polietileno glicol e propileno glicol. Realçadores de penetração podem ser incorporados - veja, por exemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finnin e Morgan (Outubro de 1999), incorporado aqui por referência.

Outros meios de administração tópica incluem liberação por eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e injeção com microagulha ou sem agulha (por exemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Formulações para administração tópica podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificado. Formulações de liberação modificadas incluem liberação atrasada, prolongada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

Os compostos da invenção podem, da mesma forma, ser administrados intranasalmente ou por inalação, tipicamente na forma de um pó seco (sozinho, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como uma partícula de componente misturada, por exemplo, misturada com fosfolipídeos, tal como fosfatidilcolina) a partir de um inalador de pó seco, como um *spray* aerossol de um recipiente pressurizado, bomba, *spray*, atomizador (preferivelmente um atomizador que usa eletrohidrodinâmicas para produzir uma névoa fina), ou nebulizador, com ou sem o uso de um propelente adequado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, ou como gotas nasais. Para uso intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo, por exemplo, quitosana ou ciclodextrina.

O recipiente pressurizado, bomba, *spray*, atomizador ou nebulizador contém uma solução ou suspensão do(s) composto(s) da invenção compreendendo, por exemplo, etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo adequado para dispersar, solubilizar ou prolongar a liberação do ativo, um(ns) propelente(s) como solvente e um tensoativo opcional, tal como trio-leato de sorbitano, ácido oléico, ou um ácido oligoláctico.

Antes do uso em uma formulação de suspensão ou em pó seco, o produto de fármaco é micronizado em um tamanho adequado para liberação por inalação (tipicamente menos que 5 microns). Isto pode ser alcançado por qualquer método de comunicação apropriado, tal como moagem a jato em espiral, moagem a jato em leito fluidizado, processo de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização em alta pressão, ou secagem por atomização.

Cápsulas (feitas, por exemplo, de gelatina ou hidroxipropilmetilcelulose), bolhas e cartuchos para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas para conter uma mistura em pó do composto da invenção, uma base em pó adequada tal como lactose ou amido e um modificador de desempenho tal como l-leucina, manitol, ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidra ou na forma do monohidrato, preferivelmente, a mais recente. Outros excipientes adequados incluem dextrana, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose e trealose.

Uma formulação de solução adequada para uso em um atomizador empregando-se eletrohidrodinâmicas para produzir uma névoa fina pode conter de 1 µg a 20 mg do composto da invenção por atuação e o volume de atuação pode variar de 1 µ a 100 µl. Uma formulação típica pode compreender um composto de fórmula (I), propileno glicol, água estéril, etanol e cloreto de sódio. Solventes alternativos que podem ser empregados em vez de propileno glicol incluem glicerol e polietileno glicol.

Sabores adequados, tais como mentol e levomentol, ou adoçantes tal como sacarina ou sacarina sódica, podem ser adicionados às aquelas formulações da invenção pretendidas para administração inalada/intranasal.

Formulações para administração inalada/intranasal podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada empregando-se, por exemplo, PGLA. Formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, prolongada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

No caso de inaladores de pó seco e aerossóis, a unidade de dosagem é determinada por meio de uma válvula que libera uma quantidade medida. Unidades de acordo com a invenção são tipicamente organizadas

para administrar uma dose medida ou "sopro" que contém de 1 µg a 10mg do composto da invenção. A dose diária total estará tipicamente na faixa 1 µg a 200mg que pode ser administrada em uma única dose ou, mais normalmente, como doses divididas ao longo do dia.

5 Os compostos da invenção podem ser administrados retalmente ou vaginalmente, por exemplo, na forma de um supositório, pessário ou enema. Manteiga de cacau é uma base de supositório tradicional, mas várias alternativas podem ser empregadas quando apropriado.

10 Formulações para administração retal/vaginal podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificadas incluem liberação atrasada, prolongada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

15 Os compostos da invenção podem, da mesma forma, ser administrados diretamente ao olho ou orelha, tipicamente na forma de gotas de uma suspensão micronizada ou solução em solução salina isotônico, ajustada por pH, estéril. Outras formulações adequadas para administração ocular e auricular incluem unguentos, géis, biodegradáveis (por exemplo, esponjas em gel absorvíveis, colágeno) e não biodegradáveis (*por exemplo*, silicone) implantes, pastilhas, lentes e sistemas particulados ou vesiculares, tal como niossomas ou lipossomas. Um polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilálcool, ácido hialurônico, um polímero celulósico, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, ou metil celulose, ou um polímero de heteropolissacarídeo, por exemplo, goma gelana, pode ser incorporado junto com um conservante, tal como cloreto de benzalcônio. Tais formulações podem, da mesma forma, ser liberadas por iontoforese.

20

25

Formulações para administração ocular/aural podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada. Formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, prolongada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

30 Os compostos da invenção podem ser combinados com entidades macromoleculares solúveis, tal como ciclodextrina e derivados adequados destes ou polímeros contendo polietileno glicol para melhorar sua solubi-

lidade, taxa de dissolução, mascaramento de sabor, biodisponibilidade e/ou estabilidade para uso em quaisquer dos modos anteriormente mencionados de administração.

Complexos de fármaco-ciclodextrina, por exemplo, são constatados ser geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e rotinas de administração. Ambos complexos de inclusão e não inclusão podem ser empregados. Como uma alternativa para a complexação direta, a ciclodextrina pode ser empregada como um aditivo auxiliar, isto é, como um portador, diluente, ou solubilizador. Mais geralmente empregado para estes propósitos são alfa, beta e gama ciclodextrinas, exemplos das qual podem ser encontrados nos Pedidos de Patente Internacionais Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148, incorporados aqui por referência.

Visto que pode ser desejável administrar um composto da invenção em combinação com outro agente terapêutico, por exemplo, com a finalidade de tratar uma doença ou condição particular, está dentro do escopo da presente invenção que duas ou mais composições farmacêuticas, pelo menos uma das quais contém um composto da invenção, podem ser combinadas convenientemente na forma de um *kit* adequado para co-administração das composições.

Desse modo, o *kit* da invenção compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado deste, e meios para manter separadamente as referidas composições, tal como um recipiente, frasco dividida, ou pacote de folha dividida. Um exemplo de um tal *kit* é o pacote de bolha familiar empregado para a embalagem de comprimidos, cápsulas e similares.

O *kit* da invenção é particularmente adequado para administrar as formas de dosagem diferentes, por exemplo, oral e parenteral, para administrar as composições separadas em intervalos de dosagem diferentes, ou para titular as composições separadas uma contra a outra. Para ajudar a concordância, o *kit* compreende tipicamente direções para administração e pode ser fornecido com um assim chamado auxiliar de memória.

Para administração em pacientes humanos, tendo um peso de cerca de 65 a 70kg, a dose diária total de um composto da invenção está tipicamente na faixa 1 a 10.000 mg, tal como 10 a 1.000 mg, por exemplo, 25 a 500mg, dependendo, claro, do modo de administração, da idade, condição e peso do paciente, e estará em cada na última descrição do médico. A dose diária total pode ser administrada em doses únicas ou divididas.

Adequadamente, em outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado deste junto com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, diluentes ou portadores.

As farmacocinéticas vantajosas dos compostos da presente invenção podem ser demonstradas empregando-se o teste CACO-2. O ensaio CACO-2 é um modelo amplamente aceito para predizer a capacidade de uma determinada molécula para cruzar a área GI.

O teste é conduzido como descrito abaixo:

#### Cultura de célula

Células de CACO-2 são semeadas em placas Falcon Multiwell® de 24 cavidades em  $4,0 \times 10^4$  células/cavidade. As células são cultivadas em meios de cultura que consistem em médio essencial mínimo (Gibco 21090-022) suplementado com 20% de soro Bovino Fetal, 1% de aminoácidos não essenciais, 2mM de L-glutamina e 2mM de piruvato de sódio. O meio de cultura é substituído três vezes por semanas e as células são mantidas a 37°C, com CO<sub>2</sub> a 5% e em umidade relativa a 90%. Estudos de permeabilidade são conduzidos quando as monocamadas estiverem entre 15 e 18 dias de idade. As células foram empregadas entre a passagem 23 e 40.

#### Estudos de permeabilidade

Cada composto teste é preparado como uma solução de 10mM de DMSO, 62,5 µl desta solução são, em seguida, adicionados em 25mL de tampão de transporte. Nadolol (25µM) é adicionado a cada cavidade bem como um marcador de integridade de membrana. Estas soluções junto com tampão de transporte são, em seguida, aquecidas a 37°C. Tampão de transporte é HBSS (solução de sal equilibrada de Hank) em pH 7,4 ou pH 6,5.

Antes de começar cada estudo, cada monocamada é lavada três vezes com HBSS. Tampão de transporte sem composto adicionado é colocado em cada camada aceptora, 250 µl no lado apical e 1mL na camada basolateral. O estudo é começado adicionando-se a solução de fármaco a cada cavidade doadora, 250 µl às camadas apicais e 1mL à camada basolateral. Seguindo uma incubação de duas horas as 37°C durante duas horas, as amostras são removidas de todas as cavidades para análise de LC-MS-MS.

É desejável que os compostos de presente invenção sejam altamente seletivos. Em particular é desejável que os moduladores de TL7 da presente invenção sejam seletivos com respeito às cinases. As cinases são mediadores fundamentais da maioria dos processos celulares e ativação aberrante de cinases é detectada em muitos estados de doença.

Os compostos de fórmula (I) e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e polimorfos podem ser administrados sozinhos ou como parte de uma terapia de combinação. Desse modo, incluído dentro do escopo da presente invenção são modalidades que compreendem a co-administração de, e composições que contêm, além de um composto da invenção, um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Em uma modalidade, combinações da presente invenção incluem tratamento com um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste, e um ou mais agentes adicionais que têm atividade anti-HCV, isto é, agentes que podem inibir um alvo tal como, mas não limitados a, proteína NS5A de HCV, proteína NS4B de HCV, HCV polimerase, HCV metaloprotease, HCV serina protease, HCV helicase, proteína p7. Exemplos de tais agentes incluem, mas não estão limitados a, interferons, interferons peguilados (por exemplo, peginterferon alfa-2a e peginterferon alfa-2b), interferons de longa ação (por exemplo, albumina-interferon alfa), lamivudina, ribavarina, entricitabina, viramidina, celgosivir, valopicitabina, HCV-086, HCV-796, EMZ702, BILN2061, IDN6566, NM283, SCH 6 e VX-950.

Em uma outra modalidade, as combinações da presente invenção incluem tratamento com um composto de fórmula (I), ou um sal farma-

ceuticamente aceitável, solvato ou derivado deste, e um ou mais agonistas de TLR, por exemplo, contra receptores TLR7, TLR8 ou TLR9.

Em uma outra modalidade, combinações da presente invenção incluem tratamento de co-infecção por HCV-HIV com um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado deste, e um ou mais agentes antiviróticos adicionais selecionados de inibidores de HIV protease (PIs), inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo (NNRTIs), inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo/nucleotídeo (NRTIs), antagonistas de CCR5, agentes que inibem a interação de gp120 com CD4, agentes que inibem a entrada de HIV em uma célula alvo, inibidores de integrase, inibidores de prenilação e inibidores de RNaseH.

Exemplos de PIs incluem, mas não estão limitados a, indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, AG1859 e TMC 114.

Exemplos de NNRTIs incluem, mas não são limitados a, nevirapina, delavirdina, capravirina, efavirenz, rilpivirina, 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]óxi]isofalotnitrila ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou derivados destes, 5-[[3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]óxi]isofalotnitrila ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou derivados destes, GW-8248, GW-5634 e TMC125.

Exemplos de NRTIs incluem, mas não estão limitados a, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, adefovir dipivoxil, tenofovir, entricitabina e alovudina.

Exemplos de antagonistas de CCR5 incluem, mas não são limitados a, maraviroc, 1-endo-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metila ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou derivados destes, 3-endo-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetraidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metila ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou derivados destes, N-[(1S)-3-[3-endo-(5-Isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetraidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida ou

derivados destes, SCH D, ONO4128, GW873140, AMD-887 e CMPD-167.

Exemplos de agentes que inibem a interação de gp120 com CD4 incluem, mas não estão limitados a, BMS806, BMS-488043, metilamida de ácido 5-((1S)-2-((2R)-4-Benzoil-2-metil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etóxi)-4-  
5 metóxi-piridina-2-carboxílico e 4-((1S)-2-((2R)-4-Benzoil-2-metil-piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etóxi)-3-metóxi-N-metil-benzamida.

Exemplos de agentes que inibem a entrada de HIV em uma célula alvo incluem, mas não estão limitados a, enfuviritida, T1249, A FAVOR DE 542 e PRO 140; um exemplo de inibidor de integrase é L-870,810; e-  
10 xemplos de inibidores de prenilação incluem, mas não estão limitados a, inibidores de HMG CoA reductase, tais como estatinas (por exemplo, atorvastatina).

Em ainda uma outra modalidade, combinações da presente invenção incluem tratamento com um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste, e um ou mais agentes  
15 adicionais tais como, mas não limitados a, antifúngicos, por exemplo, fluconazol, fosfluconazol, itraconazol ou voriconazol; antibacterianos por exemplo, azitromicina ou claritromicina; interferons, daunorrubicina, doxorubicina, e paclitaxel para o tratamento de sarcoma de Kaposi relacionado a AIDS; e  
20 cidofovir, fomivirsen, foscarnet, ganciclovir e *valcicita* para o tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV).

