



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0714908-5 B1



(22) Data do Depósito: 07/08/2007

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INIBIDOR DE PI3K, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE PREVENTIVO OU AGENTE TERAPÊUTICO DE UMA DOENÇA PROLIFERATIVA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/5377; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2006 JP 2006-216108; 27/04/2007 JP 2007-118631.

(73) Titular(es): CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

(72) Inventor(es): NOBUO SHIMMA; JUN OHWADA; HIROSATO EBIKE; HATSUO KAWADA; KENJI MORIKAMI; MITSUAKI NAKAMURA; MIYUKI YOSHIDA; NOBUYA ISHII; MASAMI HASEGAWA; SHUN YAMAMOTO; KOHEI KOYAMA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2007065396 de 07/08/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/018426 de 14/02/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/02/2009

(57) Resumo: DERIVADO DE PIRIMIDINA COMO INIBIDOR DE PI3K E USO DO MESMO. É fornecido um fármaco que é útil como preventivo ou terapêutico para câncer tendo como resultado efeitos inibidores de PI3K superiores, bem como estabilidade superior no corpo e solubilidade em água. Um composto, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, representado pela fórmula (I): (I) [em que, X representa, por exemplo, uma ligação simples; Y representa, por exemplo, uma ligação simples (contanto que X e Y não sejam simultaneamente ligações simples); Z representa por exemplo, um átomo de hidrogênio etc.; m representa um número inteiro de 1 ou 2; e R1 representa um substituinte cíclico].

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INIBIDOR DE PI3K, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE PREVENTIVO OU AGENTE TERAPEÚTICO DE UMA DOENÇA PROLIFERATIVA QUE OS COMPREENDE"**.

Campo Técnico

[0001] A presente invenção refere-se a um novo derivado de pirimidina condensado e a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma composição farmacêutica contendo o mesmo, e intermediários sintéticos e os similares destes.

Técnica Antecedente

[0002] Fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) é conhecido como um tipo de fosforilase de fosfatidilinositol que fosforila a posição 3 de um anel de inositol, e é expresso em uma ampla faixa em todo o corpo. A PI3K é conhecida ser ativada por estimulação incluindo fatores de crescimento, hormônios e similares, ativa Akt e PDK1, e está envolvida em sinais de sobrevivência que inibem a morte celular, citoesqueleto, metabolismo de glicose, transporte vesicular e similares. Além disso, os fosfatidilinositóis fosforilados na posição 3 que são formados por PI3K funcionam como mensageiros destas na formação de sistemas de transferência (Phosphatidilinositol-3-kinases in tumor progression. Eur. J. Biochem. 268, 487-498 (2001); Phosphatidylinositol 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signaling. Biochem. J. 333, 471-490 (1998); Distinct roles of class I and class III phosphatidylinositol 3-kinase in phagosome formation and maturation. J. C. B., 155(1), 19-25 (2001) e similares).

[0003] A PI3K é categorizada nas três classes que consistem em Classe I, Classe II e Classe III de acordo com o tipo de fosfatidilinositóis que servem como um substrato.

[0004] Embora as enzimas de Classe 1 formem (3,4,5)-trifosfato

de fosfatidilinositol [PI(3,4,5)P₃] utilizando (4,5)-bisfosfato de fosfatidilinositol [PI(4,5)P₂] como um substrato *in vivo*, ele é capaz de utilizar o fosfatidilinositol (PI) e (4)-fosfato de fosfatidilinositol [PI(4)P] como um substrato *in vitro*. Além disso, as enzimas de Classe I são categorizadas na Classe Ia e Ib de acordo com o mecanismo de ativação. A Classe Ia inclui os subtipos p110 α , p110 β e p110 δ , e cada um forma um complexo de heterodímero com uma subunidade reguladora (p85) e é ativado por um receptor de tirosina cinase e similares. A Classe Ib inclui um subtipo p110 γ que é ativado pela subunidade $\beta\gamma$ (G $\beta\gamma$) de uma proteína G trímica, e forma um heterodímero com a subunidade reguladora (p101).

[0005] As enzimas de Classe II incluem os subtipos PI3KC2 α , C2 β e C2 γ , que utilizam PI e PI(4)P como substratos. Estas enzimas têm um domínio C2 no terminal C, e as subunidades reguladoras como observado para as enzimas de Classe I não foram ainda ser descobertas.

[0006] As enzimas de Classe III apenas utilizam PI como um substrato, e são reportadas estarem envolvidas em controle de transporte de membrana como um resultado da interação entre p150 e Vps34 humano, um homólogo humano de Vps34 isolado de levedura.

[0007] Como um resultado de análise utilizando estes camundongos *knockout* PI3K, p110 δ na Classe Ia foi reportado estar envolvido na diferenciação e função de células T e células B, enquanto que o p110 γ em Classe Ib foi reportado estar envolvido em anormalidades de migração de eosinófilos, mastócitos, plaquetas e células miocárdicas (Phosphoinositide 3-kinase signaling- which way to target? Trends in Pharmacological Science, 24(7), 366-376 (2003)).

[0008] Com base nestes resultados, o alvejamento de p110 δ e p110 γ de Classe I é esperado ser útil contra doenças autoimunes, inflamações, asma, doença cardíaca e similares.

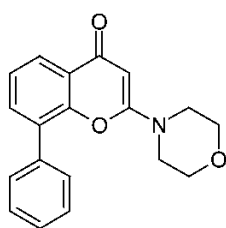
[0009] Recentemente, uma amplificação de gene de PIK3CA codi-

ficando p110 α , ativação constitutiva devido à mutação, e expressão elevada de p110 α no nível de proteína foram reportados em numerosos tipos de cânceres (e particularmente câncer ovariano, câncer de cólon e câncer de mama). Como um resultado, acredita-se que a inibição de apoptose por ativação constitutiva de sinais de sobrevivência é parcialmente responsável pelo mecanismo de tumorigênese (PIK3CA está implicado como um oncogene em câncer ovariano. *Nature Genet.* 21, 99-102, (1999); Frequência elevada de mutações do gene PIK3CA em cânceres humanos. *Science*, 304, 554, (2004); níveis aumentados de atividade de fosfoinositol 3-cinase em tumores colorretais. *Câncer*, 83, 41-47 (1998)).

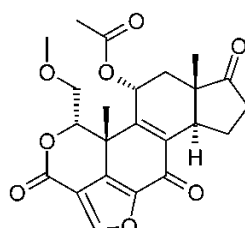
[00010] Além disso, a deleção ou mutação de PTEN, uma fosfolipídeo fosfatase que hidrolisa PI(3,4,5)P3 que é um dos produtos de PI3K, foi reportada em numerosos cânceres. Visto que PTEN funciona como um supressor de PI3K como um resultado da utilização de PI(3,4,5)P3 como um substrato, a deleção ou mutação de PTEN é suposta induzir à ativação de PI3K no sinal de PI3K.

[00011] Com base nestas razões, ação anticâncer útil é esperada ser obtida pela inibição da atividade de p110 α em particular em cânceres com atividade elevada de PI3K.

[00012] Desta maneira, Wortmannin (Documento de Não Patente 1) e LY294002 (Documento de Não Patente 2) são conhecidos serem inibidores específicos de PI3K, que são supostos serem úteis nos campos de doenças imunes, agentes anti-inflamatórios, agentes anticâncer e similares.



LY294002



Wortmannin

[00013] Embora numerosos compostos tendo ação inibidora de PI3K tenham sido recentemente reportados, nenhum foi ainda utilizado em estudos clínicos como produtos farmacêuticos na forma de agentes anticâncer, e têm sido limitados a estudos experimentais sobre a ação anticâncer com base na ação inibidora de PI3K destes, desse modo criando o desejo do pronto desenvolvimento de agentes anticâncer e similares tendo ação inibidora de PI3K que são capazes de ser utilizados clinicamente.

[00014] Por outro lado, compostos que possuem uma estrutura simples tendo um grupo de dimetilamino na posição 4 são conhecidos como pirimidinas bicíclicas multissubstituídas, e particularmente, derivados de 2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (veja o Documento de Não Patente 3). Embora estes derivados tenham sido sugeridos ter efeito sobre hipoxemia que acompanha doenças respiratórias, sua ação anticâncer ou ação inibidora de PI3K não foi ainda nem descrita nem sugerida.

[00015] Separado disto, derivados de 2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina, tendo um substituinte mediado por átomo de nitrogênio ou grupo de hidrocarboneto linear na posição 4 foram reportados serem eficazes contra hipoxemia que acompanha doenças respiratórias (veja o Documento de Patente 1). Entretanto, sua ação anticâncer ou ação inibidora de PI3K não foi nem descrita nem sugerida.

[00016] Ao contrário, um composto da presente invenção a ser descrito para seguir na forma de derivados de 2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina ou derivados de 2-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirrido[2,3-d]pirimidina tendo um grupo cíclico insaturado diretamente ligado a um átomo de carbono na posição 4, como na fórmula geral (I) não foi até agora conhecido, e a utilidade destes derivados como agentes anticâncer e similares tendo ação inibidora de PI3K não é também conhecida.

Documento de Patente 1: WO9105784

[00017] Documento de Não Patente 1: H. Yano e outros, J. Biol. Chem., 268, 25846, 1993.

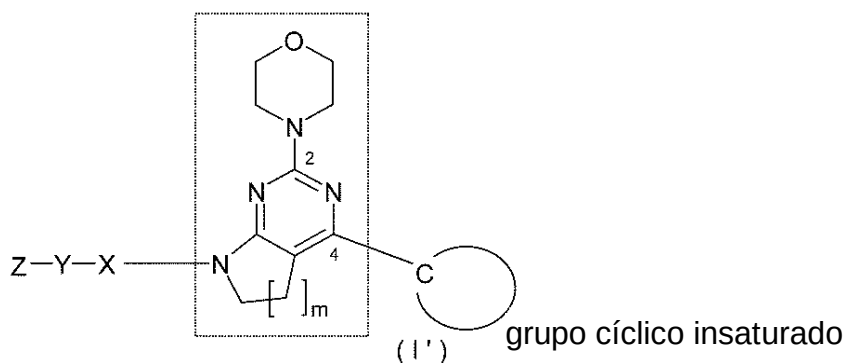
[00018] Documento de Não Patente 2: C.J. Vlahos e outros, J. Biol. Chem., 269, 5241, 1994

[00019] Documento de Não Patente 3: Tetrahedron Letter 46 (2005), 1177-1179

Descrição da Invenção

Problemas a serem solucionados pela invenção

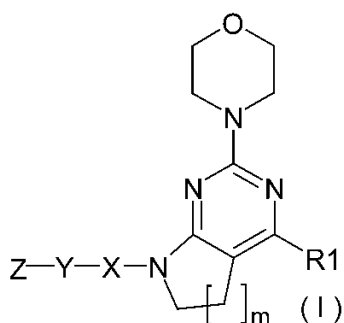
[00020] Como um resultado da condução de estudos extensivos para desenvolver um composto que seja útil como um agente anticâncer tendo atividade inibidora sobre PI3K e superior segurança, os inventores da presente invenção descobriram que um derivado de 2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina ou derivado de 2-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirrido[2,3-d]pirimidina, em que um grupo cíclico insaturado específico é ligado diretamente a um átomo de carbono do referido grupo cíclico na posição 4 utilizando a porção envolvida de fórmula geral (I') indicada abaixo como uma matriz, tem um efeito inibidor de PI3K superior, bem como superior estabilidade em um corpo e solubilidade em água, permitindo-o ser um fármaco útil para a prevenção ou tratamento de câncer, desse modo induzindo à conclusão da presente invenção. Além disso, os inventores também descobriram os compostos úteis como uma intermediário de síntese, induzindo à conclusão da presente invenção.



Meios para Solucionar os Problemas

[00021] A saber, a presente invenção fornece um composto indicado abaixo, uma composição farmacêutica compreendendo aquele composto, e intermediário de síntese deste.

[00022] A presente invenção refere-se a um composto, ou sal farmacêuticamente aceitável deste, representado pela fórmula (I):



[em que,

[00023] X representa uma ligação simples, ou um grupo de ligação selecionado de -CO-, -SO₂-, -CS- ou -CH₂-;

[00024] Y representa uma ligação simples ou um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, benzimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno e benzotiofeno (o referido grupo de ligação pode ser não-substituído ou substituído em 1 a 6 localizações por um átomo de halogênio, -C₁₋₆ alquila ou -OC₁₋₆ alquila);

[00025] X e Y não são simultaneamente ligações simples;

[00026] Z representa um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado do seguinte grupo A:

Grupo A:

-C₁₋₆alquila,

-etinila,

-halogenoC₁₋₆alquila,

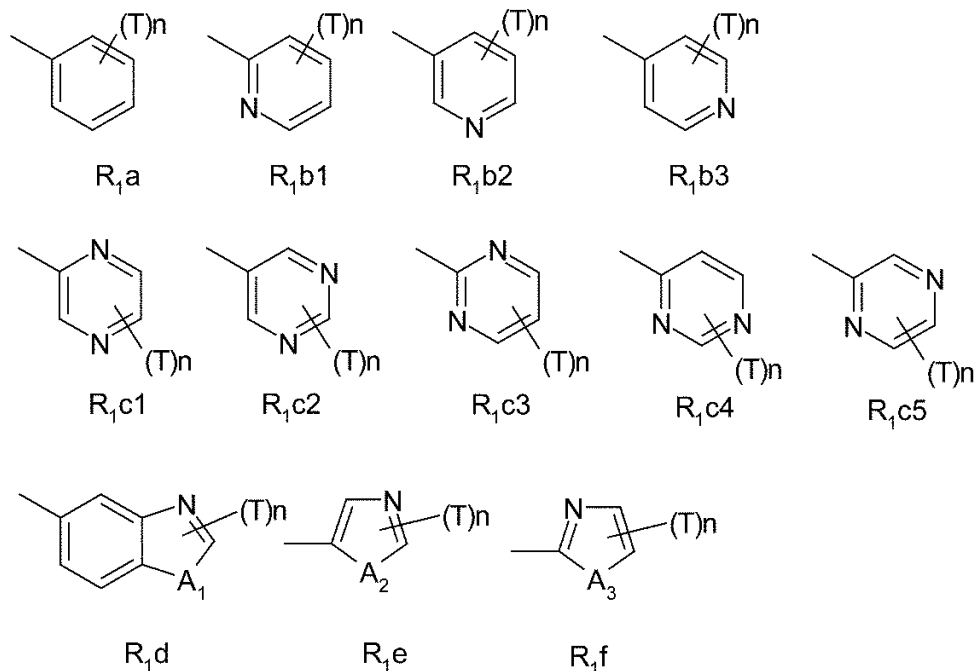
-Cyc,

- C₁₋₆alquilenos-OR,
- C₁₋₆alquilenos-COR,
- C₁₋₆alquilenos-COOR,
- C₁₋₆alquilenos-CONRR',
- C₁₋₆alquilenos-NRR',
- C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- C₁₋₆alquilenos-CO-Cyc,
- C₁₋₆alquilenos-O-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- C₁₋₆alquilenos-SO₂R,
- C₁₋₆alquilenos-SO₂-Cyc,
- halogênio,
- CN,
- SO₂R,
- SO₂-NRR',
- SO₂-NR-Cyc,
- SO₂-NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- SO₂-Cyc,
- COR,
- CO-Cyc,
- CO-Cyc-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- CO-Cyc-Cyc,
- COOR,
- CONRR',
- CONR-C₁₋₆alquilenos-OR',
- CONR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R",
- CONR-Cyc,
- CONR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- OR,
- O-alila,

-O-halogenoC₁₋₆alquila,
 -O-C₁₋₆alquilenos-NRR',
 -O-C₁₋₆alquilenos-CONRR',
 -O-C₁₋₆alquilenos-NRCOR',
 -NRR',
 -NH-NH₂,
 -NRCOR',
 -NRCO-Cyc,
 -NRCO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NRCO-C₁₋₆alquilenos-OR',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-COOR',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R",
 -NR-C₁₋₆alquilenos-NR'R",
 -NR-C₁₋₆alquilenos-NR'COR",
 -NR-C₁₋₆alquilenos-OR',
 -NR-Cyc,
 -NR-Cyc-Cyc,
 -NR-Cyc-CO-Cyc,
 -NR-Cyc-CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NR-Cyc-NR'-Cyc,
 -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc-CO-Cyc,
 -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc-NR'-Cyc,
 -NRSO₂R',
 -S-C₁₋₆alquilenos-CO-Cyc,
 -S-C₁₋₆alquilenos-COOR',
 -S-C₁₋₆alquilenos-NRCOR', e
 -S-C₁₋₆alquilenos-CONRR';

[00027] m representa um número inteiro de 1 ou 2;

[00028] R^1 representa um substituinte cíclico selecionado do seguinte grupo tendo n substituintes T;



[00029] A_1 , A_2 e A_3 são respectivamente e independentemente selecionados de NH, S ou O;

[00030] T representa um substituinte selecionado do seguinte grupo B:

Grupo B:

- Cyc,
- C₁₋₆alquila,
- C₁₋₆alquileno-OR,
- C₁₋₆alquileno-NRR',
- C₁₋₆alquileno-CONRR',
- C₁₋₆alquileno-NRCOR',
- C₁₋₆alquileno-Cyc,
- OR,
- O-halogenoC₁₋₆alquila,
- O-C₁₋₆alquileno-Cyc,
- O-COOR,

-O-COR,
 -O-CONRR',
 -NRR',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-NR'R'',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-OR',
 -halogênio,
 -CO-Cyc,
 -CO-CyC-Cyc,
 -CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -COOR,
 -COO-C₁₋₆alquilenos-OR,
 -COO-C₁₋₆alquilenos-NRR',
 -COO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -CONRR',
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-OR',
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-NR'R'',
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R'',
 -CONR-Cyc,
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -SO₂NRR',
 -NRSO₂R',
 -CN, and
 -NH-NH₂;

[00031] n representa um número inteiro de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 (T pode ser igual ou diferente quando n é 2 a 5);

[00032] no anteriormente mencionado grupo A e grupo B,

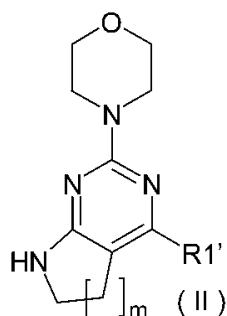
[00033] R, R' e R'' podem ser respectivamente e independentemente iguais ou diferentes e representam um átomo de hidrogênio ou uma -C₁₋₆ alquila (a referida -C₁₋₆ alquila pode ser substituída por um grupo selecionado de -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -COOH, -COO(C₁₋₆ alquila), -

CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -NHCO(C₁₋₆ alquila), -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila) e -N(C₁₋₆ alquila)₂;

[00034] Cyc representa um anel de hidrocarboneto ou anel heterocíclico contendo nitrogênio (um referido anel de hidrocarboneto e anel heterocíclico contendo nitrogênio pode ser substituído em 1 a 3 localizações por um grupo selecionado de -R (R não é um átomo de hidrogênio neste momento), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -halogeno C₁₋₆ alquila, átomo de halogênio, -OR, -O-halogeno C₁₋₆ alquila, -NRR' e -SO₂R);

[00035] um referido C₁₋₆ alquilenos nos grupos A e B pode ser substituído em 1 a 3 localizações por um grupo selecionado de -C₁₋₆ alquila, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila) e -N(C₁₋₆ alquila)₂; e R, R' e R" do referido -NRR', -NR'R" ou -CONRR' no grupo A, grupo B e Cyc podem formar um anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio de 3 a 7 membros juntamente com um N adjacente].