Em ainda uma outra modalidade, combinações da presente invenção incluem tratamento com um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste, e um ou mais agentes  
25 terapêuticos adicionais que realçam o sistema imune do corpo, incluindo ciclofosfamida de baixa dose, timostimulina, vitaminas e suplementos nutricionais (por exemplo, antioxidantes, incluindo vitaminas A, C, E, beta-caroteno, zinco, selênio, glutatona, co-enzima Q-10 e *echinacea*), e vacinas, por exemplo, o complexo imunoestimulante (ISCOM), que compreende uma for-  
30 mulação de vacina que combina apresentação multimérica 5 de antígeno e um adjuvante.

Outras combinações para uso de acordo com a invenção inclu-

em combinação de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste com um antagonista de CCR1, tal como BX-471; um agonista beta adrenoceptor, tal como salmeterol; um agonista corticosteroide, tal como propionato de fluticasona; um antagonista de LTD4, tal como *montelukast*; um antagonista muscarínico, tal como brometo de tiotrópio; um inibidor de PDE4, tal como cilomilast ou roflumilast; um inibidor de COX-2, tal como celecoxib, valdecoxib ou rofecoxib; um ligando de alfa-2-delta, tal como gabapentina ou pregabalina; um modulador de receptor de TNF, tal como um inibidor de TNF-alfa (por exemplo, adalimumab); ou um imunossupressor, tal como ciclosporina ou um macrolídeo tal como tacrolimus.

É da mesma forma incluído dentro do escopo da presente invenção, combinações de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste, junto com um ou mais agentes terapêuticos adicionais que reduzem a taxa de metabolismo do composto da invenção, desse modo levando a exposição aumentada em pacientes. O aumento da exposição de uma tal maneira é conhecido como reforço. Isto tem o benefício de aumentar a eficácia do composto da invenção ou reduzir a dose exigida para alcançar a mesma eficácia como uma dose não reforçada. O metabolismo dos compostos da invenção inclui processos oxidativos realizados por enzimas P450 (CYP450), particularmente CYP 3A4 e conjugação por UDP glicuronosil transferase e enzimas de sulfatação. Desse modo, entre os agentes que podem ser empregados para aumentar a exposição de um paciente a um composto da presente invenção estão aqueles que podem agir como inibidores de pelo menos uma isoforma das enzimas P450 de citocromo (CYP450). As isoformas de CYP450 que podem ser inibidas vantajosamente incluem, mas não estão limitadas a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Agentes adequados que podem ser empregados para inibir CYP 3A4 incluem, mas não estão limitados a, ritonavir, saquinavir ou cetoconazol.

Nas combinações acima descritas, o composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado deste e outro(s)

agente(s) terapêutico(s) podem ser administrados, em termos de formas de dosagem, separadamente ou junto um com o outro; e em termos de seu tempo de administração, simultaneamente ou consecutivamente. Desse modo, a administração de um agente de componente pode ser antes de, simultânea com, ou subsequente à administração do outro(s) agente(s) de componente.

Adequadamente, em um outro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado deste e um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Deve ser evidente que todas as referências aqui ao tratamento incluem tratamento curativo, paliativo e profilático.

A invenção é ilustrada pelos Exemplos e Preparações seguintes em que as abreviações adicionais seguintes podem ser empregadas:

15 nBuOH = 1-butanol

DMF = Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

EtOH = etanol

EtOAc = acetato de etila

20 MeOH = metanol

Eu = metila

Ph = fenila

Bn = benzila

c-Hx = ciclohexila

25 p - = *para*

0.88NH<sub>3</sub> = solução de hidróxido de amônio concentrado, 0.88SG,

dppf = Difenilfosfinoferrocenila

RMN = ressonância magnética nuclear

HRMS = espectrometria de massa de alta resolução

30 LRMS = espectrometria de massa de baixa resolução

ES = eletrovaporização

ESI = ionização por eletrovaporização

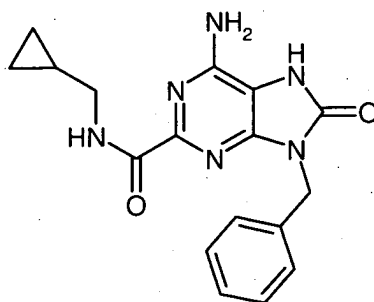
LCMS = espectrometria de massa de cromatografia líquida

rt = temperatura ambiente

h = hora

\* denota átomos de carbono aos quais o nitrogênio é ligado

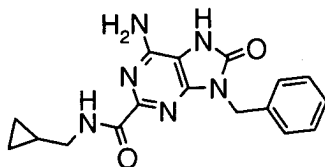
5 Exemplo 1, Método A: Ciclopropilmetil-amida de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico



O composto da Preparação 5 (40mg, 0,13mmol) foi apreendido em EtOH (2mL) e ciclopropilmetilamina (335  $\mu$ l, 3,8 mmols) em um ReactiVial® de 5mL (Fisher Scientific) e aquecido a 60°C durante 70h. Um adicional de 335  $\mu$ l de ciclopropilmetilamina foi, em seguida, adicionado ao frascote e o aquecimento continuou durante mais 48h. A mistura foi permitida resfriar em ta e foi, em seguida, evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi suspenso com água (2mL) e em seguida filtrado. O pó branco coletado foi constatado ser >90% de produto puro e foi empregado sem outra purificação (32mg, 74%). Uma amostra analiticamente pura foi obtida por cromatografia de sílica-gel empregando-se 2%, em seguida 5%, em seguida 10% de MeOH em DCM como o eluente para fornecer o composto título como um pó branco.

<sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz): 8,34 (br, s, 1H), 7,10-7,36 (m, 5H), 6,88 (br, s, 2H), 4,98 (br, s, 2H), 3,03-3,19 (m, 2H), 0,92-1,05 (m, 1H), 0,30-0,47 (m, 2H), 0,16-0,28 (m, 2H).

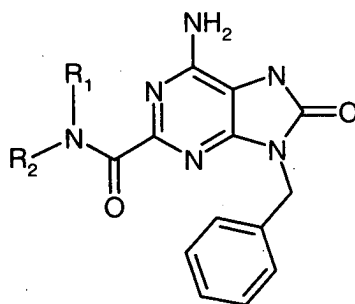
Exemplo 1, Método B: Ciclopropilmetil-amida de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico



Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametilurônio (48,1g, 126,8 mmols) foi adicionado a uma solução do produto de Preparação 12, ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico (32,88g, 115,3 mmols) e diisopiletilamina (40,2ml, 230,6 mmols) em dimetilacetamida (250ml) e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Aminometilciclopropano (12,5ml, 144,1 mmols) foi adicionado e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 20 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e água adicionada. O precipitado resultante foi coletado por filtração, azeotropado com tolueno e triturado com metanol para produzir o composto de título.

Exemplos 2-11

Os compostos seguintes foram obtidos de acordo com o procedimento descrito acima no Exemplo 1, Método A, empregando-se a amina correspondente.



**Tabela 1**

Exemplo	R1	R2	Dados ( <sup>1</sup> H RMN)
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H	10,42 (br, s, 1H), 8,35 (br, s, 1H), 7,25-7,34 (m, 5H), 6,67 (br, s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,42 (br, m, 4H), 3,26 (s, 3H),

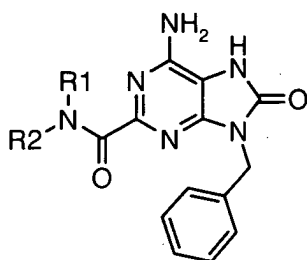
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10,43 (br, s, 1H), 8,37 (br, s, 1H), 7,24-7,34 (m, 5H), 6,64 (br, s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 1,46 - 1,54 (m, 2H), 0,85 - 0,88 (m, 3H).
4	- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		7,18-7,30 (m, 5H), 6,62 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H).
5	CH <sub>3</sub>	H	8,23-8,33 (m, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 6,65-6,88 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,75 (d, 2H),
6	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	8,20-8,34 (m, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H), 6,62-6,82 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,30 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).
7	- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		7,24-7,36 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 4H), 3,55-3,57 (t, 2H), 3,31-3,33 (t, 2H).
8	- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		7,26-7,38 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,34-2,42 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).
9	- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		7,14-7,37 (m, 5H), 6,80-6,94 (m, 2H), 4,80-4,94 (m, 2H), 3,00-3,40 (m, 4H), 1,68-1,83 (m, 4H).
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	8,28-8,38 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 5H), 6,70-6,84 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,18-3,40 (m, 2H).
11	H	H	7,64-7,81 (m, 1H), 7,18-7,49 (m, 6H), 6,82-6,95 (m, 1H), 4,99 (s, 2H).

Ciclo de espectros de RMN a 400 MHz em d<sub>6</sub>-DMSO exceto os ciclos dos ex. 7 e 8 em d<sub>4</sub>-MeOH

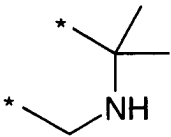
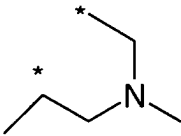
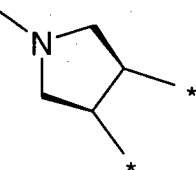
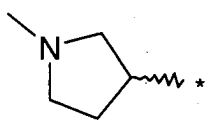
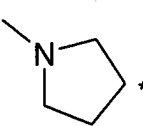
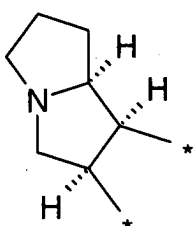
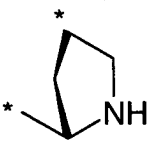
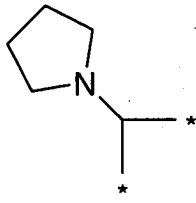
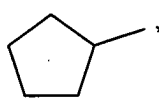
#### Exemplos 12-32

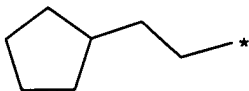
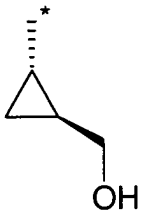
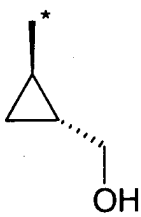
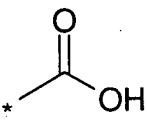
Os seguintes compostos foram obtidos de acordo com o procedimento descrito acima no Exemplo 1, Método A, empregando-se a amina

correspondente.



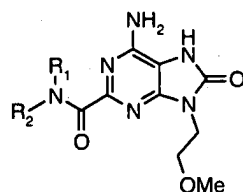
Exemplo	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LRMS m/z
12			367 [MH] <sup>+</sup>
13	Me		353 [MH] <sup>+</sup>
14	H	Bn	
15	H		353 [MH] <sup>+</sup>
16	H		353 [MH] <sup>+</sup>
17			368 [MH] <sup>+</sup>
18			380 [MH] <sup>+</sup>
19			380 [MH] <sup>+</sup>

Exemplo	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LRMS m/z
20			382 [MH] <sup>+</sup>
21			382 [MH] <sup>+</sup>
22			394 [MH] <sup>+</sup>
23	Me		396 [MH] <sup>+</sup>
24	H		368 [MH] <sup>+</sup>
25			420 [MH] <sup>+</sup>
26			366 [MH] <sup>+</sup>
27			394 [MH] <sup>+</sup>
28	H		367 [MH] <sup>+</sup>

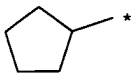

Exemplo	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LRMS m/z
29	H		381 [MH] <sup>+</sup>
30	H		369 [MH] <sup>+</sup>
31	H		369 [MH] <sup>+</sup>
32	H		343 [MH] <sup>+</sup>

### Exemplos 33-39

Os seguintes compostos foram obtidos empregando-se o procedimento descrito acima no Exemplo 1, Método A, empregando-se o produto de Preparação 13 e a amina correspondente.



Exemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Data ( <sup>1</sup> H RMN/MS)
33	Bn	H	<sup>1</sup> H RMN (d <sub>6</sub> -DMSO) δ 8,86 (t, 1H), 7,34-7,30 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,61 (br s, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,23 (s, 3H); HRMS para C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> calculado 343.1513, encontrado 343.1511.
34	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	HRMS para C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> calculado 309.1670, encontrado 309.1668

Exemplo	R1	R2	Data (1H RMN/MS)
36	Bn	Me	HRMS para C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> calculado 357.1670, encontrado 357.1666
37	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		HRMS para C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> calculado 321.1670, encontrado 321.1667
38		H	HRMS para C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> calculado 335.1826, encontrado 335.1823
39		Me	LRMS (ESI) MH <sup>+</sup> 349m/z

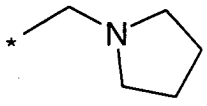
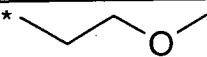
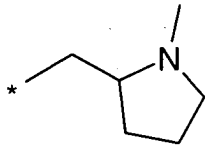
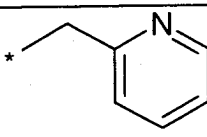
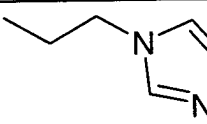
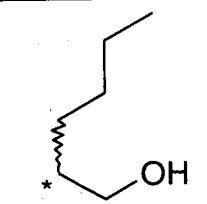
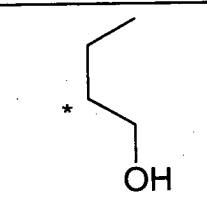
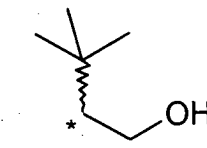
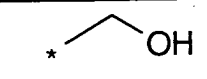
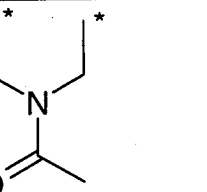
### Exemplos 40-220

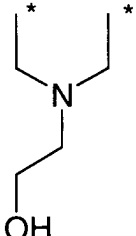
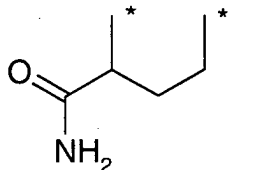
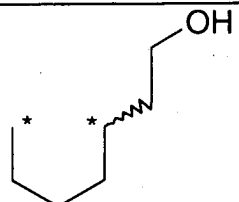
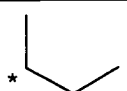
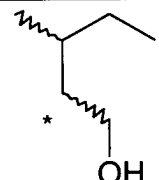
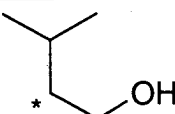
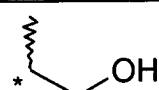
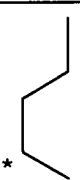
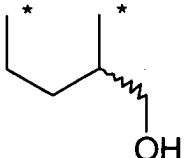
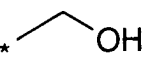
Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (55 μmol, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução do produto de Preparação 13, (50 μmol, 1 eq) em dimetilacetamida (0,2M) seguido por diisopropiletilamina (115 μmol, 2,3 eq) e a amina apropriada (100 μmol, 2 eq). A mistura de reação foi agitada a 40°C durante a noite. O solvente foi evaporado em uma centrífuga a vácuo e o resíduo dissolvido em dimetilsulfóxido / água (3:1) para produzir o produto cru. Este material foi purificado por HPLC em uma Phenomenex Luna C18, 5 μm, coluna id de 30 x 4,6 mm empregando-se acetonitrila/0,05% de dietilamina aquosa como a fase móvel com uma taxa de fluxo de 2,5 ml/minuto. O horário de gradiente de bomba de LC é mostrado abaixo onde o solvente A = uma solução aquosa de 0,05% de dietilamina e 5% de acetonitrila e B = acetonitrila.

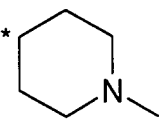
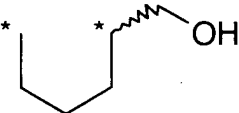

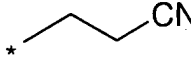

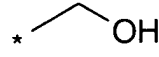
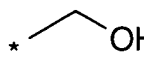
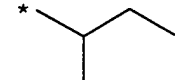
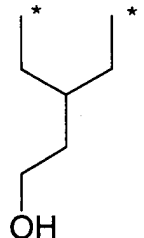

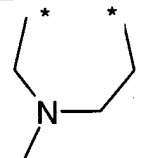
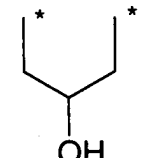
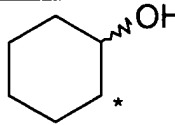
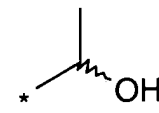
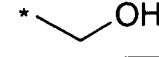
Tempo/ minuto	A%	B%
0,00	95	5
3,00	5	95
3,50	95	5

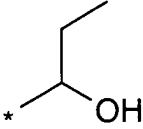
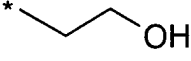
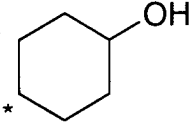

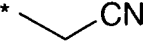
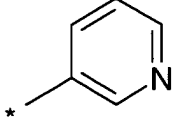
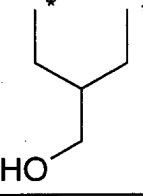
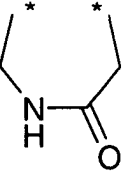
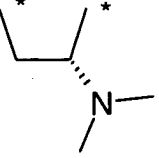
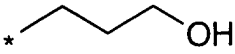
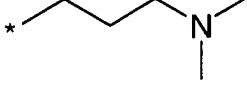
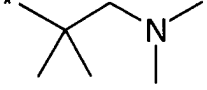
Os tempos de retenção são citados por detecção de ELSD, que foi realizada por meio de um kit de detecção Polymerlabs ELSD a 75°C e fluxo de gás de 1,2 bar. A auto-amostragem é realizado por um auto-amostrador Gilson Quad Z empregando-se 5 μl de volume de injeção. A análise por MS foi realizada por meio de um mecanismo MUX de 4 vias Waters

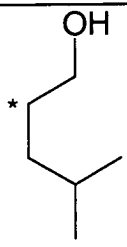
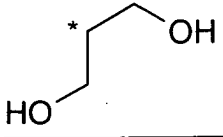
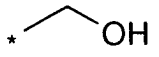
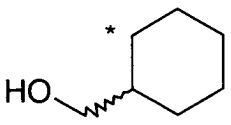
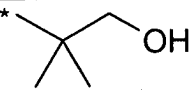
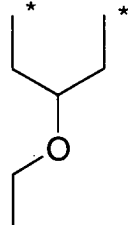
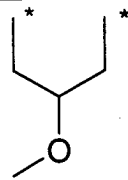
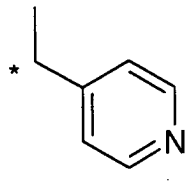
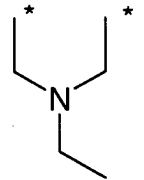
ZQ 2000 na faixa de varredura 160-1000 Da.

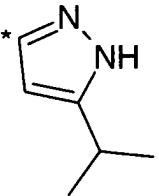
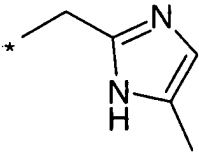
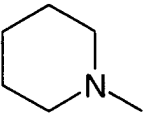
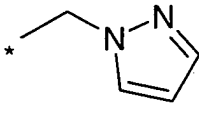
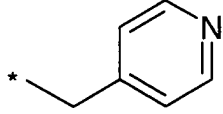
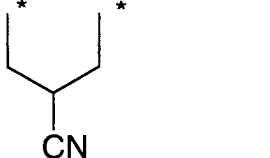
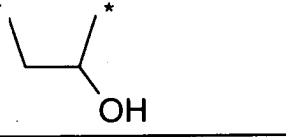
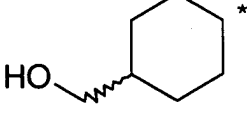
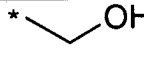
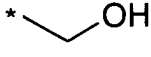
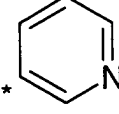
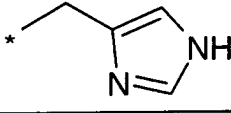
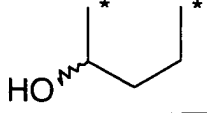
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
40	H		m/z (ES) 382 [MH] <sup>+</sup> / 1,90
41	H		m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,79
42	H		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,56
43	H		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 1,95
44	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,63
45	H		m/z (ES) 388 [MH] <sup>+</sup> / 1,97
46	H		m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,69
47	H		m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 2,33
48	Et		m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,59
49			m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,66

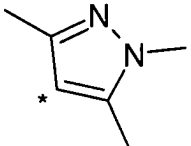
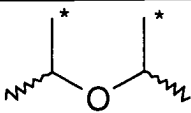
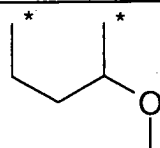
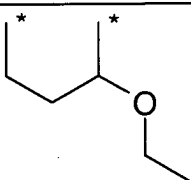
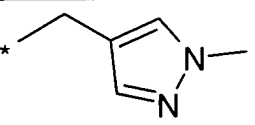
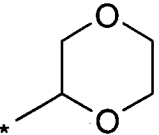
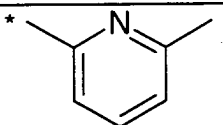
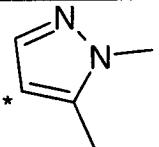
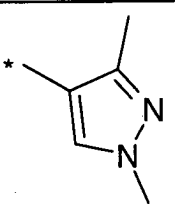
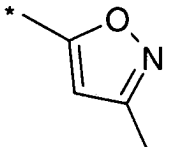
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
50			m/z (ES) 398 [MH] <sup>+</sup> / 1,85
51			m/z (ES) 396[MH] <sup>+</sup> / 1,51
52			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,79
53	H		m/z (ES) 341 [MH] <sup>+</sup> / 2,10
54	H		m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 1,93
55	H		m/z (ES) 371 [MH] <sup>+</sup> / 1,80
56	H		m/z (ES) 343 [MH] <sup>+</sup> / 1,58
57	H		m/z (ES) 355 [MH] <sup>+</sup> / 2,22
58			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,62
59	iPr		m/z (ES) 371 [MH] <sup>+</sup> / 1,88

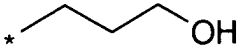
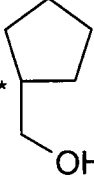
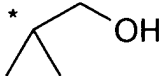
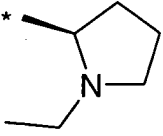
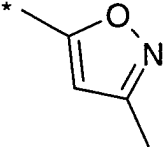
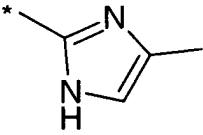
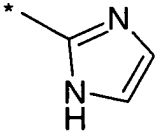
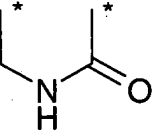
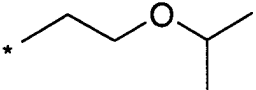
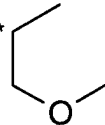
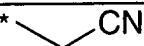
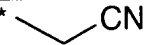

Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
60	Me		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,82
61			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,75
62			m/z (ES) 378 [MH] <sup>+</sup> / 2,07
63	nBu		m/z (ES) 394 [MH] <sup>+</sup> / 2,55
64	nPr		m/z (ES) 371 [MH] <sup>+</sup> / 1,74
65			m/z (ES) 399 [MH] <sup>+</sup> / 1,98
66			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,80
67			m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,62
68			m/z (ES) 382 [MH] <sup>+</sup> / 1,67
69			m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,84
70	H		m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,86
71	H		m/z (ES) 343 [MH] <sup>+</sup> / 1,69
72	nPn		m/z (ES) 399 [MH] <sup>+</sup> / 2,42

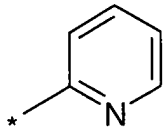
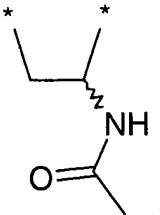
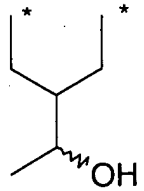
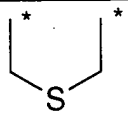
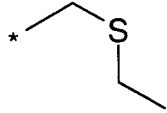
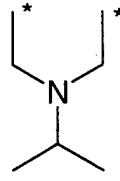
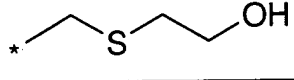
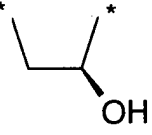
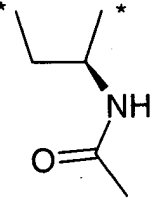
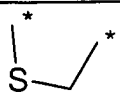
Exemplo- Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
73	H		m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,67
74	H		m/z (ES) 343 [MH] <sup>+</sup> / 1,67
75	H		m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,60
76			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 2,10
77	nPr		m/z (ES) 380 [MH] <sup>+</sup> / 2,42
78	Me		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 1,69
79			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,52
80			m/z (ES) 382 [MH] <sup>+</sup> / 1,59
81			m/z (ES) 382 [MH] <sup>+</sup> / 1,99
82	Et		m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 1,70
83	H		m/z (ES) 384 [MH] <sup>+</sup> / 1,56
84	H		m/z (ES) 398 [MH] <sup>+</sup> / 2,02

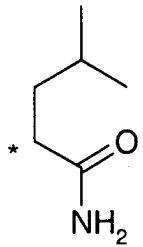
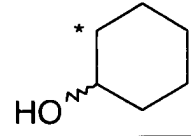
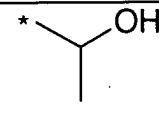
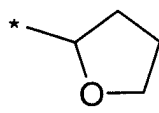
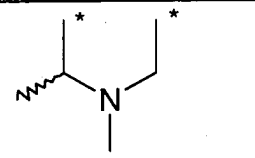
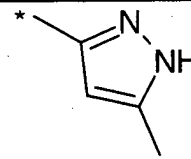
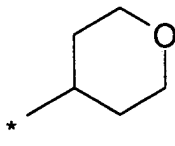
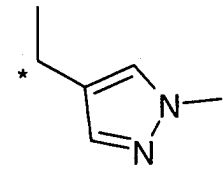
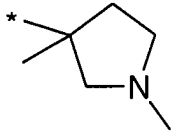
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
85	H		m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 1,97
86	H		m/z (ES) 359 [MH] <sup>+</sup> / 1,76
87	Me		m/z (ES) 343 [MH] <sup>+</sup> / 1,49
88	H		m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 2,17
89	H		m/z (ES) 371 [MH] <sup>+</sup> / 2,25
90			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,89
91			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,74
92	H		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 1,92
93			m/z (ES) 382 [MH] <sup>+</sup> / 2,03