[00036] A presente invenção também se refere a um composto representado pela fórmula geral (II) que é útil como um intermediário de síntese do composto de fórmula (I):



[00037] [em que, m é igual ao definido na fórmula (I), e R^{1'} representa um grupo tendo o mesmo significado de R¹ de fórmula (I), ou R¹ protegido com um grupo de proteção].

[00038] A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo desta o composto acima de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável des-

te; um inibidor de PI3K compreendendo como um ingrediente ativo deste o composto acima de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e agente preventivo ou agente terapêutico de uma doença proliferativa compreendendo como um ingrediente ativo deste o composto acima de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Efeitos da invenção

[00039] Visto que o composto da presente invenção representado pela fórmula (I) tem efeitos inibidores de PI3K superiores, ação inibidora de proliferação celular superior e superior estabilidade em um corpo e solubilidade em água, ele pode ser utilizado como agente preventivo ou agente terapêutico para uma doença proliferativa tal como câncer. Além disso, alguns dos compostos entre os compostos representados pela fórmula (I) são também úteis como intermediário de sínteses de outros compostos. Além disso, o composto representado pela fórmula (II) é útil como um intermediário de síntese do composto da presente invenção representado pela fórmula (I).

Melhor Modo de Realizar a Invenção

[00040] O seguinte fornece uma explicação do composto da presente invenção, um processo de produção deste e um produto farmacêutico contendo aquele composto.

[00041] Os termos utilizados na presente especificação são definidos como descrito abaixo.

[00042] Em uma presente especificação, -C₁₋₆ alquila refere-se a um grupo de hidrocarboneto saturado monovalente, linear ou ramificado, tendo 1 a 6 átomos de carbono, e um exemplo preferível deste é um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono (-C₁₋₄ alquila). Exemplos específicos incluem -metila, -etila, -n-propila, -isopropila, -n-butila, -isobutila, -t-butila, -sec-butila, -n-pentila, -n-hexila, -1-metilpentila, -2-metilpentila, -3-metilpentila, -4-metilpentila, -1,1-dimetilbutila, -1,2-

dimetilbutila, -1,3-dimetilbutila, -2,2-dimetilbutila, -2,3-dimetilbutila, -3,3-dimetilbutila, -1-etilbutila, -2-etilbutila, -1,1,2-trimetilpropila e -1,2,2-trimetilpropila, enquanto que exemplos particularmente preferíveis incluem -metila, -etila, n-propila e isopropila.

[00043] Na presente especificação, $-C_{1-6}$ alquilenos refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado divalente, linear, tendo 1 a 6 átomos de carbono, e exemplos específicos de $-C_{1-6}$ alquilenos incluem metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno e hexileno, e preferivelmente metileno, etileno, propileno e butileno. Além disso, o $-C_{1-6}$ alquilenos pode ser substituído por um grupo selecionado de $-C_{1-6}$ alquila, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C_{1-6} alquila) e -N(C_{1-6} alquila)₂. O $-C_{1-6}$ alquilenos é preferivelmente substituído por um grupo selecionado de -OH, -metila ou -dimetilamino ou é não-substituído.

[00044] Na presente especificação, -alila refere-se a -2-propenila ($-CH_2-CH=CH_2$).

[00045] Na presente especificação, -halogênio refere-se a um grupo monovalente derivado de um átomo de halogênio (por exemplo, F, Cl, Br ou I). Exemplos incluem -F, -Cl, -Br e -I, e preferivelmente -F e -Cl.

[00046] Uma -halogeno- C_{1-6} alquila refere-se à $-C_{1-6}$ alquila substituída acima com um ou mais dos átomos de halogênio acima, e preferivelmente uma $-C_{1-4}$ alquila substituída com um ou mais -F ou -Cl e mais preferivelmente um ou mais átomos de flúor, exemplos dos quais incluem grupos -flúor C_{1-4} alquila tal como -trifluorometila, -difluorometila, -monofluorometila, -pentafluoroetila, -tetrafluoroetila, -trifluoroetila, -difluoroetila, -monofluoroetila, -heptafluoropropila, -hexafluoropropila, -pentafluoropropila, -tetrafluoropropila, -trifluoropropila, -difluoropropila, -monofluoropropila, -nanofluorobutila, -octafluorobutila, -heptafluorobutila, -hexafluorobutila, -pentafluorobutila, -tetrafluorobutila, trifluorobutila, -difluorobutila e -monofluorobutila, e -cloro C_{1-4} alquila tais como -triclorometila, -diclorometila, -

monoclorometila, -pentacloroetila, -tetracloroetila, -triclوروetila, -diclorوetila e -monoclorوetila. A -halogeno-C₁₋₆ alquila é mais preferivelmente -trifluorometila, -2-fluoroetila, -2,2,2-trifluoroetila, -3,3,3-trifluoropropila ou -4-fluorobutila.

[00047] Na presente especificação, a menos que especificamente indicado de outro modo, um anel de hidrocarboneto refere-se a um anel monocíclico ou bicíclico aromático ou não-aromático que pode estar presente na forma do grupo cíclico de hidrocarboneto monovalente ou divalente. O número de átomos que compõem o anel pode ser de 3 a 10, e ser preferivelmente de 6 a 10 quando na forma de um anel de hidrocarboneto insaturado, 3 a 6 quando na forma do anel de hidrocarboneto saturado, ou 6 a 10 quando na forma do anel de hidrocarboneto parcialmente insaturado. Exemplos específicos de anéis de hidrocarboneto incluem anéis aromáticos de hidrocarboneto tais como benzeno ou naftaleno; exemplos específicos de anéis não-aromáticos de hidrocarboneto incluem anéis saturados de hidrocarboneto tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, espiro[2.3]hexano ou espiro[3.3]heptano, e anéis parcialmente insaturados de hidrocarboneto tal como indano, tetraidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno ou cicloexeno. Um exemplo preferível de um anel de hidrocarboneto é benzeno.

[00048] Além disso, um anel heterocíclico contendo nitrogênio, a menos que especificamente indicado de outro modo, refere-se a um anel monocíclico ou bicíclico aromático ou não-aromático tendo 3 a 12 membros de anel, e preferivelmente 5 a 6 membros de anel, que, em adição aos membros de anel na forma de átomos de carbono, podem também conter pelo menos um átomo de nitrogênio, e podem adicionalmente conter 1 a 2 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e podem também estar presentes na forma do grupo heterocíclico contendo nitrogênio monovalente ou divalente. Embora o

anel possa ser monocíclico ou bicíclico, ele é preferivelmente monocíclico. Exemplos específicos de tais anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem anéis heterocíclicos aromáticos tal como pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina ou pteridina, e anéis heterocíclicos não-aromáticos tais como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina ou azepano. Exemplos preferíveis de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina e azepano, enquanto que exemplos particularmente preferíveis incluem azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina e azepano.

[00049] Na presente especificação, grupos tipicamente utilizados como grupos de proteção para -OH, grupos utilizados como grupos de proteção para amino primário e amino secundário, grupos utilizados como grupos de proteção para -COOH e grupos utilizados como grupos de proteção para -COH podem ser utilizados como "grupos de proteção" sem quaisquer limitações particulares sobre eles.

[00050] Exemplos de grupos de proteção para -OH incluem grupos de proteção C₁₋₆ alquila tal como um grupo metila, etila ou t-butila; grupos de proteção C₁₋₆ alquenila tal como um grupo alila ou vinila; grupos de proteção acetal tal como um grupo tetraidropiran-2-ila (THP), tetraidrotiopiran-2-ila, 1,4-dioxan-2-ila ou grupo tetraidrofuran-2-ila; grupos de proteção alquilsilila tal como um grupo trimetilsilila, trietilsilila, isopropildimetilsilila, t-butildimetilsilila, metildiisopropilsilila, metildi-t-butilsilila, triisopropilsilila, difenilmetilsilila, difenilbutilsilila, difenilisopropilsilila ou fenildiisopropilsilila; grupos de proteção C₁₋₆ alquilcarbonila

tal como um grupo acetila ou propionila; grupos fenilcarbonila; grupos de proteção C₁₋₆ alquiloxicarbonila tal como um grupo metoxicarbonila, etoxicarbonila ou t-butoxicarbonila; grupos de proteção C₁₋₆ alkoximetila tal como um grupo metoximetila ou etoximetila; grupos de proteção C₁₋₆ alcoxialcoximetila tal como um grupo 2-metoxietoximetila; grupos de proteção alcoxietila tal como um grupo 1-etoxietila; grupos benziloximetila; grupos de proteção benzila tal como um grupo benzila, 4-metilbenzila, 2-metoxibenzila, 4-metoxibenzila, 2,4-dimetoxibenzila ou o-nitrobenzila; e grupos formila. Entre estes, grupos de proteção C₁₋₆ alquila e acetal são preferíveis, enquanto que grupos t-butila e tetrahydropyran-2-yl (THP) são mais preferíveis.

[00051] Exemplos de grupos utilizados como grupos de proteção para amino primário e amino secundário incluem grupos de proteção C₁₋₆ alcoxicarbonila tal como um grupo metoxicarbonila; grupos de proteção C₁₋₆ alquiloxicarbonila substituído tal como um grupo ciclopropylmetoxicarbonila, 2,2,2-tricloroetoxicarbonila, 2-iodoetoxicarbonila, 2-trimethylsilyl etoxicarbonila, 2-methylthioetoxicarbonila, 2-methylsulfonyl etoxicarbonila, isobutyroxicarbonila ou t-butoxicarbonila (BOC); grupos protetores C₁₋₆ alqueniloxicarbonila tal como um grupo viniloxicarbonila ou aliloxicarbonila; grupos benziloxicarbonila (CBZ); grupos de proteção benziloxicarbonila tal como um grupo p-metoxibenziloxicarbonila, 2,4-dichlorobenziloxicarbonila ou p-cyanobenziloxicarbonila; grupos formila; grupos acetila; grupos de proteção C₁₋₆ alquilcarbonila substituída tal como um grupo dicloroacetila, trichloroacetila ou trifluoroacetila; grupos ftalimido (nome do grupo funcional após ser protegido); grupos benzila; e, grupos de proteção benzila tal como um grupo 2-metoxibenzila, 4-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila. Entre estes, grupos de proteção benzila, grupos de proteção C₁₋₆ alquiloxicarbonila substituída e grupos de proteção C₁₋₆ alquilcarbonila substituído são os preferíveis,

enquanto que grupos 4-metoxibenzila, 2,4-dimetoxibenzila, BOC e acetila são os mais preferíveis.

[00052] Exemplos de grupos utilizados como grupos de proteção para -COOH incluem grupos de proteção C₁₋₆ alquila tal como um grupo metila, etila, t-butila ou alila; grupos de proteção benzila tal como um grupo p-nitrobenzila, p-bromobenzila ou benzila; grupos fenila e grupos p-nitrofenila. Entre estes, grupos de proteção C₁₋₆ alquila são os preferíveis, enquanto que um grupo metila é mais preferível.

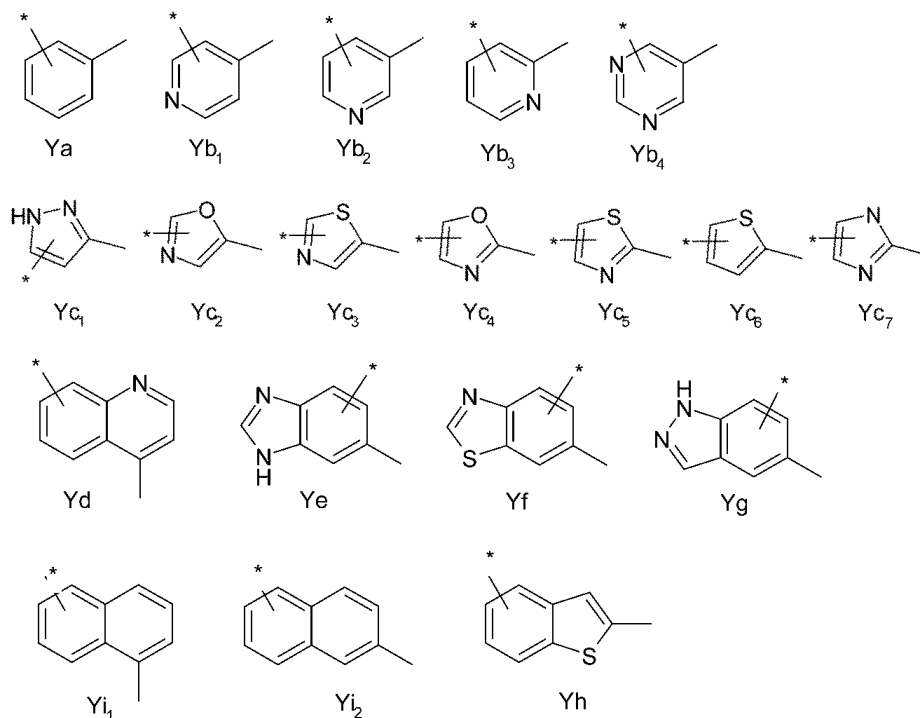
[00053] Exemplos preferíveis de grupos utilizados como grupos de proteção para -COH incluem grupos de proteção cicloacetal tal como um grupo dimetoximetila, dietoximetila, 1,3-dioxan-2-ila ou 1,3-dioxolan-2-ila, enquanto que um grupo 1,3-dioxan-2-ila ou 1,3-dioxolan-2-ila é mais preferível.

Composto de fórmula (I)

[00054] O composto de fórmula (I) da presente invenção é representado pela fórmula geral anteriormente mencionada. Na fórmula, X representa uma ligação simples, ou um grupo de ligação selecionado de -CO-, -SO₂-, -CS- ou -CH₂-, preferivelmente uma ligação simples, -CO-, -CS- ou -SO₂-, e mais preferivelmente uma ligação simples, -CO- ou -CS-.

[00055] Além disso, Y representa uma ligação simples ou um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, benzoimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno e benzotiofeno (Neste momento, os modos de substituição dos dois ligadores que ligam X e Z no referido grupo de ligação são arbitrários). Exemplos preferíveis de Y incluem uma ligação simples ou um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina, pirimidina, tiazol, tiofeno, imidazol, quinolina ou naftaleno, os exemplos mais preferíveis incluem uma ligação simples ou um grupo de ligação

divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina, pirimidina, tiazol ou imidazol, e mesmo os exemplos mais preferíveis incluem uma ligação simples ou um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina ou pirimidina. Além disso, exemplos de posições de substituição preferíveis no referido grupo de ligação incluem grupos de ligação divalente selecionados das fórmulas indicadas abaixo (Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₁, Yc₂, Yc₃, Yc₄, Yc₅, Yc₆, Yc₇, Yd, Ye, Yf, Yg, Yi₁, Yi₂ e Yh). Além disso, o referido grupo de ligação pode ser não-substituído ou substituído em 1 a 6 localizações arbitrárias por um átomo de halogênio, -C₁₋₆ alquila ou -OC₁₋₆ alquila, e preferivelmente por um átomo de cloro, átomo de flúor, -metila ou -metóxi. Além disso, o referido grupo de ligação é mais preferivelmente não-substituído ou substituído em 1 ou 2 localizações por -flúor, -metila ou -metóxi. Além disso, um asterisco (*) no seguinte grupo de grupos de ligação representa uma ligação com Z.



[00056] Exemplos mais preferíveis de Y incluem uma ligação simples, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₅, Yc₆, Yf, Yd, Yi₁, Yc₇, outros exemplos mais preferíveis incluem uma ligação simples, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄,

Yc₅ e Yc₇, e exemplos particularmente preferíveis incluem uma ligação simples, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ e Yb₄.