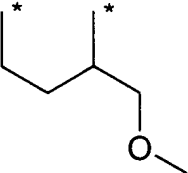
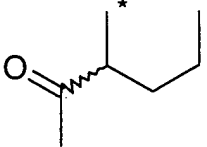
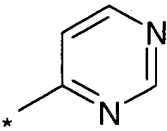
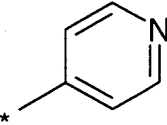
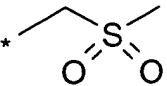
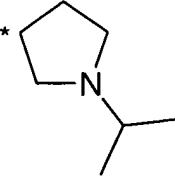
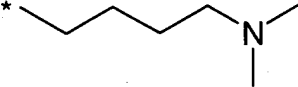
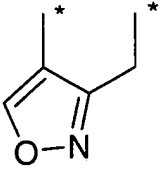
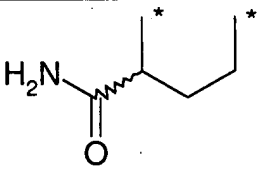
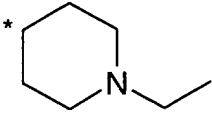
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
94	H		m/z (ES) 392 [MH] <sup>+</sup> / 2,22
95	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,97
96	H		m/z (ES) 382 [MH] <sup>+</sup> / 1,52
97	H		m/z (ES) 379 [MH] <sup>+</sup> / 1,89
98	H		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 1,70
99			m/z (ES) 378 [MH] <sup>+</sup> / 1,96
100			m/z (ES) 355 [MH] <sup>+</sup> / 1,88
101	H		m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,67
102			m/z (ES) 373 [MH] <sup>+</sup> / 1,75
103	H		m/z (ES) 362 [MH] <sup>+</sup> / 1,74
104	H		m/z (ES) 379 [MH] <sup>+</sup> / 1,52
105			m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,79

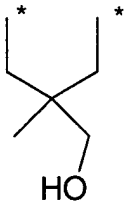
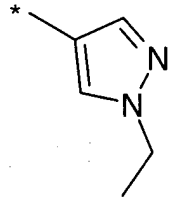
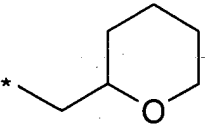
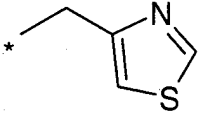
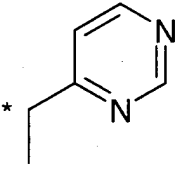
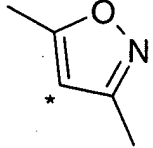
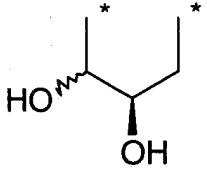
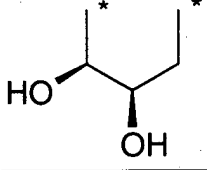
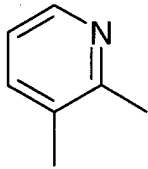
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
106	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,84
107			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 2,27
108			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,80
109			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,93
110	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,72
111	Me		m/z (ES) 399 [MH] <sup>+</sup> / 1,92
112	H		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 2,31
113	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,70
114	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,84
115	H		m/z (ES) 380 [MH] <sup>+</sup> / 2,25

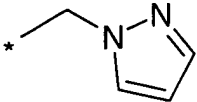
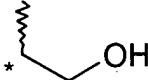
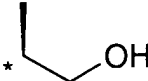
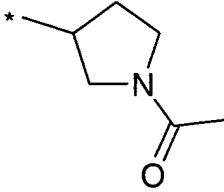
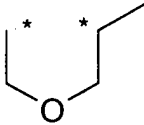
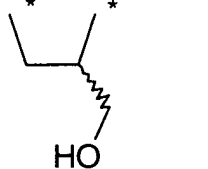
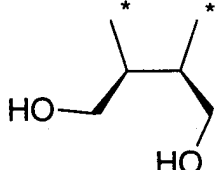
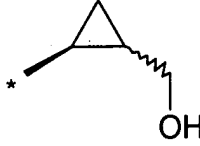
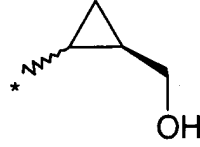
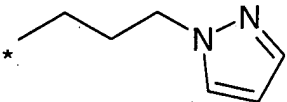
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
116	H		m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,57
117	H		m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 2,32
118	H		m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,75
119	H		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,67
120	Me		m/z (ES) 394 [MH] <sup>+</sup> / 2,08
121	Me		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 2,00
122	Me		m/z (ES) 379 [MH] <sup>+</sup> / 1,56
123			m/z (ES) 368 [MH] <sup>+</sup> / 1,39
124	H		m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 2,44
125	H		m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,89
126	Me		m/z (ES) 352 [MH] <sup>+</sup> / 1,70
127	Et		m/z (ES) 366 [MH] <sup>+</sup> / 2,06
128			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 2,28

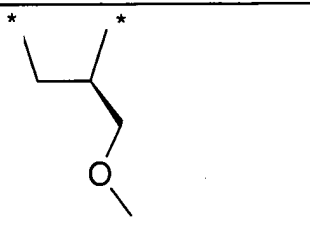
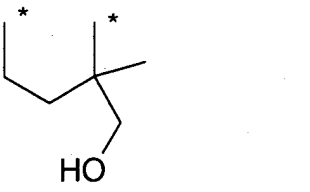
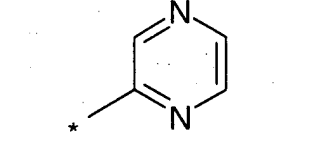
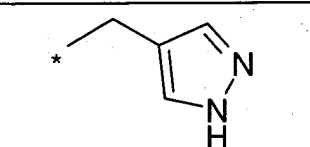
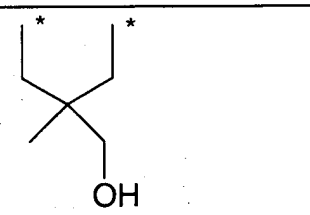
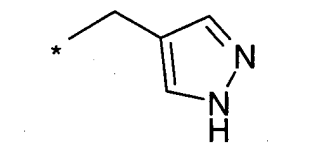
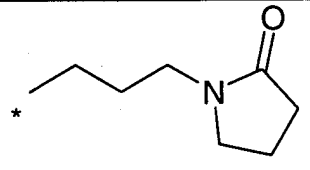
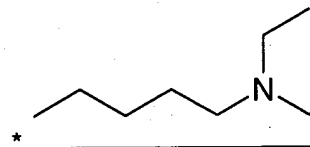
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
129	Me		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 2,17
130			m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,50
131			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,85
132			m/z (ES) 371 [MH] <sup>+</sup> / 2,33
133	H		m/z (ES) 373 [MH] <sup>+</sup> / 2,02
134			m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,72
135	H		m/z (ES) 389 [MH] <sup>+</sup> / 1,78
136			m/z (ES) 355 [MH] <sup>+</sup> / 1,85
137			m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,47
138			m/z (ES) 357 [MH] <sup>+</sup> / 1,88

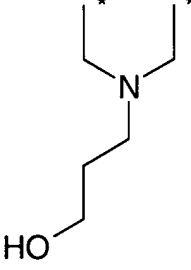
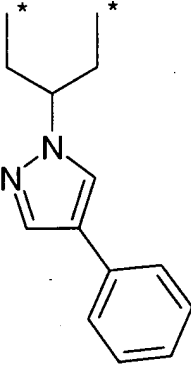
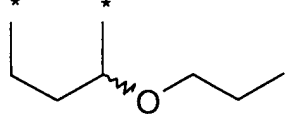
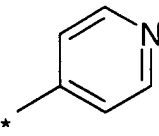
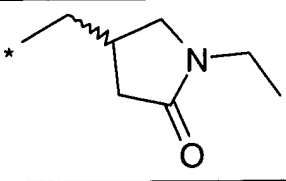
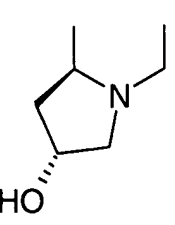
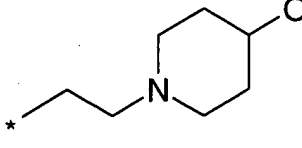
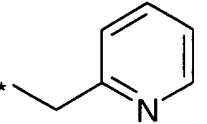
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
139	H		m/z (ES) 398 [MH] <sup>+</sup> / 1,87
140	H		m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 2,22
141	H		m/z (ES) 343 [MH] <sup>+</sup> / 1,56
142	Et		
‡			
142A		enantiômero R	
142B	enantiômero S		
143			m/z (ES) 382 [MH] <sup>+</sup> / 1,79
144	Me		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 2,07
145	Me		m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,75
146	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,75
147	H		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,92

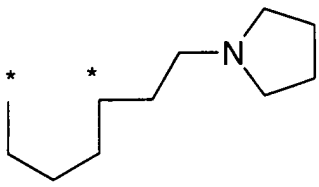
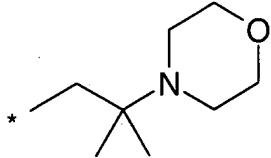
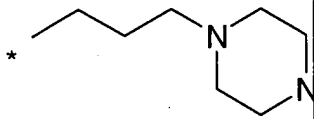
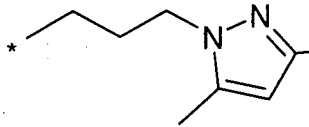
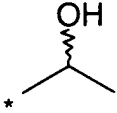
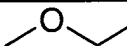
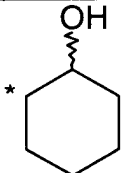
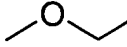
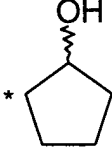
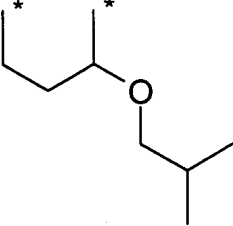
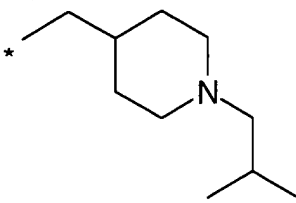
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
148			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,94
149			m/z (ES) 395 [MH] <sup>+</sup> / 1,82
150	Me		m/z (ES) 391 [MH] <sup>+</sup> / 1,62
151	Me		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 1,69
152	H		m/z (ES) 391 [MH] <sup>+</sup> / 1,81
153	H		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,97
154	H		m/z (ES) 398 [MH] <sup>+</sup> / 1,48
155			m/z (ES) 392 [MH] <sup>+</sup> / 1,82
156			m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,66
157	H		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,56

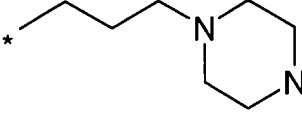
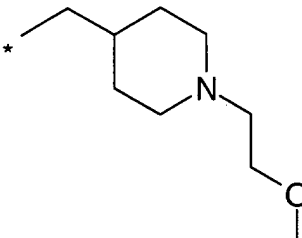
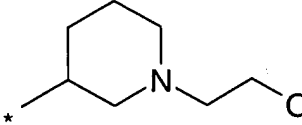
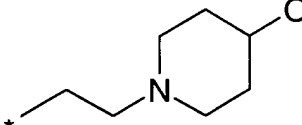
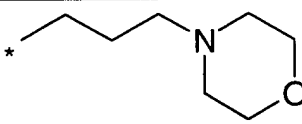
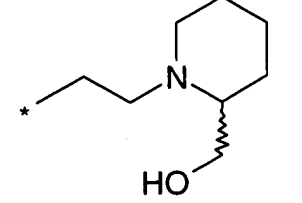
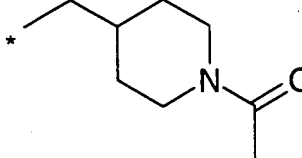
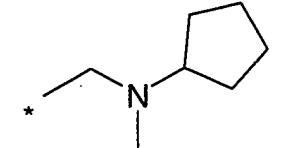
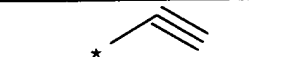
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
158			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,86
159	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 2,15
160	H		m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 2,04
161	H		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,82
162	H		m/z (ES) 391 [MH] <sup>+</sup> / 2,10
163	H		m/z (ES) 380 [MH] <sup>+</sup> / 1,87
164			m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 1,35
165			m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 1,62
166	H		m/z (ES) 390 [MH] <sup>+</sup> / 2,38

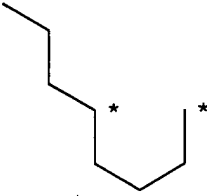
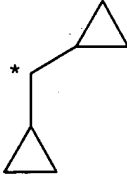
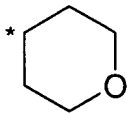
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
167	Me		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,74
168	nPr		m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 1,85
169	nPr		m/z (ES) 385 [MH] <sup>+</sup> / 2,06
170	H		m/z (ES) 396 [MH] <sup>+</sup> / 1,91
171			m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,74
172			m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,88
173			m/z (ES) 399 [MH] <sup>+</sup> / 1,55
174	H		m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,81
175	H		m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,97
176	H		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,78

Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
177			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,94
178			m/z (ES) 397 [MH] <sup>+</sup> / 1,75
179	Me		m/z (ES) 391 [MH] <sup>+</sup> / 1,77
180	Me		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 1,97
181			m/z (ES) 383 [MH] <sup>+</sup> / 1,55
182	H		m/z (ES) 379 [MH] <sup>+</sup> / 1,98
183	H		m/z (ES) 410 [MH] <sup>+</sup> / 1,62
184	H		m/z (ES) 412 [MH] <sup>+</sup> / 1,75

Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
185			m/z (ES) 412 [MH] <sup>+</sup> / 1,78
186			m/z (ES) 495 [MH] <sup>+</sup> / 2,80
187			m/z (ES) 411 [MH] <sup>+</sup> / 2,33
188	Et		m/z (ES) 404 [MH] <sup>+</sup> / 2,15
189	H		m/z (ES) 410 [MH] <sup>+</sup> / 1,64
190			m/z (ES) 410 [MH] <sup>+</sup> / 1,53
191	H		m/z (ES) 412 [MH] <sup>+</sup> / 1,82
192	Et		m/z (ES) 418 [MH] <sup>+</sup> / 2,29

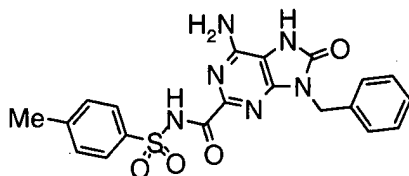
Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
193			m/z (ES) 450 [MH] <sup>+</sup> / 1,65
194	H		m/z (ES) 426 [MH] <sup>+</sup> / 1,89
195	H		m/z (ES) 425 [MH] <sup>+</sup> / 1,67
196	H		m/z (ES) 421 [MH] <sup>+</sup> / 1,92
197		Bn	m/z (ES) 433 [MH] <sup>+</sup> / 2,08
198			m/z (ES) 441 [MH] <sup>+</sup> / 2,19
199			m/z (ES) 427 [MH] <sup>+</sup> / 2,23
200			m/z (ES) 425 [MH] <sup>+</sup> / 2,35
201	H		m/z (ES) 438 [MH] <sup>+</sup> / 2,11

Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
202	H		m/z (ES) 439 [MH] <sup>+</sup> / 1,50
203	H		m/z (ES) 440 [MH] <sup>+</sup> / 1,58
204	H		m/z (ES) 440 [MH] <sup>+</sup> / 1,77
205	H		m/z (ES) 426 [MH] <sup>+</sup> / 2,05
206	Me		m/z (ES) 426 [MH] <sup>+</sup> / 1,60
207	H		m/z (ES) 426 [MH] <sup>+</sup> / 1,56
208	H		m/z (ES) 424 [MH] <sup>+</sup> / 1,80
209	Me		m/z (ES) 424 [MH] <sup>+</sup> / 2,19
210	Me	Bn	m/z (ES) 389 [MH] <sup>+</sup> / 2,63
211	Me		m/z (ES) 337 [MH] <sup>+</sup> / 1,88

Exemplo Número	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	LCMS / Tempo de Retenção (minuto)
212	H	iBu	m/z (ES) 341 [MH] <sup>+</sup> / 1,89
213			m/z (ES) 395 [MH] <sup>+</sup> / 2,60
214	H	nBu	m/z (ES) 341 [MH] <sup>+</sup> / 2,32
215	Et	Et	m/z (ES) 341 [MH] <sup>+</sup> / 1,89
216	Me	iPr	m/z (ES) 341 [MH] <sup>+</sup> / 1,90
217	Me		m/z (ES) 393 [MH] <sup>+</sup> / 2,47
218	H	tBu	m/z (ES) 341 [MH] <sup>+</sup> / 2,32
219	Me	nPr	m/z (ES) 341 [MH] <sup>+</sup> / 1,88
220	H		m/z (ES) 369 [MH] <sup>+</sup> / 1,69

□ Ex 142 existe como dois enantiômeros. Além do racemato, ambos enantiômeros foram também preparados empregando-se a amina opticamente pura correspondente; enantiômero R (Ex 142A) e enantiômero S (Ex 142B)

5 Exemplo 221: 6-Amino-9-benzil-N-(toluilsulfonil)-8-oxo-8,9-didro-7H-purina-2-carboxamida



WSCDI (134 mg, 0,70 mmol) foi adicionado a uma solução agitada do produto de Preparação 13 (100 mg, 0,35 mmol), DMAP (86 mg, 0,70 mmol) e toluilsulfonamida (120 mg, 0,70 mmol) em dimetilacetamida (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura agitada em temperatura ambi-

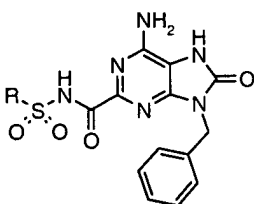
10

ente durante 2 dias. A mistura de reação foi diluída com DCM (10 ml), lavada com 2N de HCl (5 ml), e a camada orgânica separada, secada em MgSO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida até uma goma que foi diluída com 5ml de EtOAc e sonicada para fornecer um sólido quase branco fino. Este foi filtrado para fornecer o produto cru como um sólido quase branco. Este foi purificado também por HPLC de fase reversa preparativa, fornecendo o composto título como um sólido branco puro.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,19 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 7,19 - 7,30 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 10,51 (s, 1H), 11,75 (br s, 1H). LRMS m/z (ESI) 439 [MH]<sup>+</sup>.

#### Exemplos 222-228

Os seguintes compostos foram obtidos de acordo com o procedimento descrito acima no Exemplo 221, empregando-se a sulfonamida correspondente.



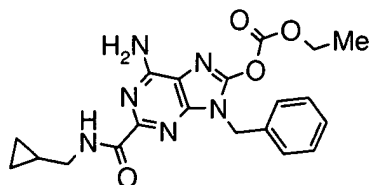
Exemplo Número	R	LRMS m/z
222	Ph	425 [MH] <sup>+</sup>
223	p-Cl-Ph	459 [MH] <sup>+</sup>
224	p-Me-Ph	439 [MH] <sup>+</sup>
225	p-Ph-Ph	501 [MH] <sup>+</sup>
226	nBu	405 [MH] <sup>+</sup>
227	c-Hx	431 [MH] <sup>+</sup>
228	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	453 [MH] <sup>+</sup>

#### 15 Pró-fármacos do Exemplo 1

Os derivados que têm o potencial para aumentar a solubilidade e/ou permeabilidade e conseqüentemente absorção oral, podem ser preparados a partir de quaisquer dos compostos descrito dentro deste pedido. A

preparação de exemplos representativos é mostrada abaixo.

Exemplo 229: Carbonato de etila de 6-amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida

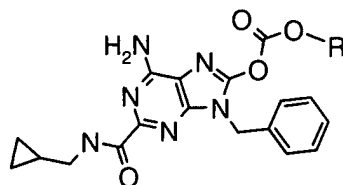


- 6-Amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-  
 5 2-carboxamida (Exemplo 1, 50 mg, 0,15 mmol) foi apreendido em 2 ml de  
 DCM sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e primei-  
 ramente trietilamina (62  $\mu$ l, 0,44 mmol) e em seguida cloroformiato de etila  
 (28  $\mu$ l, 0,30 mmol) foram adicionados cada qual em uma porção e o todo  
 agitado em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi derramada  
 10 em água (5ml) e extraída com DCM (3 x 2ml). Os orgânicos combinados fo-  
 ram secados em MgSO<sub>4</sub> e concentrados em vácuo até um resíduo amarelo  
 que foi purificado por cromatografia de coluna empregando-se um gradiente  
 de 1 : 1 de DCM : EtOAc  $\rightarrow$  EtOAc como o eluante. Combinação e evapora-  
 ção das frações apropriadas forneceram o composto título como um sólido  
 15 branco (20 mg).

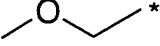
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 1,00 -  
 1,12 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 3,30 (dd, 2H), 4,48 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,21 -  
 7,33 (m, 3H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (brs, 1 H). LRMS m/z (ESI) 411 [MH]<sup>+</sup>.

Exemplos 230-235

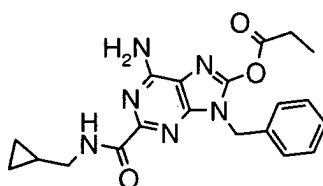
- 20 Os seguintes compostos foram obtidos de acordo com o proce-  
 dimento descrito acima no Exemplo 229, empregando-se o cloroformiato  
 correspondente.



Exemplo número	R	Dados ( <sup>1</sup> H RMN)
230	Me	<sup>1</sup> H - RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 3,30 (dd, 2H), 4,03 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 3H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (brs, 1H), L-RMS m/z (ESI) 397 [MH] <sup>+</sup>
231	nPr	<sup>1</sup> H - RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 1,02 (t, 3H), 1,81 (tq, 2H), 3,30 (dd, 2H), 4,37 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (brs, 1H), LRMS m/z (ESI) 425 [MH] <sup>+</sup>
232	iPr	<sup>1</sup> H - RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 1,41 (d, 6H), 3,30 (dd, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,20 (sept., 1H), 7,21 - 7,33 (m, 3H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (brs, 1H), LRMS m/z (ESI) 425 [MH] <sup>+</sup>
233	nBu	<sup>1</sup> H - RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 0,96 (t, 3H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 1,47 (tq, 2H), 1,78 (tt, 2H), 3,30 (dd, 2H), 4,41 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (brs, 1H), L-RMS m/z (ESI) 439 [MH] <sup>+</sup>
234	iBu	<sup>1</sup> H - RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 1,04 (d, 6H), 2,10 (sept., 1H), 3,30 (dd, 2H), 4,19 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m,

Exemplo número	R	Dados ( <sup>1</sup> H RMN)
		2H), 7,78 (brs, 1H), LRMS m/z (ESI) 439 [MH] <sup>+</sup>
235		<sup>1</sup> H - RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 3,35 (dd, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,21 - 7,38 (m, 3H), 7,45 - 7,51 (m, 2H), 7,81 (brs, 1H), LRMS m/z (ESI) 441 [MH] <sup>+</sup>

Exemplo 236: Éster de propionato de 6-amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida



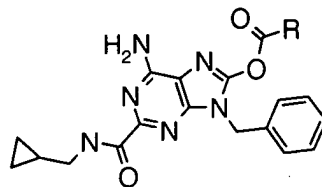
6-Amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida (Exemplo 1) foi apreendido em 3 ml de DCM sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e primeiramente trietilamina (62  
5 μl, 0,44 mmol) e em seguida cloreto de propionila (26 μl, 0,30 mmol) foram adicionados cada qual em uma porção, e o todo agitado em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi derramada em água (5 ml) e extraída com DCM (3 x 2ml). Os orgânicos combinados foram secados em Mg-  
10 SO<sub>4</sub> e concentrados em vácuo até um resíduo amarelo que foi purificado por cromatografia de coluna empregando-se um gradiente de 1 : 1 de DCM : EtOAc → EtOAc como o eluente. Combinação e evaporação das frações apropriadas forneceram o composto título como um sólido branco (26 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,19 - 0,21 (m, 2H), 0,39 - 0,41 (m, 2H), 0,96 -  
15 1,01 (m, 1 H), 1,08 (t, 3H), 3,10 (3, 4H), 5,01 (s, 2H), 7,21 - 7,39 (m, 5H), 8,42 (brs, 1H). LRMS m/z (ESI) 395 [MH]<sup>+</sup>.

Exemplos 237-238

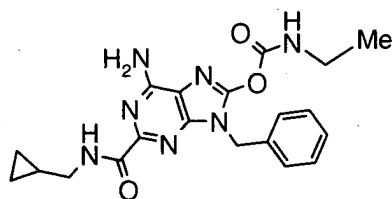
Os seguintes compostos foram obtidos de acordo com o proce-

dimento descrito acima no Exemplo 236, empregando-se o cloreto ácido correspondente.



Exemplo número	R	LRMS m/z
237	Me	381 [MH] <sup>+</sup>
238	Ph	443 [MH] <sup>+</sup>

Exemplo 239: Carbamato de etila de 6-amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida



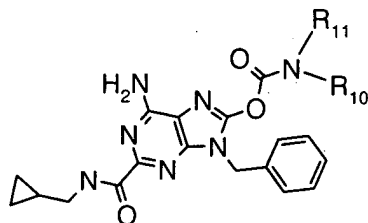
5                    6-Amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida (Exemplo 1, 50 mg, 0,15 mmol) foi apreendido em 2 ml de DCM sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente e primeiramente trietilamina (103 µl, 0,74 mmol) e em seguida isocianato de N-etila (47 µl, 0,59 mmol) foram adicionados cada qual em uma porção e o todo agitado em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi derramada em água (5 ml) e extraída com DCM (3 x 2 ml). Os orgânicos combinados foram secados em MgSO<sub>4</sub> e concentrados em vácuo até um resíduo amarelo que foi purificado por cromatografia de coluna empregando-se um gradiente de 1 : 1 de DCM : EtOAc → EtOAc como o eluente. Combinação e evaporação das frações apropriadas forneceram o composto título como um sólido branco (16 mg).