[00057] Além disso, exemplos mais preferíveis de Y incluem uma ligação simples ou grupos de ligação selecionados de Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ e Yb₄ opcionalmente substituídos em 1 ou 2 localizações por -flúor, -metila ou -metóxi.

[00058] Além disso, exemplos de outros modos de substituição de Y incluem as seguintes ligações preferíveis para ligação entre os dois ligadores para ligar X e Z no caso em que Y é um grupo de ligação.

Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ ou Yb₄ (meta- ou para-substituído); Yc₁ (3,5-substituído); Yc₂ (2,5-substituído); Yc₃ (2,5-substituído); Yc₄ (2,4- ou 2,5-substituído); Yc₅ (2,4- ou 2,5-substituído); Yc₆ (2,4- ou 2,5-substituído); Yc₇ (2,4- ou 2,5-substituído); Yd (4,6-, 4,7- ou 4,8-substituído); Ye (2,6- ou 4,6-substituído); Yf (2,6- ou 4,6-substituído); Yg (5,3- ou 5,7-substituído); Yi₁ (1,5-, 1,6- ou 1,7-substituído); Yi₂ (2,5-, 2,6-, 2,7- ou 2,8-substituído); e Yh (2,4-, 2,5-, 2,6- ou 2,7-substituído).

[00059] Entretanto, X e Y não são simultaneamente ligações simples.

[00060] Z é um átomo de hidrogênio ou substituinte selecionado do seguinte grupo A:

[00061] Grupo A: -C₁₋₆alquila, -etinila, -halogenoC₁₋₆alquila, -Cyc, -C₁₋₆alquilenos-OR, -C₁₋₆alquilenos-COR, -C₁₋₆alquilenos-COOR, -C₁₋₆alquilenos-CONRR', -C₁₋₆alquilenos-NRR', -C₁₋₆alquilenos-Cyc, -C₁₋₆alquilenos-CO-Cyc, -C₁₋₆alquilenos-O-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -C₁₋₆alquilenos-SO₂R, -C₁₋₆alquilenos-SO₂-Cyc, -halogênio, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -SO₂-NR-Cyc, -SO₂-NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -SO₂-Cyc, -COR, -CO-Cyc, -CO-Cyc-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -COOR, -CONRR', -CONR-C₁₋₆alquilenos-OR', -CONR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R'', -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -OR, -O-alila, -O-halogenoC₁₋₆alquila, -O-C₁₋₆alquilenos-NRR', -O-C₁₋₆alquilenos-CONRR',

-O-C₁₋₆alquilenos-NRCOR', -NRR', -NH-NH₂, -NRCOR', -NRCO-Cyc, -NRCO-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -NRCO-C₁₋₆alquilenos-OR', -NR-C₁₋₆alquilenos-COOR', -NR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R'', -NR-C₁₋₆alquilenos-NR'R'', -NR-C₁₋₆alquilenos-NR'COR'', -NR-C₁₋₆alquilenos-OR', -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc, -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc-CO-Cyc, -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc-NR'-Cyc, -NRSO₂R', -S-C₁₋₆alquilenos-CO-Cyc, -S-C₁₋₆alquilenos-COOR', -S-C₁₋₆alquilenos-NRCOR', e -S-C₁₋₆alquilenos-CONRR'.

[00062] Exemplos preferíveis de Z incluem um átomo de hidrogênio ou qualquer dos seguintes substituintes: C₁₋₆ alquila, -halogeno C₁₋₆ alquila, -Cyc, -C₁₋₆ alquilenos-COOR, -C₁₋₆ alquilenos-CONRR', -C₁₋₆ alquilenos-NRR', -C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -halogênio, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -CO-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -COOR, -CONRR', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -OR, -O-halogeno C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquilenos-NRR', -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilenos-NR'R'', -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -NR-C₁₋₆ alquilenos-OR', NHSO₂R', -S-C₁₋₆ alquilenos-NRCOR' e -S-C₁₋₆ alquilenos-CONRR'. Exemplos mais preferíveis de Z incluem um átomo de hidrogênio ou substituintes selecionados do seguinte grupo A': -C₁₋₆ alquila, -piperazinila, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinila, -diidropirrolila, -C₁₋₆ alquilenos-OH, -C₁₋₆ alquilenos-COOH, -C₁₋₆ alquilenos-COOCH₃, -C₁₋₆ alquilenos-CONH₂, -C₁₋₆ alquilenos-N(CH₃)₂, -C₁₋₆ alquilenos-(fenila), -C₁₋₆ alquilenos-(naftila), -C₁₋₆ alquilenos-(piperazinila), -átomo de flúor, -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-(piperazinila), -CO-(morfolila), -CO-((piridila)piperazinila), -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆ alquilenos-(piridila), -OH, -trifluorometóxi, -O-C₁₋₆ alquilenos-N(CH₃)₂, -N(C₁₋₆ alquila)₂, -NR-C₁₋₆ alquilenos-N(CH₃)₂, -NR-C₁₋₆ alquilenos-(morfolino), -NR-C₁₋₆ alquilenos-(ciclopropila), -NR-C₁₋₆ alquilenos-(fenila), -NR-((piperazil)fenila), -NR-(fenil)-CO-(piperazinila), -NR-C₁₋₆ alquilenos-OH, -NR-C₁₋₆ alquilenos-

OCH₃, -NHSO₂(C₁₋₆ alquila), -S-C₁₋₆ alquilen-NR₂COCH₃ e -S-C₁₋₆ alquilen-CONH₂.

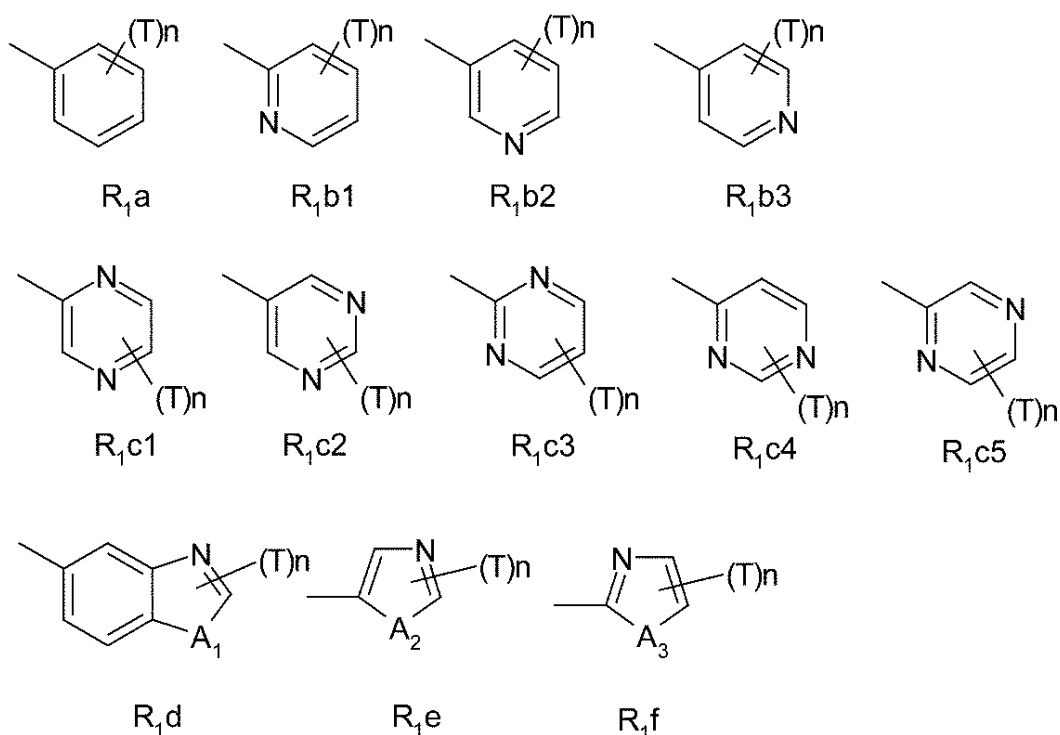
[00063] Os acima mencionados -piperazinila, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinila, -diidropirrolila, -fenila e -naftila podem ser respectivamente também substituídos por -OH, -metila, -etila, -n-propila, -isopropila, -trifluorometila, -2-fluoroetila, -2,2,2-trifluoroetila, -3,3,3-trifluoropropila, -4-fluorobutila, -dimetilamino, -hidroximetila, -acetila ou -fenila.

[00064] Exemplos ainda mais preferíveis de Z incluem -átomo de hidrogênio, -átomo de cloro, -átomo de flúor, -hidróxi, -CN, -trifluorometóxi, -metóxi, -2-(N,N-dimetilamino)-etóxi, -metila, -etila, -1-metil-etila, -n-butila, -t-butila, -2,2-dimetil-propila, -n-hexila, -2-hidroxietila, -2-hidróxi-propila, -2-hidróxi-1-metil-etila, -fenil-etila, -4-flúor-fenil-metila, -trifluorometila, -naftilmetila, -piperazin-1-ilmetila, -4-metilpiperazin-1-ilmetila, -4-n-propil-piperazin-1-ilmetila, -4-i-propil-piperazin-1-ilmetila, -4-(2'-fluoroetil)-piperazin-1-ilmetila, -4-(2',2',2'-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetila, -4-(3',3',3'-trifluoropropila)-piperazin-1-ilmetila, -4-(4'-fluorobutil)-piperazin-1-ilmetila, -3-metoxycarbonil-n-propila, -3-carboxil-n-propila, -3-carbamoyl-n-propila, -2-metoxycarbonil-etila, -morfolin-4-ilcarbonila, -4-piridin-3-il-piperazin-1-ilcarbonila, -carboxil, -metoxycarbonila, -etoxycarbonila, -carbamoíla, -N-piridin-3-ilmetil-carbamoíla, -2-carbamoyl-etiltio, -2-acetilamino-etiltio, -metilamino, -dimetilamino, -etilamino, -n-butilamino, -3-hidróxi-n-propilamino, -fenilamino, -i-propilamino, -2-fenil-etilamino, -2,4-difluorofenilamino, -3,3-dimetil-butilamino, -metil(3-metilbutil)amino, -3-(N,N-dimetilamino)-n-propilamino, -metil(3-(N,N-dimetilamino)-n-butil)amino, -metil(2-(N,N-dimetilamino)-n-propil)amino, -metil(3-(N,N-dimetilamino)-n-propil)amino, -metil(2-(N,N-dimetilamino)-etil)amino, -metil(2-metilpropil)amino, -2-hidroxietilamino, -2-hidróxi-1-metil-etilamino, -N,N-(2-hidróxi)-n-propilamino, -N,N-(2-hidroxietil)-metilamino, -N,N-(2-metoxietil)metilamino, -N,N-etil(2-dimetilamino-etil)amino, -

cicloexilmetilamino, -4-(4-metilpiperazin-1-il)-2,6-difluorofenilamino, -4-(4-etilpiperazin-1-il)-2,6-difluorofenilamino, -4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)-2,6-difluorofenilamino, -5-(4-etilpiperazina-1-carbonil)-2-metilfenilamino, -3-morfolinil-n-propilamino, -4-metil-piperazinila, -4-etil-piperazinila, -4-acetil-piperazinila, -4-fenil-piperazinila, -4-dimetilamino-piperidino, -N-etil-piperidino, -3-hidróxi-piperidino, -4-hidróxi-piperidino, -N-morfolino, -2-hidroximetil-pirrolidinila, -3-hidróxi-N-pirrolidinila, -metilsulfonilamino, -metilsulfonila, -aminosulfonila, -ciclopropilmetil(n-propil)amino, -3,5-dimetil-morfolino, -3-morfolino-n-propilamino, -2-benzociclopentilamino, -N-diidropirrolil-diidropirrolila, e -cicloexilamino.

[00065] Além disso, m representa um número inteiro de 1 ou 2, e é preferivelmente 1.

[00066] Além disso, R^1 é um substituinte cíclico selecionado do seguinte grupo tendo n substituintes T.

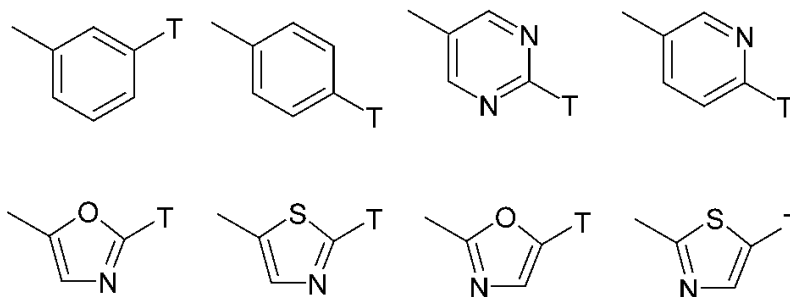


[00067] Aqui, A_1 , A_2 e A_3 são respectivamente e independentemente selecionados de NH, S ou O. Exemplos preferíveis de A_1 incluem S e NH. Exemplos preferíveis de A_2 incluem S e O. Além disso, exemplos

preferíveis de A₃ incluem S e O.

[00068] Exemplos preferíveis de R¹ incluem R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}, R_{1d}, R_{1e} e R_{1f}, os exemplos mais preferíveis incluem R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4} e R_{1c5}, mesmo os exemplos mais preferíveis incluem R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4} e R_{1c5}, e um exemplo particularmente preferível é R_{1c2}. Neste momento, n é preferivelmente 0 ou 1.

[00069] Além disso, exemplos preferíveis do modo de referir-se à posição de substituição de -(T)_n em R¹ incluem a posição meta (posição 3 ou posição 5) e a posição *para* (posição 4) com respeito à posição de substituição de 2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina ou 2-morfolin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-5H-pirrólo[2,3-d] pirimidina de R₁ no caso em que R₁ é R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2} ou R_{1c3}, e preferivelmente posição 3 ou posição 4 no caso em que R₁ é R_{1e} ou R_{1f}. Os seguintes indicam exemplos da posição de substituição de T em R₁.



[00070] No caso em que R₁ é um grupo derivado de piridina, pirimidina ou tiazol em particular em R₁, estes grupos são preferivelmente ligados à matriz como -piridin-3-ila, -pirimidin-5-ila ou -tiazol-2-ila, respectivamente.

[00071] Além disso, T representa um substituinte selecionado do seguinte grupo B.

[00072] Grupo B: -Cyc, -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquilen-OR, -C₁₋₆ alquilen-NRR', -C₁₋₆ alquilen-CONRR', -C₁₋₆ alquilen-NRCOR', -C₁₋₆ alquilen-Cyc, -OR, -O-halogeno-C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquilen-Cyc, -O-

COOR, -O-COR, -O-CONRR', -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilenos-NR'R'', -NR-C₁₋₆ alquilenos-OR', -halogênio, -CO-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -CO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -COOR, -COO-C₁₋₆ alquilenos-OR, -COO-C₁₋₆ alquilenos-NRR', -COO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -CONRR', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OR', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-NR'R'', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-CONR'R'', -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -SO₂NRR', -NRSO₂R', -CN e -NH-NH₂.

[00073] T é preferivelmente -Cyc, -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquilenos-(anel heterocíclico contendo nitrogênio), -C₁₋₆ alquilenos-OH, -C₁₋₆ alquilenos-CONH(C₁₋₆ alquila), -C₁₋₆ alquilenos-NH₂, -C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -O-trifluorometila, -O-C₁₋₆ alquilenos-(piridila), -O-C₁₋₆ alquilenos-(fenila), -O-COOR, -O-COCH₃, -O-CONH(C₁₋₆ alquila), -NH₂, -NR-C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -NR-C₁₋₆ alquilenos-OH, -NR-C₁₋₆ alquilenos-O(C₁₋₆ alquila), -átomo de flúor, -CO-Cyc, -CO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -COO(C₁₋₆ alquila), -COO-C₁₋₆ alquilenos-OH, -COO-C₁₋₆ alquilenos-OCH₃, -COO-C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -COO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -CON(C₁₋₆ alquil)(fenila), -CON(C₁₋₆ alquil)(C₃₋₆ cicloalquila), -CON(C₁₋₆ alquila)(ciclopropilmetila), -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OH, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OCH₃, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, -CN ou -NH-NH₂, e o anteriormente mencionado Cyc pode ser também respectivamente substituído por -OH, -metila, -etila, -dimetilamino, -hidroximetila, -acetila, -fenila ou -pirrolidinila.

[00074] Exemplos mais preferíveis de T incluem um grupo selecionado do seguinte grupo B': -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquilenos-OH, -C₁₋₆ alquilenos-NH₂, -C₁₋₆ alquilenos-CONH(C₁₋₆ alquila), -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquilenos-(anel heterocíclico contendo nitrogênio), -O-C₁₋₆ alquilenos-(fenila), -O-COCH₃, -O-CONH(C₁₋₆ alquila), -NH₂, -átomo de flúor, -COO(C₁₋₆ alquila), -COO-C₁₋₆ alquilenos-OH, -COO-C₁₋₆ alquilenos-

OCH₃, -COO-C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -CON(C₁₋₆ alquil)(fenila), -CON(C₁₋₆ alquil)(C₃₋₆ cicloalquila), -CON(C₁₋₆ alquil)(ciclopropilmetila), -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OH, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OCH₃, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-(anel heterocíclico contendo nitrogênio), -CN, -NH-NH₂ e -NHSO₂CH₃.