15                    <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1 H), 1,20 (t, 3H), 3,30 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 3H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (brs, 1 H), 8,86 (brs, 1 H). LRMS m/z (ESI) 410 [MH]<sup>+</sup>.

20

Exemplos 240-244

Os seguintes compostos foram obtidos de acordo com o procedimento descrito acima no Exemplo 239, por variação do componente de isocianato, ou por substituição do isocianato com um cloreto de carbamoila apropriado.

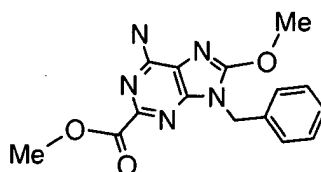


Exemplo número	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	LRMS m/z
240	Me	Me	410 [MH] <sup>+</sup>
241	Et	Et	438 [MH] <sup>+</sup>
242			450 [MH] <sup>+</sup>
243			436 [MH] <sup>+</sup>
244			452 [MH] <sup>+</sup>

Exemplo 244

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) 0,19 - 0,24 (m, 2H), 0,36 - 0,45 (m, 2H), 0,94 - 1,04 (m, 1 H), 3,13 (t, 2H), 3,36 - 3,78 (m, 8H), 5,00 (s, 2H), 6,64 (br. s, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 5H), 8,22 (t, 1H).

10 Exemplo 245: Metil-6-amino-9-benzil-8-metóxi-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxilato

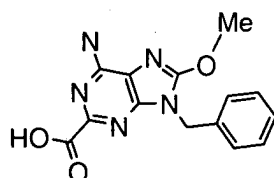


9-Benzil-8-metóxi-2-(trimetoximetil)-9H-purin-6-amina (Preparação 10) (500 mg, 1,39 mmol) foi suspenso em 2N de ácido clorídrico (5 ml) e a mistura de

reação agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, durante o tempo em que um sólido branco precipitou a partir da mistura de reação. Este foi coletado por filtração, lavado com água e secado, fornecendo o composto título como um sólido branco (390 mg, 90%).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  4,0 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,26 (m, 5H). LRMS m/z (ESI) 314 [MH] $^+$

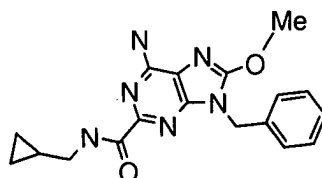
Exemplo 246: Ácido 6-amino-9-benzil-8-metóxi-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico



- 10 2N de Hidróxido de sódio (500  $\mu\text{l}$ , 1 mmol) foram adicionados a uma solução de metil-6-amino-9-benzil-8-metóxi-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxilato (Exemplo 245) (100 mg, 0,32 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi acidificada em pH 2 com 2N de ácido hidrocloreto e o precipitado resultante coletado por filtração e lavado com água. O sólido foi azeotropado com tolueno e éter, em seguida secado em vácuo para produzir o composto título (64 mg, 0,214 mmol).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  4,08 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 5H). LRMS m/z (ESI) 300 [MH] $^+$

- 20 Exemplo 247: 6-Amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-metóxi-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida

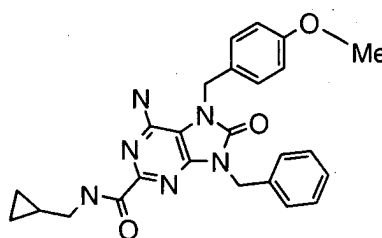


Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-tetrametilurônio (89 mg, 0,235 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 6-amino-9-benzil-8-metóxi-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico (Exemplo 246) (64 mg, 0,214 mmol) e diisopropiletilamina (75  $\mu\text{l}$ , 0,428 mmol) em dimetilacetamida (0,5 ml) e a mistu-

ra de reação agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Aminometilciclopropano (28  $\mu$ l, 0,321 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante mais 20 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e água adicionada. O precipitado resultante foi coletado por filtração, azeotropado com tolueno e triturado com metanol para produzir o composto título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0,24 - 0,27 (m, 2H), 0,53 - 0,58 (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 1H), 3,10 (dd, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,21 - 7,33 (m, 5H), 8,38 (brs, 1 H). LRMS m/z (ESI) 353  $[\text{MH}]^+$ .

10 Exemplo 248: 6-Amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-*para*-metoxibenzil-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida

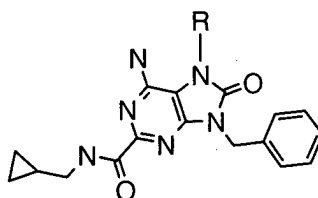


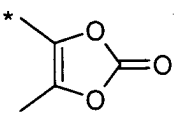
6-Amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida (Exemplo 1, 50 mg, 0,15 mmol) foi apreendido em 3 ml de DMA e primeiramente trietilamina (27  $\mu$ l, 0,18 mmol) e em seguida cloreto de *para*-metoxibenzila (26  $\mu$ l, 0,18 mmol) foram adicionados cada qual em uma porção e o todo agitado e aquecido a 55°C durante 16 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (5 ml) e lavada com água (2 x 3 ml). Os orgânicos combinados foram secados em  $\text{MgSO}_4$  e concentrado em vácuo até um resíduo amarelo que foi purificado por cromatografia de coluna empregando-se um gradiente de 100% de DCM:  $\rightarrow$  98:2 DCM : MeOH como o eluente. Combinação e evaporação das frações apropriadas forneceram o composto título como um sólido branco (19 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0,27 - 0,31 (m, 2H), 0,56 - 0,58 (m, 2H), 1,01 - 1,10 (m, 1 H), 3,33 (dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (brs, 1 H). LRMS m/z (ESI) 459  $[\text{MH}]^+$ .

Exemplos 249-250

Os seguintes compostos foram obtidos de acordo com o procedimento descrito acima no Exemplo 248, por variação do agente de alquilação.

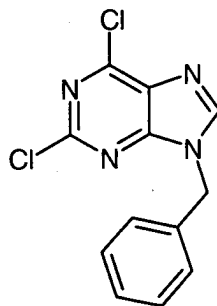


Exemplo número	R	LRMS m/z
249	Bn	429 [MH] <sup>+</sup>
250		451 [MH] <sup>+</sup>

5 Exemplo 250

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) 0,00 - 0,04 (m, 2H), 0,20 - 0,24 (m, 2H), 0,77 - 0,83 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,91 - 2,94 (t, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,73 (br. s, 2H), 7,03 - 7,11 (m, 5H), 8,19 - 8,22 (t, 1H).

Preparação 1: 9-Benzil-2,6-dicloro-9H-purina

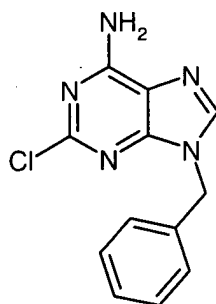


- 10 2,6-Dicloro-9H-purina (10,9 g, 60 mmols; adquirido de Aldrich Chemical Co.) foi dissolvido em DMF (200 mL) e carbonato de potássio (31,9 g, 230 mmols) adicionado. Brometo de benzila (13,7 mL, 120 mmols) foi adicionado em porções e o todo agitado em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 16 horas. A mistura foi filtrada por uma tampão curto de Arbocel® e o filtrado
- 15 foi evaporado em vácuo para produzir um óleo amarelo das purinas de N7- (mais polar) e N9-benzila (menos polar). Este óleo foi purificado por cromatografia em sílica-gel empregando-se 1:2:10 de EtOAc:acetona:hexano como

eluente para produzir o composto título como um sólido branco (9,1 g, 57%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,03 (s, 1 H), 7,37 - 7,41 (m, 3H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 5,40 (s, 2H).

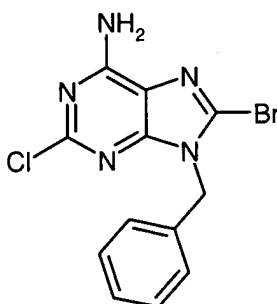
Preparação 2: 9-Benzil-2cloro-9H-purin-6-ilamina



- 5 O produto de Preparação 1 (10 g, 40 mmols) foi suspenso em EtOH (60 mL) e solução de  $0,88\text{NH}_3$  (70 mL) adicionado. A mistura foi aquecida em um vaso de pressão de aço a  $100^\circ\text{C}$  durante 6 horas e em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada para fornecer um sólido quase branco que foi lavado com água (15 mL) e
- 10 EtOH (15 mL) e secada sob vácuo para fornecer o composto título como um sólido branco (8,7 g, 94%).

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6\text{-DMSO}$ , 400 MHz): 8,25 (s, 1H), 7,80 (br. s, 2H), 7,25 - 7,36 (m, 5H), 5,33 (s, 2H).

Preparação 3: 9-Benzil-8-bromo-2cloro-9H-purin-6-ilamina

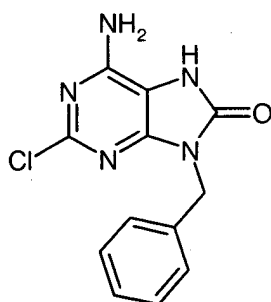


- 15 O produto de Preparação 2 (3 g, 11,6 mmols) foi suspenso em AcOH (50 mL) e acetato de sódio (1,4 g, 17,3 mmols) e a mistura esfriado em um banho de gelo, ao mesmo tempo que bromo (3,6 mL, 69,3 mmols) foi adicionado em gotas. Depois que a adição foi concluída, a mistura foi aquecida a  $70^\circ\text{C}$  sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5 horas e em seguida

permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura foi derramada sobre 50 mL de uma solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aquosa a 10%, e o todo reduzido em vácuo até aproximadamente 10 mL e em seguida neutralizado com 2N de solução de NaOH. Os orgânicos foram extraídos com DCM (3 x 150 mL), lavados com água (100 mL) e salmoura (100 mL) e em seguida secados ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporados até um sólido amarelo. Trituração do sólido com éter e filtração forneceu um sólido quase branco do composto título (3,3 g, 85%)

$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): 7,96 (br. s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,18 - 7,20 (m, 2H), 5,31 (s, 2H).

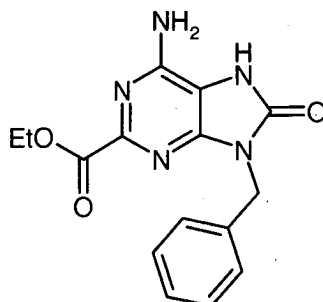
Preparação 4: 6-Amino-9-benzil-2cloro-7,9-diidro-purin-8-ona



O produto de Preparação 3 (2 g, 5,9 mmols) foi suspenso em 12N de HCl (35 mL) e nBuOH (35 mL) e a mistura aquecida a 100°C durante 7 horas e em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até a secura em vácuo, e em seguida dividida entre 2N de NaOH (50 mL) e DCM (50 mL). A camada orgânica foi separada e constatada conter apenas algum material de partida não-reagido e foi descartada, ao mesmo tempo que a camada aquosa foi neutralizada com HCl concentrado e o precipitado resultante coletado por filtração e lavado com EtOAc para produzir o composto título como um sólido quase branco (1,5 g, 94%) que foi constatado ser >90% puro e foi empregado sem outra purificação.

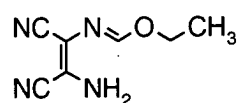
$^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): 10,97 (br. m, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 7H), 4,88 (s, 2H).

Preparação 5: Éster de etila de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purin-2-carboxílico

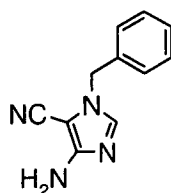


O produto de Preparação 4 foi suspenso em uma mistura de EtOH (10 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em um vaso de pressão de aço. Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.DCM (30 mg, 0,04 mmol) foi adicionado, e a mistura aquecida a 110°C sob pressão de 8,44 kg/cm<sup>2</sup> (827 kPa) de monóxido de carbono durante 20 horas. Depois deste período, a mistura foi permitida resfriar em temperatura ambiente e em seguida evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi cromatografado em sílica-gel empregando-se 2%, em seguida 5% de MeOH em DCM como o eluente para produzir o produto título como um sólido quase branco (74 mg, 33%). <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): 10,54 (br. s, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 5H), 6,76 (br. s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,23 - 4,29 (q, 2H), 1,25 - 1,29 (t, 3H).