[00075] Aqui, o anel heterocíclico contendo nitrogênio no T acima indica um anel heterocíclico monocíclico aromático saturado, parcialmente insaturado contendo pelo menos um átomo de nitrogênio que, em adição ao(s) átomo(s) de nitrogênio, podem também conter 1 a 2 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio ou átomo de enxofre. Exemplos de tais anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem anéis heterocíclicos aromáticos tal como pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina ou triazina, e anéis heterocíclicos não-aromáticos tais como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina ou azepano. Exemplos preferíveis de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina e azepano, enquanto que exemplos particularmente preferíveis incluem azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina e azepano. Um referido anel heterocíclico contendo nitrogênio pode ser também respectivamente substituído por -OH, -metila, -etila, -dimetilamino, -hidroximetila ou -acetila.

[00076] Além disso exemplos preferíveis de T incluem -hidróxi, -metóxi, -t-butóxi, -etilaminocarbonilóxi, -metilcarbonilóxi, -2-(2-piridila)etóxi, -2-(3-piridila)etóxi, -3-(3-piridila)-n-propóxi, -4-piridilmetóxi, -benzilóxi, -átomo de flúor, -amino, -hidrazino, -metila, -

hidroximetila, -aminometila, -dietilamino-metila, -carboxil, -metoxicarbonila, -2-(N,N-dimetilamino)-etóxi-carbonila, -carbamoíla, -metilcarbamoíla, -fenilcarbamoíla, -dimetilcarbamoíla, -dietilcarbamoíla, -n-propilaminocarbonila, -isobutilaminocarbonila, -1-metil-n-butilaminocarbonila, -3,3-dimetil-n-butilaminocarbonila, -N-isopropil-N-metilaminocarbonila, -N-isobutil-N-metilaminocarbonila, -N-(3-metil-n-butyl)-N-metilaminocarbonila, -ciclopentilaminocarbonila, -cicloexilaminocarbonila, -N-ciclopropilmetil-N-n-propilaminocarbonila, -2-benzociclopentilaminocarbo-
nila, -3-hidróxi-n-propilamino, -2-hidróxi-1-fenil-aminocarbonila, -N-etil-N-(2-hidroxietil)aminocarbonila, -N-metil-N-(2-metóxi-etil)aminocarbonila, -2-metóxi-etilaminocarbonila, -2-(N,N-dimetilamino)-etilamino-carbonila, -2-(N,N-dimetilamino)-metilamino-carbonila, -2-(N,N-dietilamino)-etilamino-carbonila, -2-(N,N-dimetilamino)-n-propilamino-carbonila, -2-N-morfoliniletilaminocarbonila, -3-N-morfolinilpropilaminocarbonila, -N-(3,5-dimetilmorfo-
linil)aminocarbonila, -(2-piridil)metilamino-carbonila, -2-(2-piridil)etilamino-carbonila, -4-piridil-metilamino-carbonila, -2-(4-piridil)etilamino-carbonila, -2-carbamoil-metilamino-carbonila, -2-carbamoil-etilamino-carbonila, -benzilaminocarbonila, -2-fenil-etilamino-carbonila, -N-metil-piperazil-carbonila, -N-etil-piperazino-carbonila, -4-fenil-piperazinocarbonila, -4-hidroxipiperidino-carbonila, -3-hidróxi-pirrolidinil-carbonila, -2-(N-pirrolidinil) etil-carbonila, -2-hidroximetil-pirrolidinil-carbonila, -4-(N-pirrolidinil)-piperidino-carbonila, -N-(2,5-diidro-1H-pirrolil-carbonila, -N-azetidino-carbonila, -4,5-dimetiltiazolilcarbonila, -CN, -cicloexilmetilaminocarbonila e -metilsulfonilamino, enquanto que exemplos particularmente preferíveis incluem -hidróxi, -metóxi, -t-butóxi ou -amino.

[00077] n representa um número inteiro de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, e no

caso em que n é 2 a 5, grupos T podem ser iguais ou diferentes. n é preferivelmente 0, 1 ou 2, mais preferivelmente 0 ou 1, e ainda mais preferivelmente 1.

[00078] Um modo preferível de R¹ é um grupo selecionado de -3-metóxi-fenila, -3-hidróxi-fenila, -4-flúor-3-hidróxi-fenila, -2-flúor-3-hidróxi-fenila, -3-hidroximetil-fenila, -3-benzilóxi-2,6-difluoro-fenila, -4-aminometil-fenila, -4-flúor-3-hidroximetil-fenila, -N-(2-dimetilamino-etil)-3-carbamoil-fenila, -N-(2-dimetilamino-etil)-4-carbamoil-fenila, -N-(2-piridin-3-il-etil)-3-carbamoil-fenila, N-metil-3-carbamoilfenila, -3-(2-dimetilamino-etoxycarbonil)-fenila, -N-(1-metil-butil)-3-carbamoil-fenila, -3-(4-hidróxi-piperidin-1-il)carbonil-fenila, -N-(2-dietilamino-etil)-4-carbamoil-fenila, -3-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil-fenila, -N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-3-carbamoil-fenila, -piridin-3-ila, -piridin-4-ila, -2-amino-piridin-5-ila, -5-amino-piridin-2-ila, -2-amino-piperidin-5-ila, -2-amino-3-metóxi-piperidin-5-ila, -2-metóxi-piperidin-5-ila, -2,4-dimetóxi-piperidin-5-ila ou -1H-benzoimidazol-5-ila, mais preferivelmente um grupo selecionado de -3-hidróxi-fenila, -4-aminometil-fenila, -2-amino-piperidin-5-ila, -4-flúor-3-hidróxi-fenila, -4-flúor-3-hidroximetil-fenila, -2-amino-piridin-5-ila, -5-amino-piridin-2-ila, -2,4-dimetóxi-piperidin-5-ila, -1H-benzoimidazol-5-ila, -3-(2-dimetilamino-etoxycarbonil)-fenila ou -N-(2-dimetilamino-etil)-3-carbamoil-fenila, ainda mais preferivelmente um grupo selecionado de -3-hidróxi-fenila ou -2-amino-pirimidin-5-ila, e particularmente preferível -2-amino-pirimidin-5-ila.

[00079] Além disso, R, R' e R'' nos grupos anteriormente mencionados A e B podem ser iguais ou diferentes e representam um átomo de hidrogênio ou -C₁₋₆ alquila, e a referida -C₁₋₆ alquila pode ser substituída por um grupo selecionado de -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -COOH, -COO(C₁₋₆ alquila), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -NHCO(C₁₋₆ alquila), -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila) ou -N(C₁₋₆ alquila)₂. Além disso, R, R' e R'' no grupo B pode ser igual ou diferente e preferivel-

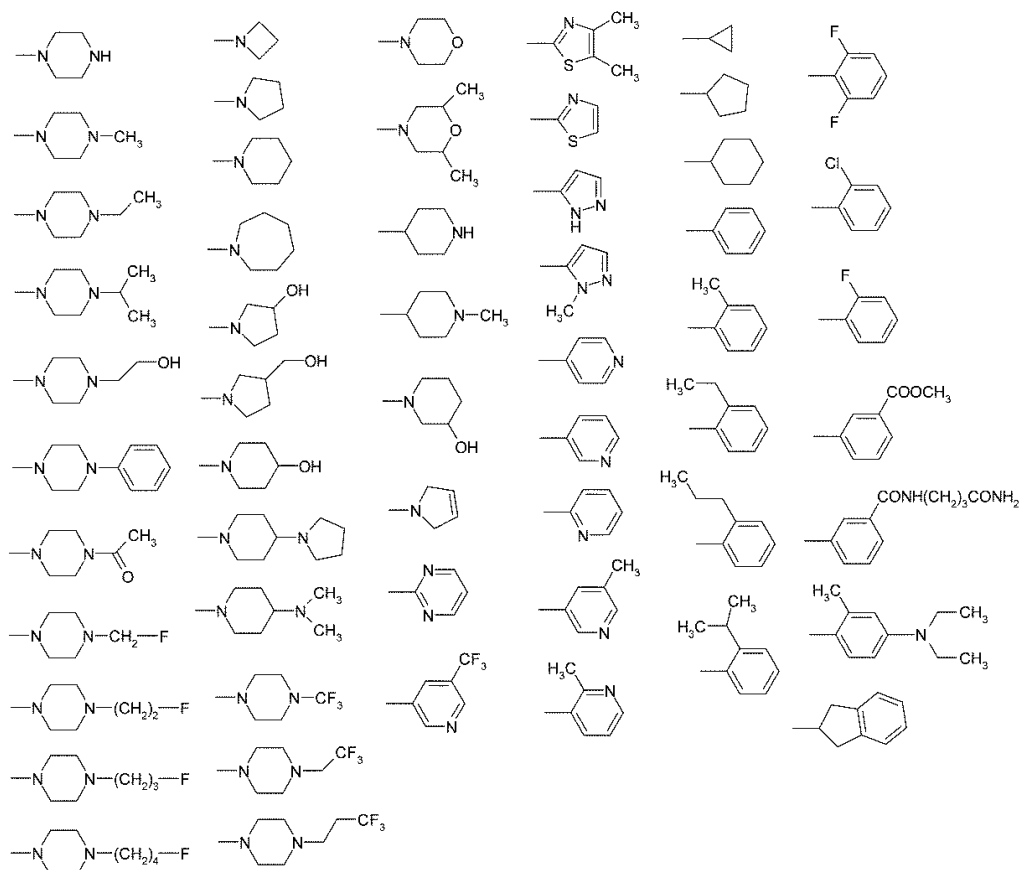
mente representam um átomo de hidrogênio ou -C₁₋₆ alquila não substituída.

[00080] Nos grupos anteriormente mencionados A e B, Cyc representa o anteriormente mencionado anel de hidrocarboneto ou o anteriormente mencionado anel heterocíclico contendo nitrogênio, -Cyc é um grupo monovalente derivado do anel de hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico, aromático ou não-aromático ou anel heterocíclico contendo nitrogênio, e -Cyc- é um grupo divalente derivado do anel de hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico, aromático ou não-aromático ou anel heterocíclico contendo nitrogênio. Um referido anel de hidrocarboneto e um referido anel heterocíclico contendo nitrogênio pode ser substituído em 1 a 3 localizações por um grupo selecionado de -R (R não é um átomo de hidrogênio neste momento), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -halogeno C₁₋₆ alquila, átomo de halogênio, -OR, -O-halogeno C₁₋₆ alquila, -NRR' ou -SO₂R. Além disso, o R, R' e R" do referido -NRR', -NR'R" ou -CONRR' no anteriormente mencionado grupo A, grupo B e Cyc pode também formar um anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio de 3 a 7 membros juntamente com um N adjacente. Exemplos deste anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio, de 3 a 7 membros incluem aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina e azepano. Além disso, este anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio, de 3 a 7 membros podem também conter 1 a 3 outros heteroátomos tal como um átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre, e este anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio, de 3 a 7 membros é preferivelmente um anel de 5 a 6 membros, exemplos dos quais incluem imidazolidina, oxazolidina, piperazina e morfolina.

[00081] Cyc é preferivelmente não-substituído, ou pode também ser substituído em 1 a 3 localizações por -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -O-C₁₋₆ alquilen-OH, -O(trifluorometila), -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquilen-

OH, -trifluorometila, $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})\text{CO}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, átomo de halogênio, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$ ou $-\text{CO}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})$, e mais preferivelmente não-substituído ou substituído em 1 a 3 localizações com um grupo selecionado do grupo consistindo em -metila, -etila, -OH, -F, -Cl, -trifluorometila, -dimetilamino, -hidroximetila, -metóxi, -acetila e -metoxicarbonila.

[00082] Exemplos preferíveis de -Cyc incluem os grupos indicados abaixo.



[00083] Além disso, modos preferíveis de Cyc no grupo A como uma porção de -Z na fórmula geral (I) incluem anéis de hidrocarboneto, exemplos específicos dos quais incluem anéis aromáticos de hidrocarboneto tal como benzeno ou naftaleno; e anéis não-aromáticos de hidrocarboneto incluindo anéis saturados de hidrocarboneto tal como

ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, espiro[2.3]hexano ou espiro[3.3]heptano, e anéis parcialmente insaturados de hidrocarboneto tal como indano, tetraidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno ou cicloexeno. Exemplos preferíveis de anéis de hidrocarboneto incluem benzeno, naftaleno e ciclopropano, e mais preferivelmente benzeno. Além disso, exemplos específicos de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem anéis heterocíclicos aromáticos tal como pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina ou pteridina, e anéis heterocíclicos não-aromáticos tais como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina ou azepano. Exemplos preferíveis de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina e azepano, enquanto que exemplos particularmente preferíveis incluem anéis heterocíclicos contendo nitrogênio tal como pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina e azepano. Os modos mais preferíveis do anel de hidrocarboneto e anel heterocíclico contendo nitrogênio em Cyc incluem grupos monovalentes ou divalentes derivados de benzeno, naftaleno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, indano, azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, pirrol, diidropirrol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina ou azepano, e os modos ainda mais preferíveis incluem grupos monovalentes ou divalentes derivados de benzeno, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina ou azepano.

[00084] Além disso, exemplos específicos de modos preferíveis de Cyc no grupo B como uma porção de -T na fórmula geral (I) incluem anéis de hidrocarboneto incluindo anéis aromáticos de hidrocarboneto

tal como benzeno ou naftaleno; e anéis não-aromáticos de hidrocarboneto incluindo anéis saturados de hidrocarboneto tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, espiro[2.3]hexano ou espiro[3.3]heptano, e anéis parcialmente insaturados de hidrocarboneto tal como indano, tetraidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno ou cicloexeno. Exemplos preferíveis de anéis de hidrocarboneto incluem ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, benzeno, naftaleno e indano, e mais preferivelmente benzeno. Além disso, exemplos específicos de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem anéis heterocíclicos aromáticos tal como pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina ou pteridina, e anéis heterocíclicos não-aromáticos tais como azirizina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, 2,5-diidropirrol, piperidina, piperazina, morfolina ou azepano. Exemplos preferíveis de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem monocíclico anel heterocíclico contendo nitrogênios, e os referidos anéis heterocíclicos monocíclicos contendo nitrogênio são como previamente definidos. Exemplos preferíveis de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio incluem azirizina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, pirrol, diidropirróis tal como 2,5-diidropirrol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina, piperidina e azepano, e grupos heterocíclicos contendo nitrogênio derivados deles são preferíveis. Os modos mais preferíveis destes Cyc incluem grupos monovalentes ou divalentes derivados de benzeno, aziridina, azetidina, pirrolidina, pirazol, tiazol, piridina, pirimidina, morfolina, piperazina ou piperidina.

[00085] Exemplos preferíveis de Cyc no anteriormente mencionado grupo A são ou não-substituídos ou podem ser também respectivamente substituídos em 1 a 3 localizações por -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -O-

C₁₋₆ alquilenos-OH, -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquilenos-OH, -flúor C₁₋₆ alquila, -COO(C₁₋₆ alquila), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquila)₂, -SO₂(C₁₋₆ alquila) ou -CO(C₁₋₆ alquila).

[00086] Exemplos preferíveis de Cyc no anteriormente mencionado grupo B são ou não-substituídos ou podem ser também respectivamente substituídos em 1 a 3 localizações por -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -C₁₋₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquila)₂ ou -CO(C₁₋₆ alquila), enquanto que os exemplos mais preferíveis são ou não-substituídos ou ainda substituído em 1 a 3 localizações por -OH, -metila, -etila, -dimetilamino, -hidroximetila ou -acetila.

[00087] Além disso, nos grupos anteriormente mencionados A e B, -C₁₋₆ alquilenos pode ser substituído em 1 a 3 localizações por um grupo selecionado de -C₁₋₆ alquila, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila) ou -N(C₁₋₆ alquila)₂.

[00088] Entre os compostos representados pela fórmula geral (I) da presente invenção, exemplos preferíveis de um aspecto dos compostos incluem compostos tendo as seguintes combinações de substituintes:

[00089] X é uma ligação simples, -CO- ou -CS-;

[00090] Y é uma ligação simples ou um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina, pirimidina, tiazol ou imidazol;

[00091] Z é um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado do seguinte grupo A':

[00092] Grupo A': -C₁₋₆ alquila, -piperazinila, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinila, -diidropirrolila, -C₁₋₆ alquilenos-OH, -C₁₋₆ alquilenos-COOH, -C₁₋₆ alquilenos-COOCH₃, -C₁₋₆ alquilenos-CONH₂, -C₁₋₆ alquilenos-N(CH₃)₂, -C₁₋₆ alquilenos-(fenila), -C₁₋₆ alquilenos-(naftila), -átomo de flúor, -C₁₋₆ alquilenos-(piperazinila), -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-

(piperazinila), -CO-(morfolila), -CO-((piridil)piperazinila), -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆ alquilenos-(piridil), -OH, -trifluorometóxi, -O-C₁₋₆ alquilenos-N(CH₃)₂, -N(C₁₋₆ alquila)₂, -NR-C₁₋₆ alquilenos-N(CH₃)₂, -NR-C₁₋₆ alquilenos-(morfolino), -NR-C₁₋₆ alquilenos-(ciclopropila), -NR-C₁₋₆ alquilenos-(fenila), -NR-((piperazinil)fenila), -NR-(fenil)-CO-(piperazinila), -NR-C₁₋₆ alquilenos-OH, -NR-C₁₋₆ alquilenos-OCH₃, -NHSO₂(C₁₋₆ alquila), -S-C₁₋₆ alquilenos-NR-COCH₃ e -S-C₁₋₆ alquilenos-CONH₂ (o acima -piperazinila, -piperidino, -morfolino, -pirrolidinila, -diidropirrolila, -fenila e -naftila podem ser também respectivamente substituídos por -OH, -metila, -etila, -n-propila, -isopropila, -trifluorometila, -2-fluoroetila, -2,2,2-trifluoroetila, -3,3,3-trifluoropropila, -4-fluorobutila, -dimetilamino, -hidroximetila, -acetila ou -fenila);

[00093] R¹ é R_{1a}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c2}, R_{1e} ou R_{1f}, e A₃ é S ou O neste momento;

[00094] n é 0, 1 ou 2;

[00095] m é 1; e

[00096] T representa um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado do seguinte grupo B':

[00097] Grupo B': -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquilenos-OH, -C₁₋₆ alquilenos-NH₂, -C₁₋₆ alquilenos-CONH(C₁₋₆ alquila), -OH, -O-C₁₋₆ alquila, -O-C₁₋₆ alquilenos-(grupo monocíclico heterocíclico contendo nitrogênio), -O-C₁₋₆ alquilenos-(fenila), -O-COCH₃, -O-CONH(C₁₋₆ alquila), -NH₂, -átomo de flúor, -COO(C₁₋₆ alquila), -COO-C₁₋₆ alquilenos-OH, -COO-C₁₋₆ alquilenos-OCH₃, -COO-C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -CON(C₁₋₆ alquil)(fenila), -CON(C₁₋₆ alquil)(C₃₋₆ cicloalquila), -CON(C₁₋₆ alquil)(ciclopropilmetila), -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OH, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OCH₃, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-(anel monocíclico heterocíclico contendo nitrogênio), -CN, -NH-NH₂, e -NHSO₂CH₃ (o acima anel monocíclico heterocíclico

contendo nitrogênio é um anel heterocíclico monocíclico contendo pelo menos um átomo de nitrogênio, que pode também conter um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre em adição a um átomo de nitrogênio, e pode ser saturado, parcialmente insaturado ou aromático. O anel monocíclico heterocíclico contendo nitrogênio pode ser também respectivamente substituído por -OH, -metila, -etila, -dimetilamino, -hidroximetila, -acetila, -fenila ou -pirrolidinila).

[00098] Entre os compostos representados pela fórmula geral (I) da presente invenção, exemplos preferíveis de outro aspecto dos compostos incluem compostos tendo as seguintes combinações de substituintes:

[00099] Compostos em que X é um grupo de ligação selecionado de -CO-, -CS-, -SO₂- ou -CH₂-; Y é uma ligação simples; e Z é um átomo de hidrogênio ou um grupo selecionado de -C₁₋₆ alquila, -Cyc, -OR, -NRR', -NR-Cyc, -NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -COOR, -C₁₋₆ alquilenos-COOR, -C₁₋₆ alquilenos-CONRR' ou -C₁₋₆ alquilenos-NRR' (mais preferivelmente Z é um átomo de hidrogênio ou um grupo selecionado de -metila, -etila, -t-butila, -fenila, -piridila, -NH-C₁₋₆ alquila, -N(C₁₋₆ alquila)₂, -NH-(fenila que pode ser substituída com um grupo selecionado de -F, -CF₃ ou -metila), -O-C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquil-N(C₁₋₆ alquila)₂, -C₁₋₆ alquilenos-COOH, -C₁₋₆ alquilenos-COO-C₁₋₆ alquila ou -COO-C₁₋₆ alquila); e

[000100] Compostos em que X é um grupo de ligação selecionado de -CO- ou -CS-; Y é uma ligação simples; e Z é um grupo selecionado de -Cyc, -C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -C₁₋₆ alquilenos-CO-Cyc, -C₁₋₆ alquilenos-O-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -C₁₋₆ alquilenos-SO₂-Cyc, -NRCO-Cyc, -NRCO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆ alquilenos-Cyc ou -NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc.

[000101] Entre os compostos representados pela fórmula geral (I) da

presente invenção, ainda outro aspecto dos compostos preferivelmente contém pelo menos um anel de hidrocarboneto aromático ou anel heterocíclico aromático em uma cadeia lateral em -X-Y-Z. Exemplos de anéis aromáticos de hidrocarboneto incluem benzeno e naftaleno, enquanto que exemplos de anéis heterocíclicos aromáticos incluem pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, benzotiofeno, benzofuran, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina e pteridina. Exemplos preferíveis incluem benzeno, pirazol, tiazol, imidazol, piridina, pirimidina e benzimidazol, enquanto que os exemplos mais preferíveis incluem benzeno, piridina e pirimidina. O anel aromático é monovalente no caso de ser localizado na extremidade da cadeia lateral representada por -X-Y-Z, e divalente no caso de ser localizado em uma posição intermediária na cadeia lateral.

[000102] Exemplos de aspectos preferíveis de -X-Y-Z que satisfazem estas condições incluem compostos tendo as combinações de substituintes indicadas abaixo:

[000103] Padrão 1

[000104] X é uma ligação simples ou um grupo de ligação selecionado de -CO- ou -CS-;

[000105] Y é um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, benzoimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno ou benzotiofeno, e preferivelmente benzeno, piridina ou pirimidina; e

[000106] Z é um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado de grupo A (onde o grupo A é o mesmo como anteriormente definido);

[000107] Ao mesmo tempo que um padrão que é mais preferível do que o Padrão 1 é tal que:

[000108] X é uma ligação simples;

[000109] Y é um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina ou pirimidina; e

[000110] Z é um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado de grupo A (onde o grupo A é o mesmo como anteriormente definido);

Padrão 2

[000111] X é um grupo de ligação selecionado de -CO- ou -CS-;

[000112] Y é uma ligação simples; e

[000113] Z é um substituinte selecionado de grupo A₀:

(Grupo A₀: -Cyc,

-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,

-C₁₋₆ alquilenos-CO-Cyc,

-C₁₋₆ alquilenos-O-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,

-C₁₋₆ alquilenos-SO₂-Cyc,

-NR-Cyc,

-NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,

-NR-Cyc,

-NR-Cyc-Cyc,

-NR-Cyc-CO-Cyc,

-NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc-CO-Cyc,

-NR-Cyc-CO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,

-NR-Cyc-NR'-Cyc,

-NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc-NR'-Cyc,

-NR-Cyc-NR'-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, e

-NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc;

[000114] e neste momento, o referido Cyc é preferivelmente um anel aromático de hidrocarboneto ou anel heterocíclico aromático, e quando 2 Cyc estão presentes em um substituinte de grupo A ou grupo A₀, pelo menos um é preferivelmente um anel de hidrocarboneto aromático ou anel heterocíclico aromático, e mais preferivelmente, -Cyc- é um anel

de hidrocarboneto aromático e -Cyc é um anel heterocíclico contendo nitrogênio).

[000115] Exemplos específicos de compostos representados pela fórmula geral (I) da presente invenção e sais destes, incluem aqueles compostos descritos abaixo e aqueles compostos descritos nas seguintes tabelas (incluindo corpos livres e sais destes). Entretanto, a presente invenção não deve ser limitada a estas exemplificações.

4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-01);

4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-02);

5-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-03);

4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-04);

7-(1H-indazol-5-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-05);

7-(1H-benzimidazol-5-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-06);

4-(3-metóxi-fenil)-7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-07);

4-(3-metóxi-fenil)-7-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-08);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-09);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-10);

5-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-11);

sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-

diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-12);
3-[7-(1H-indazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-13);
3-[7-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-14);
3-(7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-15);
3-[7-(2-metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-16);
3-[7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-17);
3-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonitrila (A-18);
3-[7-(2-metil-quinolin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-19);
3-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-20);
3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-21);
3-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-22);
3-[7-(2,4-dimetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-23);
3-[7-(3-dimetilamino-propila)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-24);
3-[7-(4-isopropil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-25);
sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(3-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-26);
sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-morfolin-4-

il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-27);
sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-28);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-29);
3-[7-(5-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-30);
sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-31);
sal de ácido trifluoroacético de 2-flúor-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-32);
sal de ácido trifluoroacético de 2-flúor-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-33);
2-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-34);
2-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-35);
3-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ol (A-36);
2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-37);
2-morfolin-4-il-4-piridin-3-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-38);
N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (A-39);
N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (A-40);
3-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-41);
3-{7-[2-(2-dimetilamino-etóxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-42);
 3-[7-(4-dimetilamino-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-43);
 3-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-44);
 3-(7-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-45);
 3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-46);
 3-[7-(4-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-47);
 Sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (A-48);
 3-(2-morfolin-4-il-7-tiazol-2-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-49);
 3-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-50);
 4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonamida (A-51);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-benzotiazol-6-il-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-52);
 3-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonamida (A-53);
 3-(2-morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-54);
 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-01);
 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-02);
 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

piridin-2-ilamina (B-03);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
piridin-2-ilamina (B-04);
4-metóxi-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-05);
2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-06);
2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-07);
4-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-08);
4-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-09);
4-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-10);
4-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-11);
éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (B-12);
cloridrato de éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-
diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (B-13);
4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
benzonitrila (B-14);
cloridrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-benzonitrila (B-15);
4-(3-flúor-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidina (B-16);
4-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-17);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-pirimidin-5-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidina (B-18);

N-[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanossulfonamida (B-19);

[2,6-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-20);

4-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-21);

4-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-22);

[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-23);

4-(2-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-24);

4-(3-benzilóxi-2,6-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-25);

2,4-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-26);

4-(2-metóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-27);

2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-28);

2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-29);

[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-30);

[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-31);

cloridrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzilamina (B-32);

cloridrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-benzilamina (B-33);
2-flúor-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrila (B-34);
[2-flúor-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-35);
[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-36);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-37);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-38);
4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-39);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-40);
2-morfolin-4-il-4-fenil-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-41);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-42);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-43);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-44);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ol (B-45);
3-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-46);
3-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (B-47);
4-(3-metóxi-fenil)-7-(4-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-48);
7-(4-metóxi-benzil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-49);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
benzenossulfonamida (B-50);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
benzenossulfonamida (B-51);
2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-52);
2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-53);
4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
fenilamina (B-54);
6-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
piridin-3-ilamina (B-55);
4-(3-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(etilaminocarbonil)-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-01);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
etanona (C-02);
[4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
fenilmetanona (C-03);
[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
fenilmetanona (C-04);
1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-
il]propan-1-ona (C-05);
1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
2,2-dimetil-propan-1-ona (C-06);
4-(3-t-butóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-07);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il]-fenol (C-08);

4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbaldeído (C-09);

3-(7-metanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-10);

3-(7-etanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-11);

3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-2-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-12);

éster etílico de ácido [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-acético (C-13);

3-(7-benzenossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-14);

3-[2-morfolin-4-il-7-(tiofeno-2-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-15);

3-[7-(3-metóxi-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-16);

fenila amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-17);

(2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-18);

ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico p-tolilamida (C-19);

(4-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-20);

3-[7-(4-flúor-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-21);

3-[7-(2,4-difluoro-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-22);

4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

sulfonil]-benzonitrila (C-23);
 3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-3-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-24);
 3-[7-(4-terc-butil-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-25);
 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometil-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-26);
 3-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-27);
 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometóxi-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-28);
 [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-p-tolil-metanona (C-29);
 [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-m-tolil-metanona (C-30);
 [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (C-31);
 2-(4-flúor-fenil)-1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-32);
 1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenil-propan-1-ona (C-33);
 [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (C-34);
 1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fenil-etanona (C-35);
 N-{4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonila]-fenil}-acetamida (C-36);
 [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-metanona (C-37);
 (2,4-difluoro-fenil)-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-38);
[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
piridin-4-il-metanona (C-39);
[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-o-
tolil-metanona (C-40);
(4-terc-butil-fenil)-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-41);
sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-
diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-benzonitrila (C-42);
sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-
diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il-metanona (C-43);
sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-
diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-1-il-metanona (C-44);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
3,3-dimetil-butan-1-ona (C-45);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
pentan-1-ona (C-46);
éster metílico de ácido 4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (C-47);
éster metílico de ácido 5-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-oxo-pentanóico (C-48);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
heptan-1-ona (C-49);
sal de ácido trifluoroacético de isopropilamida de ácido 4-(3-hidróxi-
fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-
50);
sal de ácido trifluoroacético de fenetil-amida de ácido 4-(3-hidróxi-
fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-
51);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-

2-naftalen-1-il-etanona (C-52);
sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiofen-2-il-metanona (C-53);
sal de ácido trifluoroacético de benzo[b]tiofen-2-il-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-54);
sal de ácido trifluoroacético de metil amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (C-55);
sal de ácido trifluoroacético de butila amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (C-56);
3-[7-(butano-1-sulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-57);
1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (D-01);
5-(7-metanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-02);
etil amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-03);
5-(7-etil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-04);
5-(7-benzil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-05);
1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ona (D-06);
terc-butila amida de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridina-2-carboxílico (D-07);
éster metílico de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-08);
sal de sódio de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-09);
4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-benzamida (D-10);

1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona (D-11);

éster metílico de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-12);

isopropilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-13);

etil amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-tiocarboxílico (D-14);

éster etílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-15);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-16);

[5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-17);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-18);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-19);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-22);

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

carboxílico (D-23);

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-24);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-25);

5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-26);

[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil-metanona (D-27);

fenilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-28);

éster etílico de ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-acético (D-29);

éster etílico de ácido 3-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-propiónico (D-30);

carbamoilmetil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-31);

(2-carbamoil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-32);

ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-acético (D-33);

ácido 3-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-propiónico (D-34);

ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-35);

5-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-36);

5-[7-(6-flúor-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-37);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butiramida (D-38);
éster de 2-metóxi-etila de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-39);
éster alílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-40);
4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (D-41);
{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-42);
N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-43);
N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (D-44);
N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-45);
(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-46);
(3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-47);
N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48);
5-{7-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-49);
5-(7-etanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-50);
5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-51);
éster metílico de ácido 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-52);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-53);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-54);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (D-55);

éster etílico de ácido 4-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-benzóico (D-56);

5-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-57);

5-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-58);

(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-59);

[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-60);

(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-61);

5-{7-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-62);

5-{7-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-63);

[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidin-4-il-metanona (D-64);

(4-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-65);

(4-piridin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-66);

piperidin-4-ilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-67);

(2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-68);

5-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-69);

1-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-70);

5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-71);

5-{7-[6-(2-dimetilamino-etóxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-72);

{5'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (D-73);

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-74);

4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (D-75);

[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-76);

(3-dimetilamino-propila)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-77);

(piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-78);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-79);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (D-80);

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-81);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-

2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-82);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-83);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida (D-84);
 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-morfolin-4-il-metanona (D-85):
 5-{7-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-86);
 5-{7-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-87);
 (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-88);
 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona (D-89);
 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona (D-90);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida (D-91);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida (D-92);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-93);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-94);
 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-95);
 5-{7-[3-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-96);
 5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-97);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (D-98);
 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (D-99);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (D-100);
 [3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-101);
 [3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-102);
 [4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-103);
 [4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-104);
 (3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-105);
 [3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-106);
 (4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-107);
 [4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-108);
 1-(4-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-etanona (D-109);

5-[2-morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-110);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-111);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-112);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (D-113);

5-[7-(1-benziloximetil-1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-114);

5-[7-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-115);

N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (D-116);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il]-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-117);

2-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-118);

2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-119);

{2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-120);

{2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-121);

{4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-122);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-123);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-124);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-125);

5-[2-morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-126);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilsulfanil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-128);

5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-129);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-130);

5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-131);

5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-132);

5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-133);

1-[4-(2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-134);

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-135);

5-(7-{3-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-136);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-137);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-138);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-140);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-141);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-142);

1-[4-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-143);

5-(7-{4-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-144);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-145);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-146);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-147);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-148);

5-{7-[2-flúor-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-149);

5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-150);

5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-151);

2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-152);

{3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-153);

metil-(3-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-154);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-155);

1-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-benzil}-piperazin-1-il)-etanona (D-156);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-157);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-158);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-159);

metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-160);

metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-161);

{4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-162);

metil-fenil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-

diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-163);
 5-{7-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-164);
 5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-165);
 2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-166);
 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-etanol (D-167);
 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-168);
 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-169);
 3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-170);
 2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-171);
 2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-172);
 5-[7-(2-flúor-5-morfolin-4-il-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-173);
 5-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-174);
 5-{7-[2-flúor-4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-175);
 5-{7-[2-metil-4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-176);
 metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

carboxílico (D-177);

5-[7-(3-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-178);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etil]-benzamida (D-179);

o-tolilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-180);

(2-isopropil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-181);

2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-182);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-183);

2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-184);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-185);

2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-186);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-187);

3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-188);

3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-189);

3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-190);

3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-191);
 3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-192);
 5-[7-(4-metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-193);
 (4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino}-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-194);
 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-195);
 5-{7-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-196);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-197);
 5-{7-[2-flúor-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-198);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-199);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-200);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-201);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-202);
 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-203);
 5-[7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-204);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-205);

{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-206);

{4-[metil-(3-morfolin-4-il-propila)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-207);

[4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-208);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-209);

o-tolilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-210);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-211);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-212);

(2-etil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-213);

(2-propil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-214);

(2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-215);

fenilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-216);
(2-cloro-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-217);
[2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-218);
[2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-219);
[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-220);
[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-221);
(2-flúor-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-222);
[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-223);
[5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-224);
(2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-225);
metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-226);
metil-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-227);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona (D-228);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-229);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-230);

[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-231);

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-232);

[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-233);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzonitrila(D-234);

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-235);

[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-236);