Preparação 6: [(Z)-2-Amino-1,2-dicianovinil]imidoformiato de etila



Diaminomaleonitrila (6,0 g, 55,5 mmols) e trietilortoformiato (9,2 ml, 55,5 mmols) foram combinados em 1,4-dioxano (95 ml) e aquecidos sob condições de destilação até 65 ml de 1,4-dioxano / etanol ter sido coletado. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e o solvente evaporado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 0-20% de acetato de etila : pentano. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (4,18 g, 25,4 mmols, 46%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1,37 (t, 3H), 4,27 (q, 2H), 4,64 (bs, 2H), 8,00 (s, 1 H). LRMS m/z (ESI) 187 [MNa]<sup>+</sup>

Preparação 7: 5-Amino-1-benzil-1H-imidazol-4-carbonitrila

Benzilamina (2,86 ml, 26,3 mmols) foi adicionada em gotas a uma solução de [(Z)-2-amino-1,2-dicianovinil]imidoforniato de etila (4,1 g, 25,0 mmols) e cloridrato de anilina (50 mg) em etanol (80 ml), agitando a 10°C e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi adicionada em gotas a 1M de hidróxido de sódio (50 ml), agitando a 10°C e a suspensão resultante agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água e secado em vácuo. O composto título foi obtido como um sólido quase branco (3,6 g, 18,2 mmols, 73%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 5,06 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,34 (m, 2H). LRMS m/z (ESI) 221 [MNa]<sup>+</sup>

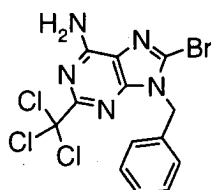
Preparação 8: 5-Amino-1-benzil-2-bromo-1H-imidazol-4-carbonitrila

N-bromossucinimida (3,55 g, 19,9 mmols) foi adicionada em porções a uma suspensão de 5-amino-1-benzil-1H-imidazol-4-carbonitrila (3,59 g, 18,1 mmols) em tetraidrofurano (50 ml) e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. O solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo extraído a partir de uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio (50 ml) em acetato de etila (300 ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel em eluindo com 2-3% de diclorometano : metanol. O material foi recristalizado a partir de acetato de etila, em seguida triturado com éter de dietila para produzir o composto título

como um sólido rosa (2,7 g, 9,7 mmols, 53%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  5,10 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 2H). LRMS m/z (ESI) 277  $[\text{MH}]^+$

Preparação 9: 9-Benzil-8-bromo-2-(triclorometil)-9H-purin-6-amina

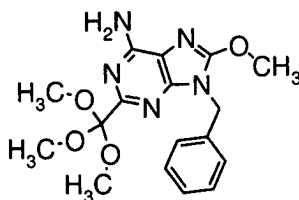


5 Tricloroacetoneitrila (18,36 ml, 183,2 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 5-amino-1-benzil-2-bromo-1H-imidazol-4-carbonitrila (42,3 g, 152,7 mmols) e carbonato de céσιο (99,5 g, 305,5 mmols) em tolueno (500 ml) e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura foi derramada em água (1000 ml) e extraída em acetato de

10 etila (1 x 400ml, 3 x 300 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi suspenso em metanol (250 ml) e agitado em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com metanol para produzir o composto título como um sólido quase branco (54,6 g, 129,7 mmols, 85%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  5,36 (s, 2H), 7,24 (m, 5H), 7,91 (brs, 2H). LRMS m/z (ESI) 422  $[\text{MH}]^+$

Preparação 10: 9-Benzil-8-metóxi-2-(trimetoximetil)-9H-purin-6-amina



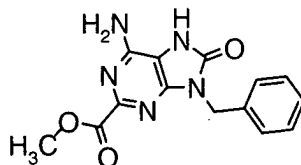
Metóxido de sódio (6,92 g, 128,1 mmols) foi adicionado em porções a uma suspensão de 9-benzil-8-bromo-2-(triclorometil)-9H-purin-6-amina (10,8

20 g, 25,6 mmols) em metanol (200 ml) e a mistura de reação aquecida em refluxo durante 18 horas. A mistura foi resfriada em gelo e extinguida com água (100 ml). O metanol foi evaporado em vácuo e o resíduo extraído em acetato de etila (450 ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evapora-

do em vácuo. O composto título foi obtido como um óleo vermelho (9,9 g, 27,5 mmols, 100%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  3,23 (s, 9H), 4,12 (s, 3H), 5,72 (brs, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,29 (m, 2H). LRMS m/z (ESI) 360 [MH]<sup>+</sup>

5 Preparação 11: 6-Amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxilato

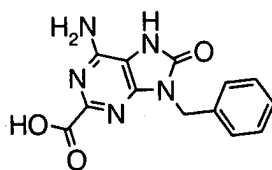


9-Benzil-8-metóxi-2-(trimetoximetil)-9H-purin-6-amina (9,2 g, 25,6 mmols) foi suspenso em 6N de ácido clorídrico (150 ml) e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 60 horas. A mistura foi neutralizada com amônia 0,880 e o precipitado resultante coletado por filtração e lavado com

10 água. O composto título foi obtido como um sólido rosa (7,66 g, 25,6 mmols, 100%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  3,77 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,70 (brs, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,26 (m, 2H). LRMS m/z (ESI) 300 [MH]<sup>+</sup>

15 Preparação 12: Ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico



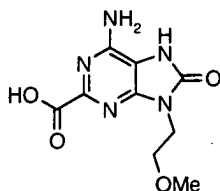
2N de hidróxido de sódio (64 ml, 128 mmols) foram adicionados a uma solução de 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxilato de metila (7,66 g, 25,6 mmols) em metanol (100 ml) e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi acidificada

20 até pH 2 com 2N de ácido clorídrico e o precipitado resultante coletado por filtração e lavado com água. O sólido foi azeotropado com tolueno e éter, em seguida secado em vácuo para produzir o composto título (7,3 g, 25,6 mmols, 100%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  4,93 (s, 2H), 7,23 (m, 5H), 10,78 (s, 1H). L-

RMS m/z (ESI) 286 [MH]<sup>+</sup>

Preparação 13: Ácido 6-amino-9-(2-metoxietil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico



O composto título foi preparado de um modo idêntico ao produto de Preparação 12, porém empregando-se 2-metoxietilamina no lugar de benzilamina. <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ 12,76 (br s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 6,64 (br s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,23 (s, 3H); HRMS para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> calculado 254,0884, encontrado 254,0882.

Dados biológicos

10 A capacidade dos compostos de fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e polimorfos de modular a atividade de receptor de TLR7 é demonstrada por um bioensaio de replicon de HCV/PBL como detalhado abaixo, em que as seguintes abreviações podem ser empregadas:

15 EMCV: Vírus da encefalomiocardite

IRES: sítio de entrada de ribossoma interno

[0308] Huh: linhagem 7 celular de hepatoma humano Huh-7 (células parentais empregadas para gerar linhagens celulares de replicon de HCV)

luc: luciferase:

20 ubi : ubiquitina:

neo : neomicina

ET : ácido glutâmico, treonina (mutações adaptáveis de cultura celular no replicon empregado no ensaio)

RPMI-FCS: Roswell Park Memorial Institute (meio de cultura celular para 25 PBL) - Soro de Bezerro Fetal

PBL : linfócitos de sangue periférico

PBL contém como uma sub-população, células dendríticas plasmacitóides que são as células produtoras de interferon natural durante uma in-

fecção e como tais são um modelo excelente no qual perfila indutores de interferon. Como um bioensaio antiviral extremamente sensível, o sobrenadante tirado de PBL é ensaiado quanto a atividade antiviral no sistema de réplicon de HCV. Valores de  $EC_{50}$  antiviral são definidos como a concentração de um composto teste aplicado a PBL que resulta em uma redução de 50% de níveis de réplicon de HCV em transferência de uma quantidade definida de meio de cultura de PBL em uma linhagem celular contendo réplicon de HCV. Embora as células contendo réplicon de HCV sejam completamente responsivas ao meio condicionado por PBL, elas não respondem diretamente a agonistas de TLR conhecidos tais como Resiquimod e Imiquimod.

O réplicon de HCV (Huh-5-2[<sub>1389</sub>luc-ubi-neo-NS3-3'/ET]) é um modelo *in vitro* de réplica de HCV na qual o repórter de luciferase é incorporado em seqüências de HCV e estavelmente mantido na linhagem celular de hepatoma humano Huh-7. O repórter da luciferase de vaga-lume é expresso como uma proteína de fusão de luciferase-ubiquitina-neomicina fosfotransferase que é clivada por proteases hospedeiras para liberar luciferase. O réplicon também contém um IRES de EMCV interno, que direciona a translação de poliproteína de NS3-5B de HCV, que abriga mutações adaptadas de cultura celular para permitir alta eficiência de clonagem. A produção de luciferase mostrou ser diretamente proporcional ao nível de RNA de HCV presente na célula hospedeira. A atividade de luciferase de vaga-lume é detectada empregando-se um Bright-Glo™ Luciferase Assay System fabricado por Promega.

Tipicamente, 1-3 mg de composto teste é(são) dissolvido(s) em 100%(v/v) de DMSO até uma concentração final de normalmente 1, 4 ou 10 mM, ou maior dependendo da concentração de partida requerida no ensaio. Uma série de diluição serial de 3 vezes iniciais de compostos em 100% de DMSO é preparada a partir de matérias-prima. A série de diluição é em seguida também diluída 100 vezes com RPMI-FCS completo. A concentração final de DMSO no ensaio é desse modo 0,1% e aquela do composto teste é 1/1000 na série de diluição de DMSO de 100%.

PBL são preparados semeados em  $5 \times 10^5$ /cavidade/90  $\mu$ l nas

placas de ensaio contendo composto previamente preparado (grau de TC de base clara de 96 cavidades) e incubados durante 24 horas.

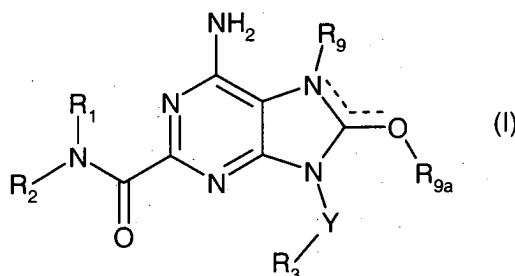
Células de réplicon de HCV LucUbiNeo são semeadas em  $10^4$ /cavidade/90  $\mu$ l. Estas são incubadas durante 24h. Depois de 24 horas, 10  $\mu$ l de meio são transferidos das placas de ensaio de PBL para as placas de réplicon de HCV e incubados durante mais 48 horas.

Os compostos de exemplos 1, 2, 4, 5 e 6 têm valores de  $EC_{50}$  de 30 nM, 5 nM, 72 nM, 42 nM e 17 nM, respectivamente de acordo com o ensaio acima. Exemplos 1 a 228 todos mostram >50% de inibição em 10  $\mu$ M.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I):



um tautômero deste ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo do referido composto ou tautômero, em que:

5  $R_1$  e  $R_2$  são, cada qual independentemente, H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila;  $C_{1-6}$  alquila substituída por 1 a 3  $C_{3-7}$  cicloalquilas, uma fenila, uma naftila ou um heterociclo;  $C_{3-7}$  cicloalquila substituída por  $C_{1-6}$  alquila;  $S(O)_nR_8$ ; ou heterociclo; ou  $R_1$  e  $R_2$ , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que, em cada exemplo, ps referidos alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são op-

10 cionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ ;

15  $R_3$  é  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; fenila; naftila; ou heterociclo; em que os referidos alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são op-

cionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ ;

20  $R_4$  e  $R_5$  são, cada qual independentemente, H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila;  $C_{2-6}$  alquenila; ou  $C_{2-6}$  alquinila; ou  $R_4$  e  $R_5$ , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam um heterociclo; em que os referidos alquila, cicloalquila e heterociclo são op-

25 cionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de fenila,  $OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $S(O)_nR_6$ ,  $S(O)_nNR_6R_7$  e  $NR_6COR_7$ ;

$R_6$  e  $R_7$  são independentemente H;  $C_{1-6}$  alquila; ou  $C_{1-6}$  alquila substituída por  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou  $R_6$  e  $R_7$ , quando ligados ao mesmo átomo

de nitrogênio, formam um heterociclo;

$R_8$  é H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; fenila; naftila; ou heterociclo; em que os referidos alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN, fenila,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ ;

$R_9$  é  $R_{10}$ ,  $COR_{10}$ ,  $CO_2R_{10}$ , ou  $CONR_{10}R_{11}$ , e  $R_{9a}$  está ausente; ou

$R_{9a}$  é  $R_{10}$ ,  $COR_{10}$ ,  $CO_2R_{10}$ , ou  $CONR_{10}R_{11}$ , e  $R_9$  está ausente;

$R_{10}$  e  $R_{11}$  são, cada qual independentemente, H;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila;  $C_{1-6}$  alquila substituída por 1 a 3  $C_{3-7}$  cicloalquilas, uma fenila, uma naftila ou um heterociclo;  $C_{3-7}$  cicloalquila substituída por  $C_{1-6}$  alquila; fenila; naftila; ou heterociclo; ou  $R_{10}$  e  $R_{11}$ , tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que, em cada exemplo, os referidos alquila, cicloalquila, fenila, naftila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_{12}$ ,  $OR_{12}$ ,  $NR_{12}R_{13}$ ,  $COR_{12}$ ,  $CO_2R_{12}$ ,  $S(O)_pR_{12}$ ,  $S(O)_pNR_{12}R_{13}$ ,  $CONR_{12}R_{13}$  e  $NR_{12}COR_{13}$ ;

$R_{12}$  e  $R_{13}$  são independentemente H;  $C_{1-6}$  alquila; ou  $C_{1-6}$  alquila substituída por  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou  $R_{12}$  e  $R_{13}$ , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam um heterociclo;

Y é uma ligação direta ou um  $C_{1-4}$  alquilenos;

n é 0, 1 ou 2;

p é 0, 1 ou 2;

com a condição que quando Y for metileno e  $R_3$  for fenila, em seguida  $R_1$  e  $R_2$  não sejam simultaneamente metila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é  $C_{1-2}$  alquila substituída por 1 a 2  $C_{3-5}$  cicloalquilas;  $C_1$  alquila substituída por fenila;  $SO_2R_8$ ; ou heterociclo; em que, em cada exemplo, os referidos alquila, cicloalquila, fenila, e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ .

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pe-

lo fato de que  $R_1$  é  $C_{1-2}$  alquila substituída por 1 a 2  $C_{3-5}$  cicloalquilas; em que as referidas alquila e cicloalquila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ .

5                   4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é  $C_{1-2}$  alquila substituída por 1 a 2  $C_{3-5}$  cicloalquilas.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é  $C_1$  alquila substituída por fenila.

10                   6. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é  $SO_2R_8$ .

7. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é heterociclo opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_5$ .

15                   8. Composto de acordo com a reivindicação 2 ou 7, caracterizado pelo fato de que o referido heterociclo é selecionado a partir de pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetraidropirano, tetraidrofurano, dioxano, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, isoxazol e tiazol.

20                   9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é H, ou  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituída por  $OR_4$ .

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila.

25                   11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é H.

30                   12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que  $R_3$  é  $C_{1-4}$  alquila ou fenila; em que as referidas alquila e fenila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_4$ .

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que  $R_3$  é fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 átomos ou

grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $COR_4$ ,  $CO_2R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $S(O)_nNR_4R_5$ ,  $CONR_4R_5$  e  $NR_4COR_4$ .

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que  $R_3$  é fenila.

5 15. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que  $R_3$  é  $C_{1-3}$  alquila opcionalmente substituída por  $OR_4$ .

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que  $R_4$  é H;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{3-6}$  cicloalquila; ou  $C_{2-4}$  alquinila; em que as referidas alquila e cicloalquila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de  $OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $S(O)_nR_6$ ,  $S(O)_nNR_6R_7$  e  $NR_6COR_7$ .

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que  $R_4$  é H;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{3-6}$  cicloalquila; ou  $C_{2-4}$  alquinila; em que a referida alquila é opcionalmente substituída por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de  $OR_6$ .

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que  $R_4$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que  $R_4$  é H ou metila.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que  $R_5$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que  $R_4$  e  $R_5$ , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, formam um heterociclo; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de fenila,  $OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,  $S(O)_nR_6$ ,  $S(O)_nNR_6R_7$  e  $NR_6COR_7$ .

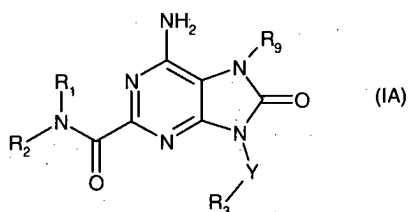
22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que  $R_6$  e  $R_7$  são independentemente selecionados a partir de H e  $C_{1-4}$  alquila.

30 23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que  $R_8$  é  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{3-7}$  cicloalquila; ou fenila; em que as referidas alquila, cicloalquila e fenila são opcionalmente

substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio, CF<sub>3</sub>, CN, fenila, R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, COR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>, S(O)<sub>n</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> e NR<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>.

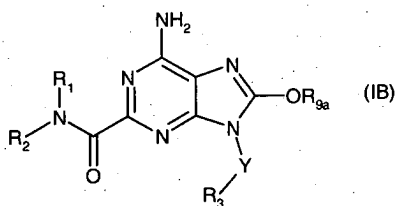
24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R<sub>8</sub> é C<sub>1-4</sub> alquila; C<sub>4-6</sub> cicloalquila; ou fenila; em que as referidas alquila, cicloalquila, e fenila são opcionalmente substituídas por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de halogênio, fenila, ou R<sub>4</sub>.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado por apresentar a fórmula (IA)



- 10 ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou polimorfo deste, em que:  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>9</sub> e Y são como definidos em qualquer reivindicação anterior.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado por apresentar a fórmula (IB):



- 15 ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou polimorfo deste, em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>9a</sub> e Y são como definidos em qualquer reivindicação anterior.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que R<sub>9</sub> é H.

28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou 26, caracterizado pelo fato de que R<sub>9a</sub> é H.

29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que R<sub>10</sub> é C<sub>1-6</sub> alquila; C<sub>1-3</sub> alquila substituída por uma fenila; fenila; ou heterociclo; em que, em cada exemplo, os referidos alquila, fenila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 3 átomos ou

grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_{12}$ ,  $OR_{12}$ ,  $NR_{12}R_{13}$ ,  $COR_{12}$ ,  $CO_2R_{12}$ ,  $S(O)_pR_{12}$ ,  $S(O)_pNR_{12}R_{13}$ ,  $CONR_{12}R_{13}$  e  $NR_{12}COR_{13}$ .

30. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que  $R_{10}$  é  $C_{1-4}$  alquila;  $C_1$ alquila substituída por uma fenila; fenila; ou heterociclo; em que, em cada exemplo, os referidos alquila, fenila e heterociclo são opcionalmente substituídos por 1 a 2 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo,  $R_{12}$  e  $OR_{12}$ .

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 ou 29 e 30, caracterizado pelo fato de que  $R_{11}$  é H ou  $C_{1-4}$  alquila.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que  $R_{10}$  e  $R_{11}$ , tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo; em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos ou grupos selecionados a partir de oxo, halogênio,  $CF_3$ , CN,  $R_{12}$ ,  $OR_{12}$ ,  $NR_{12}R_{13}$ ,  $COR_{12}$ ,  $CO_2R_{12}$ ,  $S(O)_pR_{12}$ ,  $S(O)_pNR_{12}R_{13}$ ,  $CONR_{12}R_{13}$  e  $NR_{12}COR_{13}$ .

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 ou 29 a 32, caracterizado pelo fato de que  $R_{12}$  e  $R_{13}$  são, cada qual independentemente, H ou  $C_{1-4}$  alquila.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que Y é um  $C_{1-4}$  alquilenos.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que Y é metileno.

36. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em:

25 Ciclopropilmetil-amida de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico;

(2-Metoxietil)-amida de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico;

6-Amino-2-(azetidin-1-carbonil)-9-benzil-7,9-diidro-purina-8-ona;

30 Metilamida de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico;

Etilamida de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico;

Benzilamida de ácido 6-amino-9-(2-metoxietil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-

carboxílico;

6-Amino-9-benzil-2-(tiomorfolina-4-carbonil)-7,9-diidro-purina-8-ona;  
(Tetraidrofuran-2-ilmetil)-amida) de ácido 6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico;

5 N-(6-amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carbonil)-  
benzenossulfonamida;

(6-Amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carbonil)-amida de ácido butano-1-sulfônico;

(6-Amino-9-benzil-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carbonil)-amida de ácido cicloexanossulfônico;

10 Carbonato de etila de 6-amino-9-benzil-N-(ciclopropilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxamida;

Éster de 6-amino-9-benzil-2-(ciclopropilmetil-carbamoil)-9H-purina-8-ila de ácido morfolina-4-carboxílico;

15 Ciclopropilmetil amida de ácido 6-amino-9-benzil-7-(5-metil-2-oxo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-8-oxo-8,9-diidro-7H-purina-2-carboxílico;

ou tautômeros destes e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos ou polimorfos dos referidos compostos e tautômeros.

20 37. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo desta como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 36, junto com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, diluentes ou veículos

25 38. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

30 39. Composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, ou uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

40. Composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo deste, de acordo com qualquer uma das reivindi-

cações 1 a 36, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de um distúrbio em que a modulação de receptor de TLR7 é implicada.

5 41. Composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo deste, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 36, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de uma infecção viral, tumores ou câncer, ou uma doença mediada por Th2.

10 42. Uso de um composto da fórmula (I) ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 36, ou de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio em que a modulação de receptor de TLR7 é implicada.

15 43. Uso de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é uma infecção viral, tumores ou câncer, ou uma doença mediada por Th2.

44. Uso de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é hepatite C.

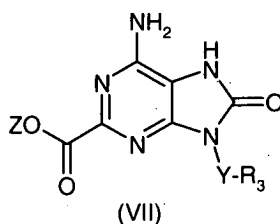
20 45. Método de tratar um distúrbio em que a modulação de receptor de TLR7 é implicada, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou polimorfo deste como definido em qualquer uma das  
25 reivindicações 1 a 36, ou de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 37 ou 38.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é uma infecção viral, tumores ou câncer, ou uma doença mediada por Th2.

30 47. Método de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a infecção viral é hepatite C.

48. Processo de preparar um composto da fórmula (I), caracteri-

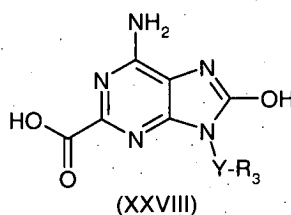
zado pelo fato de que compreende reagir um éster da fórmula:



em que Y e R<sub>3</sub> são como definidos na reivindicação 1, e Z é alquila, fenila ou naftila, com uma amina de fórmula HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

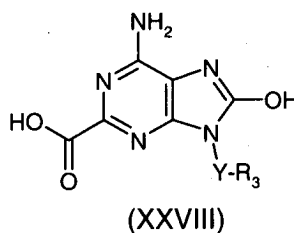
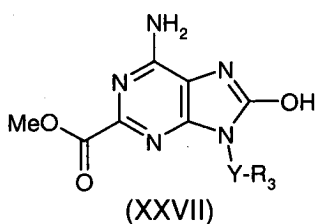
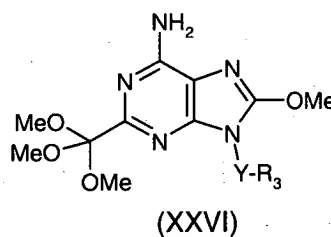
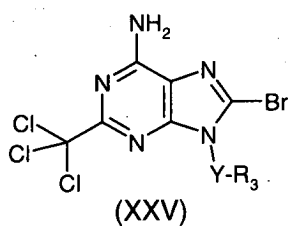
5 49. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (VII) como definida na reivindicação 48.

50. Processo de preparar um composto da fórmula (I) caracterizado pelo fato de que compreende reagir um ácido da fórmula:

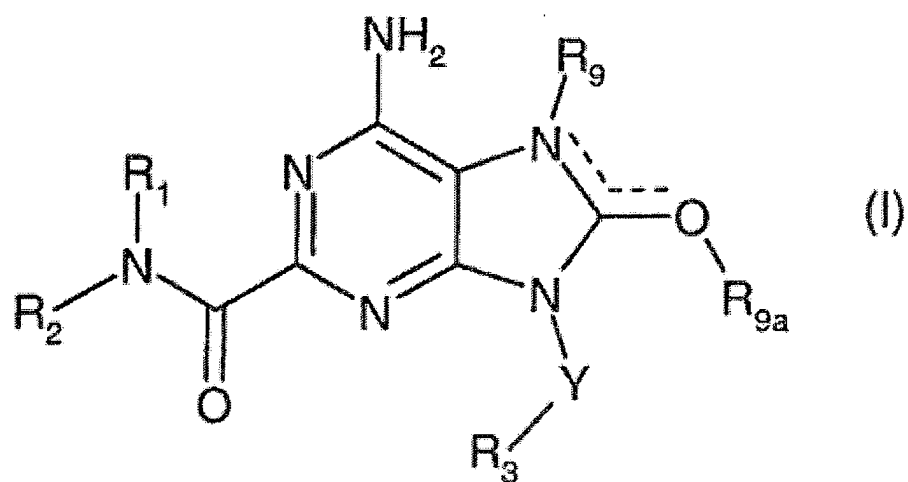


em que Y e R<sub>3</sub> são como definidos na reivindicação 1, com um amina da fórmula HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> na presença de um agente de ativação.

10 51. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta fórmulas (XXV), (XXVI), (XXVII) ou (XXVIII):



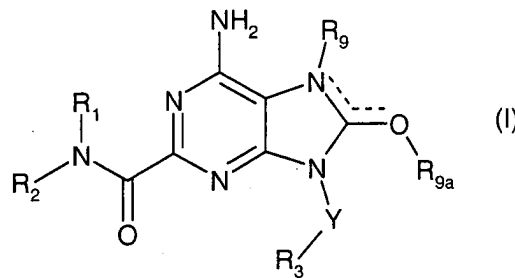
em que Y e R<sub>3</sub> são como definidos na reivindicação 1.



## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE 2-AMIDO-6-AMINO-8-OXOPURINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO E PROCESSO DE PREPARO DOS MESMOS".

- 5 A presente invenção refere-se aos derivados de purina, aos processos para sua preparação, às composições contendo-os e ao seu uso. A presente invenção fornece compostos da fórmula (I)



- em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>9a</sub> e Y são definidos na descrição. Mais particularmente, a presente invenção se refere ao uso de derivados de purina no tratamento de uma variedade de infecções virais e distúrbios inflamatórios ou imunes, incluindo aqueles em que a modulação, em particular, agonismo, de Receptores Toll-Like (TLRs) é implicada. Desta maneira, os compostos da invenção são úteis no tratamento de doença infecciosa tal como Hepatite (por exemplo HCV, HBV), geneticamente relacionada a infecções virais, doenças inflamatórias tais como asma e artrite, e câncer.
- 10
- 15