(2-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-237);

[2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-238);

[5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

carboxílico (D-239);

(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-240);

[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-241);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-242);

[2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-243);

[2-metil-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-244);

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-245);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (D-246);

[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-247);

5-{7-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-248);

5-{7-[5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-249);

5-{7-[5-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-250);

[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-251);

[2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-252);

[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-253);

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-254);

[2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-255);

[2,6-difluoro-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-256);

[2,6-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-257);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (D-258);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-metil-benzamida (D-259);

4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-260);

4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-261);

benzil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-

5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-262);
 metil-phenetil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-
 5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-263);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-264);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-265);
 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-266);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona (D-267);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-piperidin-1-il-metanona (D-268);
 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-fenil}-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico
 (D-269);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-tiazol-2-il-benzamida (D-270);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-271);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-azepan-1-il-metanona (D-272);
 (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-
 5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-
 273);
 (2-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-
 morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-274);
 (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-
 il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-275);
 (4-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-276);
 N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-isonicotinamida (D-277);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-278);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-279);
 (2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico(D-280);
 (5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-281);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (D-282);
 (2,6-dimetil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-283);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-284);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-285);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-286);
 3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-287);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-288);

[2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-289);

[5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-290);

[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-291);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-292);

4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-293);

{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-294);

metil-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-295);

5-(7-{4-[2-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-296);

metil-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-297);

metil-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-298);

(4-dietilamino-2-metil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-299);
 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metóxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-300);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-301);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-302);
 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-303);
 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-304);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-305);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-306);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-307);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-308);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-309);
 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-310);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-311);
 (4-metil-bifenil-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-312);
 (2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-313);
 5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-314);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-315);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-316);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-317);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-318);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-319);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-320);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-321);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-322);
 5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-ilamina (D-323);
 {6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-324);
 5-{7-[3-flúor-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-325);
 5-{7-[2-flúor-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-

diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-326);
 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-327);
 5-{7-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-328);
 5-(7-{4-[4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-329);
 5-(7-{4-[4-(4-fluorobutil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-330);
 5-(2-morfolin-4-il-7-{4-[4-(3,3,3-trifluoropropila)piperazin-1-ilmetil]-fenil}-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-332);
 5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)naftalen-2-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-333);
 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-334);
 5-[7-(2-flúor-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-335)
 4-(3-etilaminocarboniloxifenil)-2-morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-01);
 4-(3-metilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-02);
 4-(3-acetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-03);
 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(2-piridin-2-iletóxi)fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-04);
 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(3-piridin-3-il-propóxi)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-05);
 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-06);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

il)benzonitrila (E-07);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilamina (E-08);
 N-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzil]acetamida (E-9);
 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-pirrolidin-1-ilmetilfenol (E-10);
 2-dietilaminometil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenol (E-11);
 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-piperidin-1-ilmetil-fenol (E-12);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (F-01);
 éster metílico de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-01);
 éster metílico de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-02);
 ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-03);
 ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-04);
 N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-05);
 N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-06);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-07);
 N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-08);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-09);
N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-10);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-11);
N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-12);
N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-13);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-14);
N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-15);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-16);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-17);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-18);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-19);
N-benzil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-20);
N-(2-metóxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-21);
N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-22);
N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-23);
N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-24);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-phenetil-benzamida (G-25);

N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-26);

éster de 2-dimetilamino-etila de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-27);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-28);

cloridrato de éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-29);

N-(2-dimetilamino-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-30);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-31);

éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-32);

4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-33);

N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-34);

N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-35);

4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-36);

éster de 2-dimetilamino-etila de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-37);

Sal de ácido trifluoroacético de N,N-dimetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-38);

Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-

6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-39);
Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-40);
Sal de ácido trifluoroacético de N-(3-dimetilamino-propila)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-41);
Sal de ácido trifluoroacético de N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-42);
sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-43);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-phenetil-benzamida (G-44);
N-(2-metóxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-45);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (G-46);
N-(3-hidróxi-propila)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-47);
N-(1-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-48);
N-(2-metóxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-49);
(4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-50);
(4-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-51);
N-(3,3-dimetil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-52);
N-ciclopropilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-53);

N-((S)-2-hidróxi-1-fenil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-54);

N-(3-morfolin-4-il-propila)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-55);

N-(3-dimetilamino-propila)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-56);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-57);

N-cicloexilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-58);

N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-59);

Sal de ácido trifluoroacético de N-isopropil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-60);

Sal de ácido trifluoroacético de N-isobutil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-61);

N-etil-N-(2-hidróxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-62);

Sal de ácido trifluoroacético de (3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-63);

N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-64);

azetidin-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-65);

sal de ácido trifluoroacético de (4-etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-66);

N,N-dietil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-67);

sal de ácido trifluoroacético de ((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-68);

[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (G-69);

sal de ácido trifluoroacético de (3-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-70);

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-71);

(2,5-diidro-pirrol-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-72);

[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona (G-73);

N-cicloexil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-74);

(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-75);

Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-76);

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-77);

azetidin-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-78);

N-(3-hidróxi-propila)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-79);

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-80);

sal de ácido trifluoroacético de (3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-81);

N-(2-metóxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-82);

(4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-83);

sal de ácido trifluoroacético de (4-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-84);

N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-85);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-86);

(4-etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-87);

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-88);

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-89);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-90);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-91);

N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-92);

N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-93);

(3-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-94);

sal de ácido trifluoroacético de 7-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (H-01);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-02);

3-{7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-03);

3-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-04);

4'-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (H-05);

4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (H-06);

1-(4-{4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (H-07);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidróxi-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-08);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-09);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidróxi-1-metil-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-10);

4'-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ol (H-11);

3-{7-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-12);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-13);

sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-

piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-14);

sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-15);

sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-16);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-17);

sal de ácido trifluoroacético de 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-18);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(cicloexilmetil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-19);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-20);

3-{7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-21);

3-(7-{2-[metil-(3-metil-butil)-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-22);

1-{4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol (H-23);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-24);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-25);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-

4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-26);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-27);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(indan-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-28);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,5-diidro-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-29);

sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-cicloexilamino-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-30);

5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-31);

5-[7-(2-dimetilaminoetóxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-32);

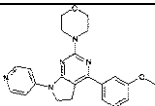
N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (H-33);

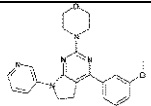
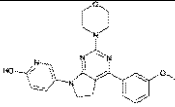
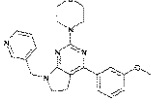
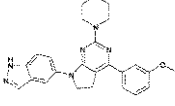
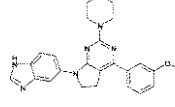
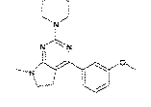
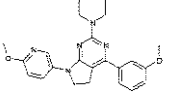
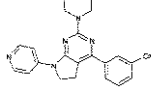
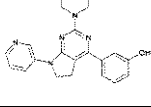
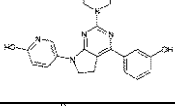
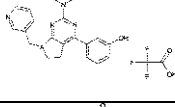
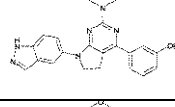
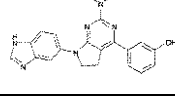
5-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-34);

{4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (H-35);

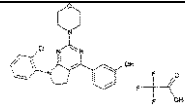
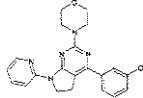
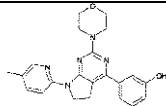
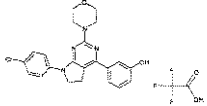
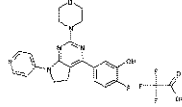
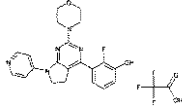
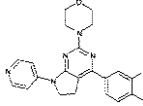
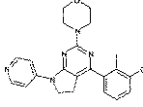
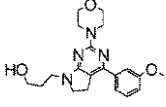
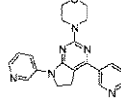
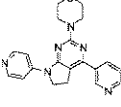
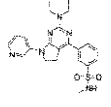
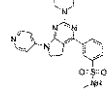
5-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-36);

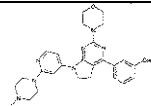
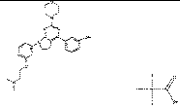
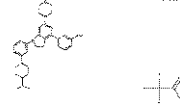
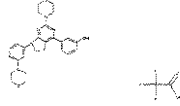
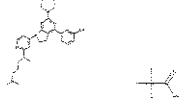
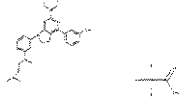
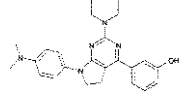
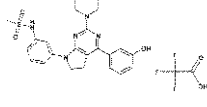
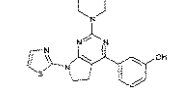
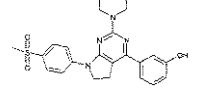
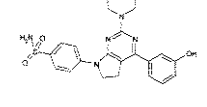
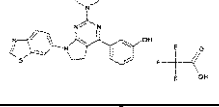
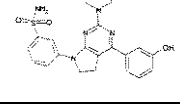
N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (I-01).

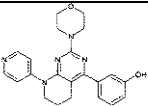
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-A-01	(A-01)	

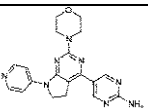
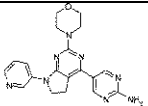
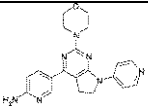
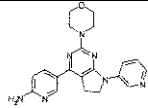
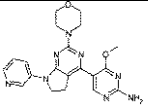
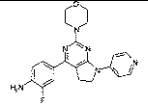
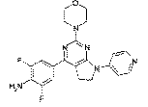
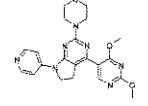
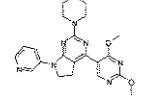
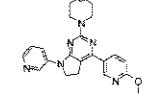
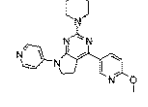
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-A-02	(A-02)	
Exemplo 1-A-03	(A-03)	
Exemplo 1-A-04	(A-04)	
Exemplo 1-A-05	(A-05)	
Exemplo 1-A-06	(A-06)	
Exemplo 1-A-07	(A-07)	
Exemplo 1-A-08	(A-08)	
Exemplo 1-A-09	(A-09)	
Exemplo 1-A-10	(A-10)	
Exemplo 1-A-11	(A-11)	
Exemplo 1-A-12	(A-12)	
Exemplo 1-A-13	(A-13)	
Exemplo 1-A-14	(A-14)	

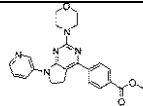
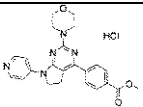
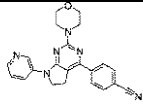
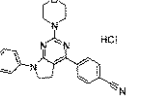
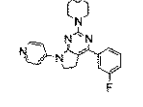
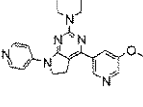
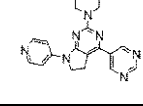
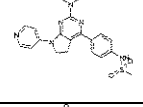
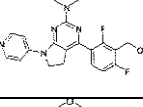
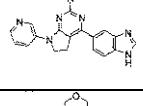
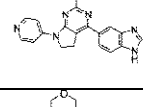
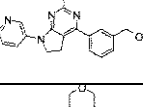
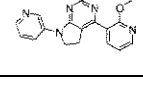
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-A-15	(A-15)	
Exemplo 1-A-16	(A-16)	
Exemplo 1-A-17	(A-17)	
Exemplo 1-A-18	(A-18)	
Exemplo 1-A-19	(A-19)	
Exemplo 1-A-20	(A-20)	
Exemplo 1-A-21	(A-21)	
Exemplo 1-A-22	(A-22)	
Exemplo 1-A-23	(A-23)	
Exemplo 1-A-24	(A-24)	
Exemplo 1-A-25	(A-25)	
Exemplo 1-A-26	(A-26)	
Exemplo 1-A-27	(A-27)	

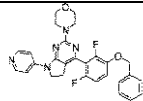
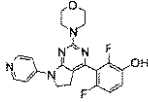
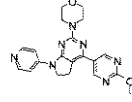
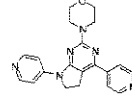
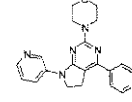
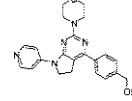
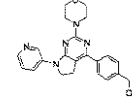
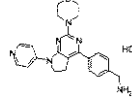
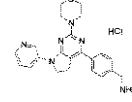
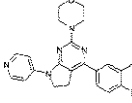
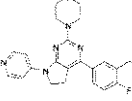
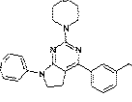
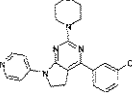
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-A-28	(A-28)	
Exemplo 1-A-29	(A-29)	
Exemplo 1-A-30	(A-30)	
Exemplo 1-A-31	(A-31)	
Exemplo 1-A-32	(A-32)	
Exemplo 1-A-33	(A-33)	
Exemplo 1-A-34	(A-34)	
Exemplo 1-A-35	(A-35)	
Exemplo 1-A-36	(A-36)	
Exemplo 1-A-37	(A-37)	
Exemplo 1-A-38	(A-38)	
Exemplo 1-A-39	(A-39)	
Exemplo 1-A-40	(A-40)	

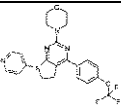
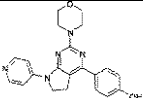
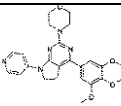
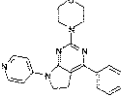
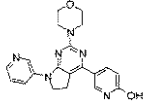
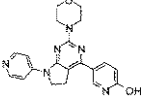
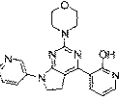
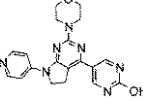
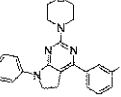
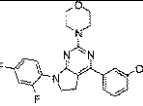
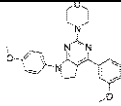
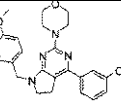
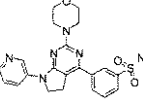
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-A-41	(A-41)	
Exemplo 1-A-42	(A-42)	
Exemplo 1-A-43	(A-43)	
Exemplo 1-A-44	(A-44)	
Exemplo 1-A-45	(A-45)	
Exemplo 1-A-46	(A-46)	
Exemplo 1-A-47	(A-47)	
Exemplo 1-A-48	(A-48)	
Exemplo 1-A-49	(A-49)	
Exemplo 1-A-50	(A-50)	
Exemplo 1-A-51	(A-51)	
Exemplo 1-A-52	(A-52)	
Exemplo 1-A-53	(A-53)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-A-54	(A-54)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-B-01	(B-01)	
Exemplo 1-B-02	(B-02)	
Exemplo 1-B-03	(B-03)	
Exemplo 1-B-04	(B-04)	
Exemplo 1-B-05	(B-05)	
Exemplo 1-B-06	(B-06)	
Exemplo 1-B-07	(B-07)	
Exemplo 1-B-08	(B-08)	
Exemplo 1-B-09	(B-09)	
Exemplo 1-B-10	(B-10)	
Exemplo 1-B-11	(B-11)	

Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-B-12	(B-12)	
Exemplo 1-B-13	(B-13)	
Exemplo 1-B-14	(B-14)	
Exemplo 1-B-15	(B-15)	
Exemplo 1-B-16	(B-16)	
Exemplo 1-B-17	(B-17)	
Exemplo 1-B-18	(B-18)	
Exemplo 1-B-19	(B-19)	
Exemplo 1-B-20	(B-20)	
Exemplo 1-B-21	(B-21)	
Exemplo 1-B-22	(B-22)	
Exemplo 1-B-23	(B-23)	
Exemplo 1-B-24	(B-24)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-B-25	(B-25)	
Exemplo 1-B-26	(B-26)	
Exemplo 1-B-27	(B-27)	
Exemplo 1-B-28	(B-28)	
Exemplo 1-B-29	(B-29)	
Exemplo 1-B-30	(B-30)	
Exemplo 1-B-31	(B-31)	
Exemplo 1-B-32	(B-32)	
Exemplo 1-B-33	(B-33)	
Exemplo 1-B-34	(B-34)	
Exemplo 1-B-35	(B-35)	
Exemplo 1-B-36	(B-36)	
Exemplo 1-B-37	(B-37)	

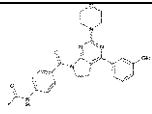
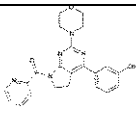
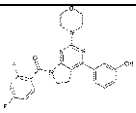
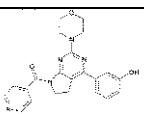
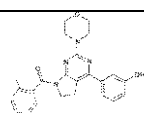
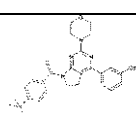
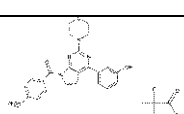
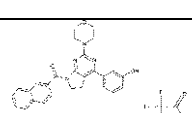
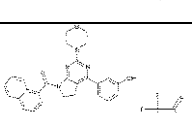
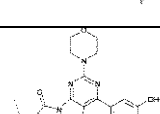
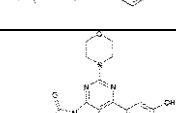
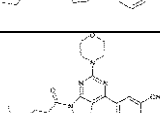
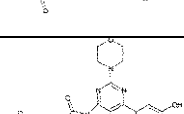
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-B-38	(B-38)	
Exemplo 1-B-39	(B-39)	
Exemplo 1-B-40	(B-40)	
Exemplo 1-B-41	(B-41)	
Exemplo 1-B-42	(B-42)	
Exemplo 1-B-43	(B-43)	
Exemplo 1-B-44	(B-44)	
Exemplo 1-B-45	(B-45)	
Exemplo 1-B-46	(B-46)	
Exemplo 1-B-47	(B-47)	
Exemplo 1-B-48	(B-48)	
Exemplo 1-B-49	(B-49)	
Exemplo 1-B-50	(B-50)	

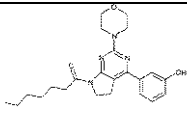
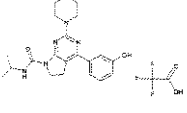
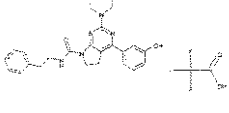
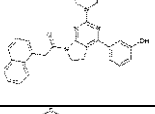
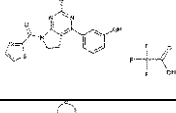
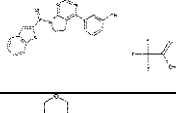
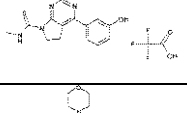
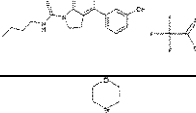
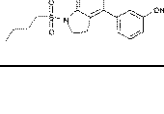
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-B-51	(B-51)	
Exemplo 1-B-52	(B-52)	
Exemplo 1-B-53	(B-53)	
Exemplo 1-B-54	(B-54)	
Exemplo 1-B-55	(B-55)	

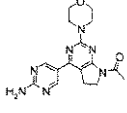
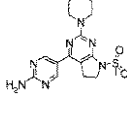
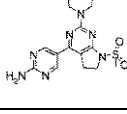
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-C-01	(C-01)	
Exemplo 1-C-02	(C-02)	
Exemplo 1-C-03	(C-03)	
Exemplo 1-C-04	(C-04)	
Exemplo 1-C-05	(C-05)	
Exemplo 1-C-06	(C-06)	
Exemplo 1-C-07	(C-07)	

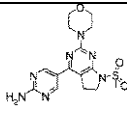
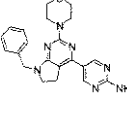
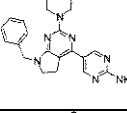
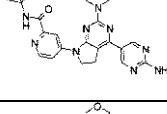
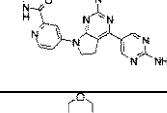
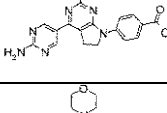
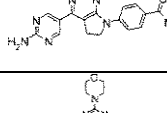
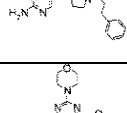
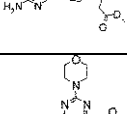
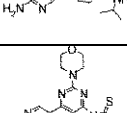
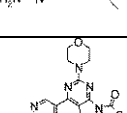
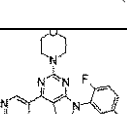
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-C-08	(C-08)	
Exemplo 1-C-09	(C-09)	
Exemplo 1-C-10	(C-10)	
Exemplo 1-C-11	(C-11)	
Exemplo 1-C-12	(C-12)	
Exemplo 1-C-13	(C-13)	
Exemplo 1-C-14	(C-14)	
Exemplo 1-C-15	(C-15)	
Exemplo 1-C-16	(C-16)	
Exemplo 1-C-17	(C-17)	
Exemplo 1-C-18	(C-18)	
Exemplo 1-C-19	(C-19)	
Exemplo 1-C-20	(C-20)	
Exemplo 1-C-21	(C-21)	

Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-C-22	(C-22)	
Exemplo 1-C-23	(C-23)	
Exemplo 1-C-24	(C-24)	
Exemplo 1-C-25	(C-25)	
Exemplo 1-C-26	(C-26)	
Exemplo 1-C-27	(C-27)	
Exemplo 1-C-28	(C-28)	
Exemplo 1-C-29	(C-29)	
Exemplo 1-C-45	(C-30)	
Exemplo 1-C-31	(C-31)	
Exemplo 1-C-32	(C-32)	
Exemplo 1-C-33	(C-33)	
Exemplo 1-C-34	(C-34)	
Exemplo 1-C-35	(C-35)	

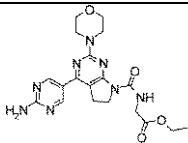
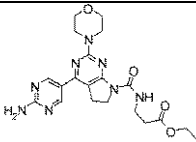
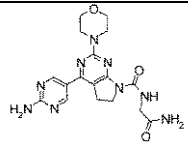
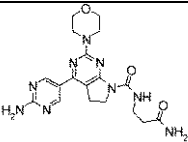
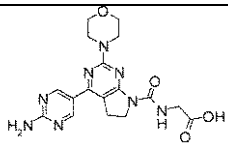
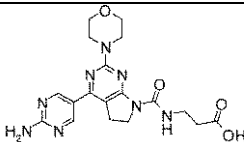
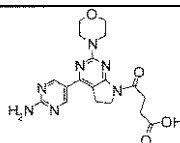
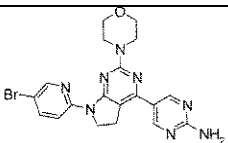
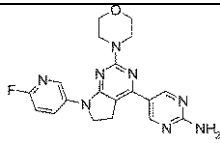
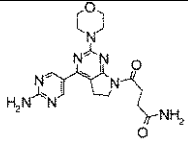
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-C-36	(C-36)	
Exemplo 1-C-37	(C-37)	
Exemplo 1-C-38	(C-38)	
Exemplo 1-C-39	(C-39)	
Exemplo 1-C-40	(C-40)	
Exemplo 1-C-41	(C-41)	
Exemplo 1-C-42	(C-42)	
Exemplo 1-C-43	(C-43)	
Exemplo 1-C-44	(C-44)	
Exemplo 1-C-45	(C-45)	
Exemplo 1-C-46	(C-46)	
Exemplo 1-C-47	(C-47)	
Exemplo 1-C-48	(C-48)	

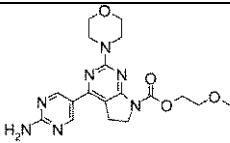
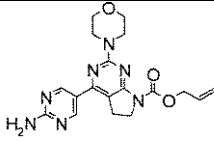
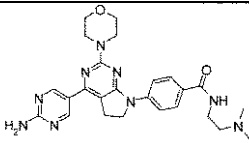
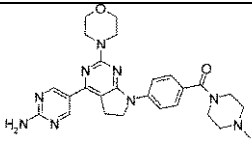
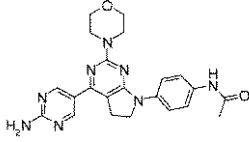
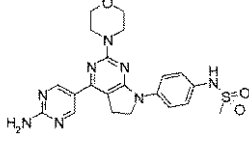
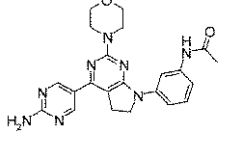
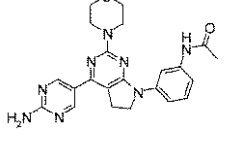
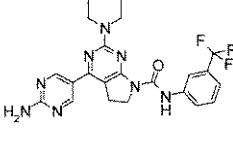
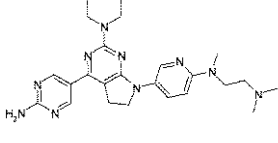
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-C-49	(C-49)	
Exemplo 1-C-50	(C-50)	
Exemplo 1-C-51	(C-51)	
Exemplo 1-C-52	(C-52)	
Exemplo 1-C-53	(C-53)	
Exemplo 1-C-54	(C-54)	
Exemplo 1-C-55	(C-55)	
Exemplo 1-C-56	(C-56)	
Exemplo 1-C-57	(C-57)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-01	(D-01)	
Exemplo 1-D-02	(D-02)	
Exemplo 1-D-03	(D-03)	

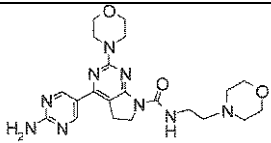
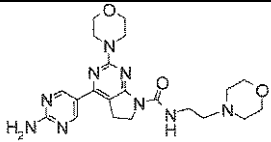
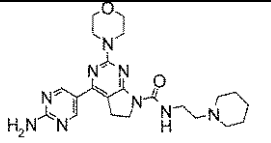
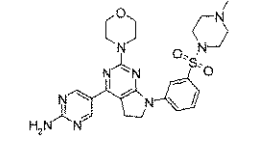
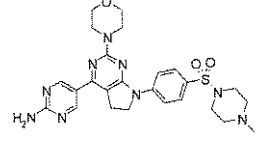
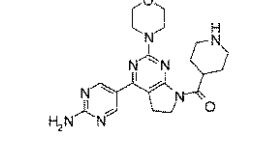
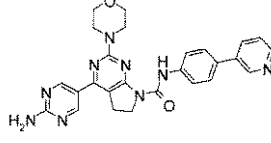
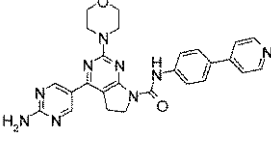
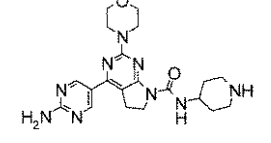
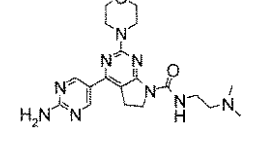
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-04	(D-04)	
Exemplo 1-D-05	(D-05)	
Exemplo 1-D-06	(D-06)	
Exemplo 1-D-07	(D-07)	
Exemplo 1-D-08	(D-08)	
Exemplo 1-D-09	(D-09)	
Exemplo 1-D-10	(D-10)	
Exemplo 1-D-11	(D-11)	
Exemplo 1-D-12	(D-12)	
Exemplo 1-D-13	(D-13)	
Exemplo 1-D-14	(D-14)	
Exemplo 1-D-15	(D-15)	
Exemplo 1-D-16	(D-16)	

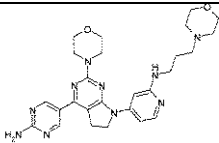
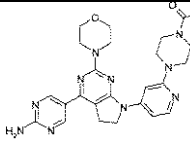
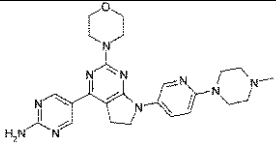
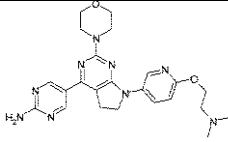
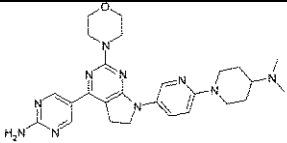
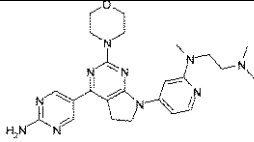
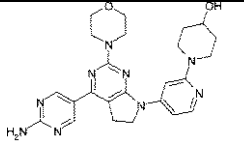
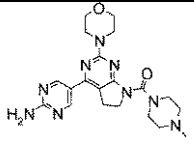
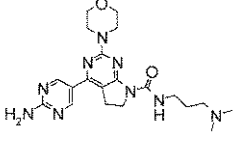
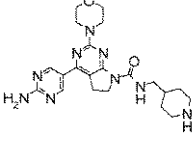
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-17	(D-17)	
Exemplo 1-D-18	(D-18)	
Exemplo 1-D-19	(D-19)	
Exemplo 1-D-20	(D-20)	
Exemplo 1-D-21	(D-21)	
Exemplo 1-D-22	(D-22)	
Exemplo 1-D-23	(D-23)	
Exemplo 1-D-24	(D-24)	
Exemplo 1-D-25	(D-25)	
Exemplo 1-D-26	(D-26)	
Exemplo 1-D-27	(D-27)	
Exemplo 1-D-28	(D-28)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-29	(D-29)	
Exemplo 1-D-45	(D-30)	
Exemplo 1-D-31	(D-31)	
Exemplo 1-D-32	(D-32)	
Exemplo 1-D-33	(D-33)	
Exemplo 1-D-34	(D-34)	
Exemplo 1-D-35	(D-35)	
Exemplo 1-D-36	(D-36)	
Exemplo 1-D-37	(D-37)	
Exemplo 1-D-38	(D-38)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-39	(D-39)	
Exemplo 1-D-40	(D-40)	
Exemplo 1-D-41	(D-41)	
Exemplo 1-D-42	(D-42)	
Exemplo 1-D-43	(D-43)	
Exemplo 1-D-44	(D-44)	
Exemplo 1-D-45	(D-45)	
Exemplo 1-D-46	(D-46)	
Exemplo 1-D-47	(D-47)	
Exemplo 1-D-48	(D-48)	

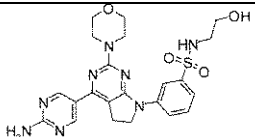
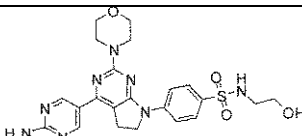
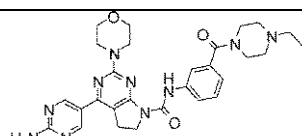
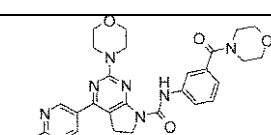
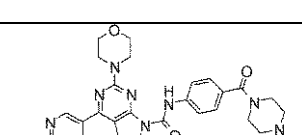
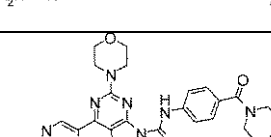
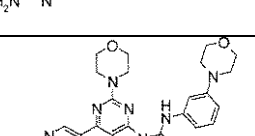
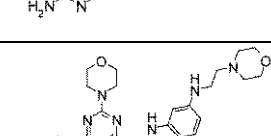
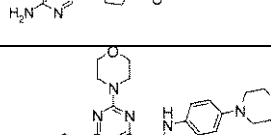
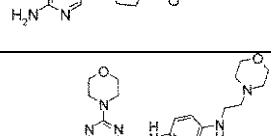
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-49	(D-49)	
Exemplo 1-D-50	(D-50)	
Exemplo 1-D-51	(D-51)	
Exemplo 1-D-52	(D-52)	
Exemplo 1-D-53	(D-53)	
Exemplo 1-D-54	(D-54)	
Exemplo 1-D-55	(D-55)	
Exemplo 1-D-56	(D-56)	
Exemplo 1-D-57	(D-57)	
Exemplo 1-D-58	(D-58)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-59	(D-59)	
Exemplo 1-D-60	(D-60)	
Exemplo 1-D-61	(D-61)	
Exemplo 1-D-62	(D-62)	
Exemplo 1-D-63	(D-63)	
Exemplo 1-D-64	(D-64)	
Exemplo 1-D-65	(D-65)	
Exemplo 1-D-66	(D-66)	
Exemplo 1-D-67	(D-67)	
Exemplo 1-D-68	(D-68)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-69	(D-69)	
Exemplo 1-D-70	(D-70)	
Exemplo 1-D-71	(D-71)	
Exemplo 1-D-72	(D-72)	
Exemplo 1-D-73	(D-73)	
Exemplo 1-D-74	(D-74)	
Exemplo 1-D-75	(D-75)	
Exemplo 1-D-76	(D-76)	
Exemplo 1-D-77	(D-77)	
Exemplo 1-D-78	(D-78)	

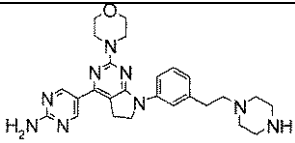
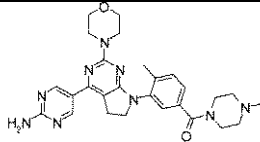
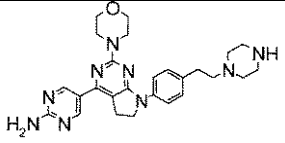
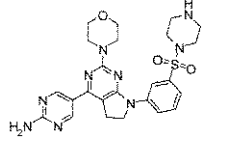
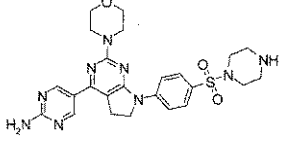
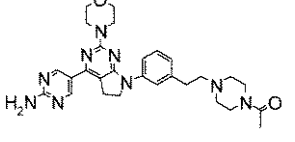
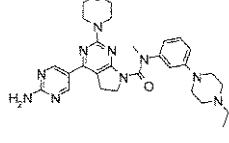
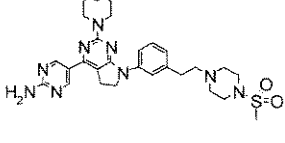
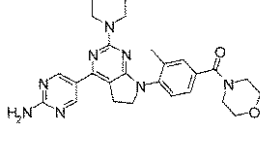
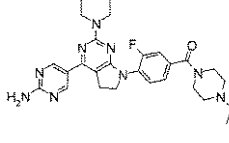
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-79	(D-79)	
Exemplo 1-D-80	(D-80)	
Exemplo 1-D-81	(D-81)	
Exemplo 1-D-82	(D-82)	
Exemplo 1-D-83	(D-83)	
Exemplo 1-D-84	(D-84)	
Exemplo 1-D-85	(D-85)	
Exemplo 1-D-86	(D-86)	
Exemplo 1-D-87	(D-87)	
Exemplo 1-D-88	(D-88)	

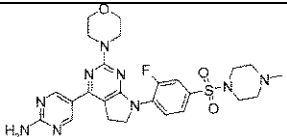
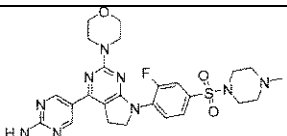
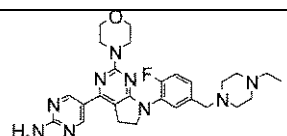
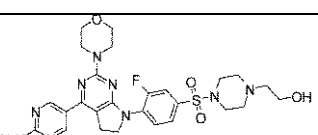
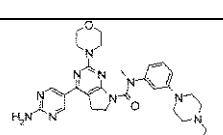
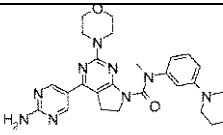
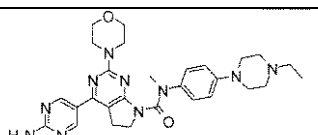
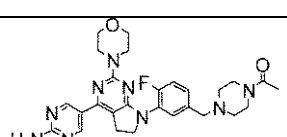
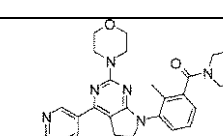
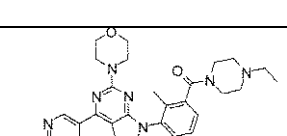
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-89	(D-89)	
Exemplo 1-D-90	(D-90)	
Exemplo 1-D-91	(D-91)	
Exemplo 1-D-92	(D-92)	
Exemplo 1-D-93	(D-93)	
Exemplo 1-D-94	(D-94)	
Exemplo 1-D-95	(D-95)	
Exemplo 1-D-96	(D-96)	
Exemplo 1-D-97	(D-97)	
Exemplo 1-D-98	(D-98)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-99	(D-99)	
Exemplo 1-D-100	(D-100)	
Exemplo 1-D-101	(D-101)	
Exemplo 1-D-102	(D-102)	
Exemplo 1-D-103	(D-103)	
Exemplo 1-D-104	(D-104)	
Exemplo 1-D-105	(D-105)	
Exemplo 1-D-106	(D-106)	
Exemplo 1-D-107	(D-107)	
Exemplo 1-D-108	(D-108)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-109	(D-109)	
Exemplo 1-D-110	(D-110)	
Exemplo 1-D-111	(D-111)	
Exemplo 1-D-112	(D-112)	
Exemplo 1-D-113	(D-113)	
Exemplo 1-D-114	(D-114)	
Exemplo 1-D-115	(D-115)	
Exemplo 1-D-116	(D-116)	
Exemplo 1-D-117	(D-117)	
Exemplo 1-D-118	(D-118)	

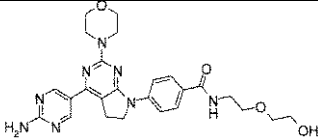
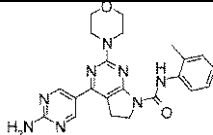
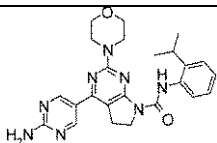
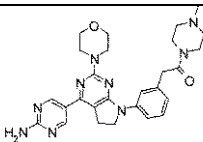
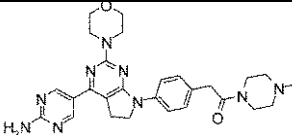
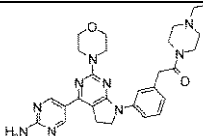
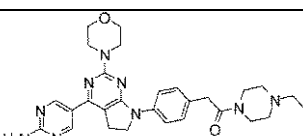
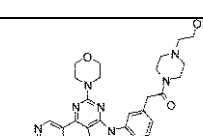
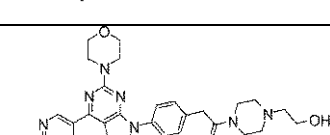
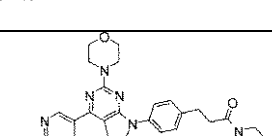
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-119	(D-119)	
Exemplo 1-D-120	(D-120)	
Exemplo 1-D-121	(D-121)	
Exemplo 1-D-122	(D-122)	
Exemplo 1-D-123	(D-123)	
Exemplo 1-D-124	(D-124)	
Exemplo 1-D-125	(D-125)	
Exemplo 1-D-126	(D-126)	
Exemplo 1-D-127	(D-127)	
Exemplo 1-D-128	(D-128)	

Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-129	(D-129)	
Exemplo 1-D-130	(D-130)	
Exemplo 1-D-131	(D-131)	
Exemplo 1-D-132	(D-132)	
Exemplo 1-D-133	(D-133)	
Exemplo 1-D-134	(D-134)	
Exemplo 1-D-135	(D-135)	
Exemplo 1-D-136	(D-136)	
Exemplo 1-D-137	(D-137)	
Exemplo 1-D-138	(D-138)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-149	(D-149)	
Exemplo 1-D-150	(D-150)	
Exemplo 1-D-151	(D-151)	
Exemplo 1-D-152	(D-152)	
Exemplo 1-D-153	(D-153)	
Exemplo 1-D-154	(D-154)	
Exemplo 1-D-155	(D-155)	
Exemplo 1-D-156	(D-156)	
Exemplo 1-D-157	(D-157)	
Exemplo 1-D-158	(D-158)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-159	(D-159)	
Exemplo 1-D-160	(D-160)	
Exemplo 1-D-161	(D-161)	
Exemplo 1-D-162	(D-162)	
Exemplo 1-D-163	(D-163)	
Exemplo 1-D-164	(D-164)	
Exemplo 1-D-165	(D-165)	
Exemplo 1-D-166	(D-166)	
Exemplo 1-D-167	(D-167)	
Exemplo 1-D-168	(D-168)	

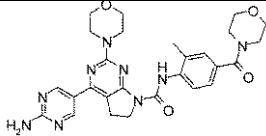
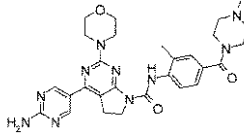
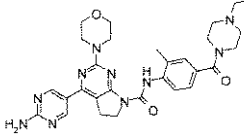
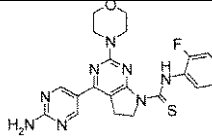
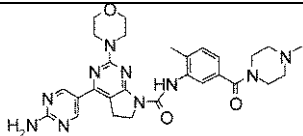
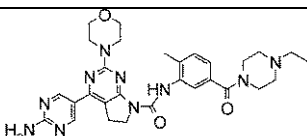
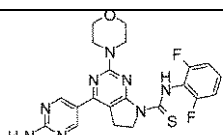
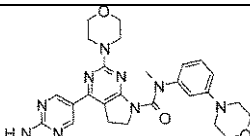
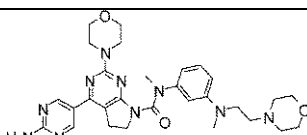
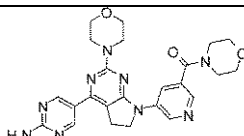
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-169	(D-169)	
Exemplo 1-D-170	(D-170)	
Exemplo 1-D-171	(D-171)	
Exemplo 1-D-172	(D-172)	
Exemplo 1-D-173	(D-173)	
Exemplo 1-D-174	(D-174)	
Exemplo 1-D-175	(D-175)	
Exemplo 1-D-176	(D-176)	
Exemplo 1-D-177	(D-177)	
Exemplo 1-D-178	(D-178)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-179	(D-179)	
Exemplo 1-D-180	(D-180)	
Exemplo 1-D-181	(D-181)	
Exemplo 1-D-182	(D-182)	
Exemplo 1-D-183	(D-183)	
Exemplo 1-D-184	(D-184)	
Exemplo 1-D-185	(D-185)	
Exemplo 1-D-186	(D-186)	
Exemplo 1-D-187	(D-187)	
Exemplo 1-D-188	(D-188)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-189	(D-189)	
Exemplo 1-D-190	(D-190)	
Exemplo 1-D-191	(D-191)	
Exemplo 1-D-192	(D-192)	
Exemplo 1-D-193	(D-193)	
Exemplo 1-D-194	(D-194)	
Exemplo 1-D-195	(D-195)	
Exemplo 1-D-196	(D-196)	
Exemplo 1-D-197	(D-197)	
Exemplo 1-D-198	(D-198)	

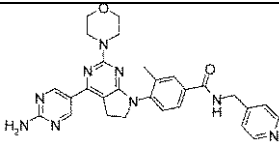
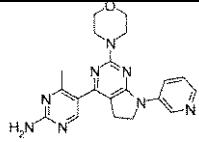
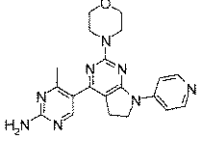
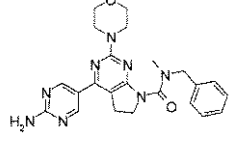
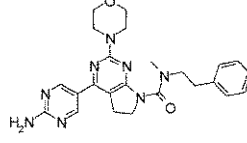
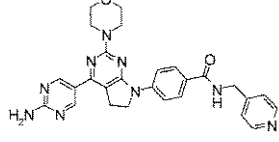
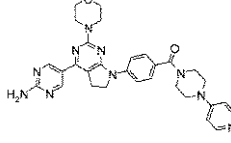
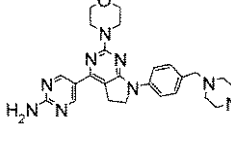
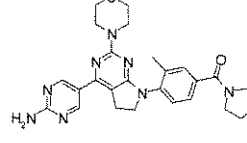
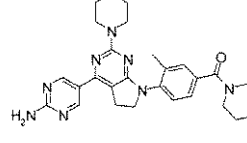
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-199	(D-199)	
Exemplo 1-D-200	(D-200)	
Exemplo 1-D-201	(D-201)	
Exemplo 1-D-202	(D-202)	
Exemplo 1-D-203	(D-203)	
Exemplo 1-D-204	(D-204)	
Exemplo 1-D-205	(D-205)	
Exemplo 1-D-206	(D-206)	
Exemplo 1-D-207	(D-207)	
Exemplo 1-D-208	(D-208)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-209	(D-209)	
Exemplo 1-D-210	(D-210)	
Exemplo 1-D-211	(D-211)	
Exemplo 1-D-212	(D-212)	
Exemplo 1-D-213	(D-213)	
Exemplo 1-D-214	(D-214)	
Exemplo 1-D-215	(D-215)	
Exemplo 1-D-216	(D-216)	
Exemplo 1-D-217	(D-217)	
Exemplo 1-D-218	(D-218)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-219	(D-219)	
Exemplo 1-D-220	(D-220)	
Exemplo 1-D-221	(D-221)	
Exemplo 1-D-222	(D-222)	
Exemplo 1-D-223	(D-223)	
Exemplo 1-D-224	(D-224)	
Exemplo 1-D-225	(D-225)	
Exemplo 1-D-226	(D-226)	
Exemplo 1-D-227	(D-227)	
Exemplo 1-D-228	(D-228)	

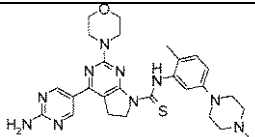
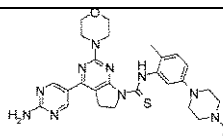
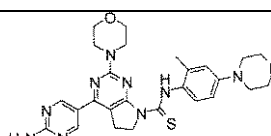
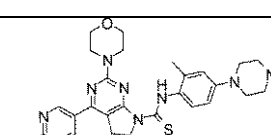
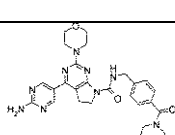
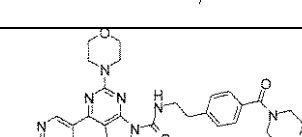
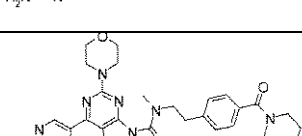
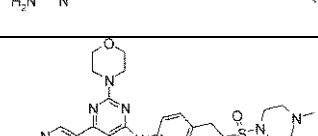
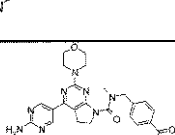
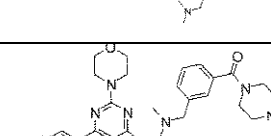
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-229	(D-229)	
Exemplo 1-D-230	(D-230)	
Exemplo 1-D-231	(D-231)	
Exemplo 1-D-232	(D-232)	
Exemplo 1-D-233	(D-233)	
Exemplo 1-D-234	(D-234)	
Exemplo 1-D-235	(D-235)	
Exemplo 1-D-236	(D-236)	
Exemplo 1-D-237	(D-237)	
Exemplo 1-D-238	(D-238)	

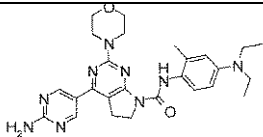
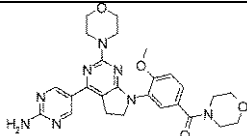
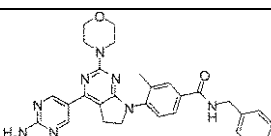
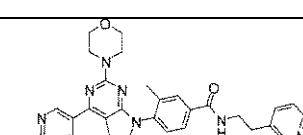
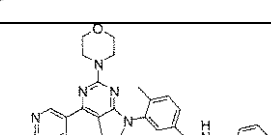
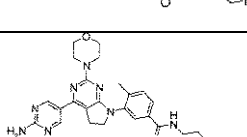
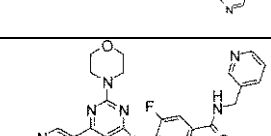
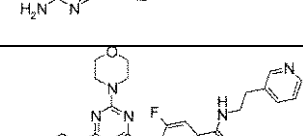
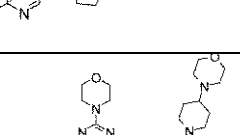
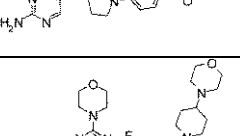
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-249	(D-249)	
Exemplo 1-D-250	(D-250)	
Exemplo 1-D-251	(D-251)	
Exemplo 1-D-252	(D-252)	
Exemplo 1-D-253	(D-253)	
Exemplo 1-D-254	(D-254)	
Exemplo 1-D-255	(D-255)	
Exemplo 1-D-256	(D-256)	
Exemplo 1-D-257	(D-257)	
Exemplo 1-D-258	(D-258)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-259	(D-259)	
Exemplo 1-D-260	(D-260)	
Exemplo 1-D-261	(D-261)	
Exemplo 1-D-262	(D-262)	
Exemplo 1-D-263	(D-263)	
Exemplo 1-D-264	(D-264)	
Exemplo 1-D-265	(D-265)	
Exemplo 1-D-266	(D-266)	
Exemplo 1-D-267	(D-267)	
Exemplo 1-D-268	(D-268)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-269	(D-269)	
Exemplo 1-D-270	(D-270)	
Exemplo 1-D-271	(D-271)	
Exemplo 1-D-272	(D-272)	
Exemplo 1-D-273	(D-273)	
Exemplo 1-D-274	(D-274)	
Exemplo 1-D-275	(D-275)	
Exemplo 1-D-276	(D-276)	
Exemplo 1-D-277	(D-277)	
Exemplo 1-D-278	(D-278)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-279	(D-279)	
Exemplo 1-D-280	(D-280)	
Exemplo 1-D-281	(D-281)	
Exemplo 1-D-282	(D-282)	
Exemplo 1-D-283	(D-283)	
Exemplo 1-D-284	(D-284)	
Exemplo 1-D-285	(D-285)	
Exemplo 1-D-286	(D-286)	
Exemplo 1-D-287	(D-287)	
Exemplo 1-D-288	(D-288)	

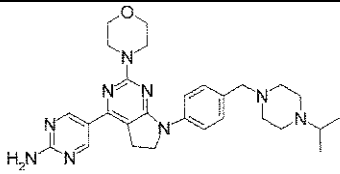
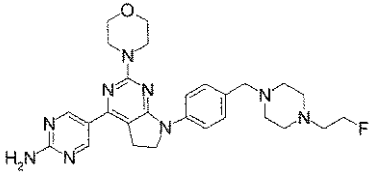
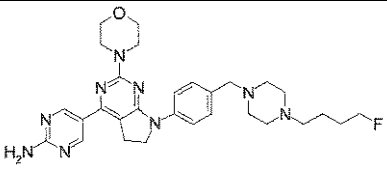
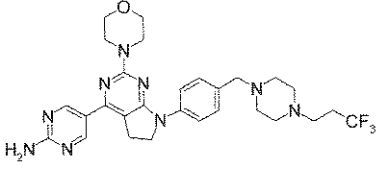
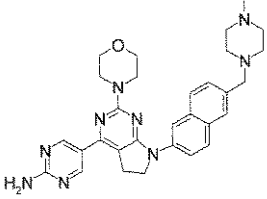
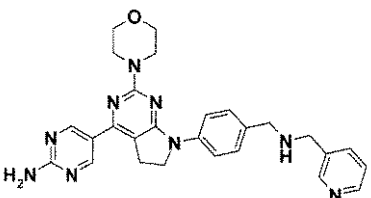
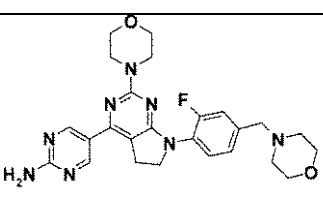
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-289	(D-289)	
Exemplo 1-D-290	(D-290)	
Exemplo 1-D-291	(D-291)	
Exemplo 1-D-292	(D-292)	
Exemplo 1-D-293	(D-293)	
Exemplo 1-D-294	(D-294)	
Exemplo 1-D-295	(D-295)	
Exemplo 1-D-296	(D-296)	
Exemplo 1-D-297	(D-297)	
Exemplo 1-D-298	(D-298)	

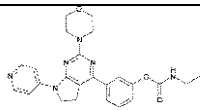
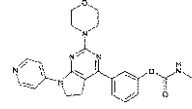
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-299	(D-299)	
Exemplo 1-D-300	(D-300)	
Exemplo 1-D-301	(D-301)	
Exemplo 1-D-302	(D-302)	
Exemplo 1-D-303	(D-303)	
Exemplo 1-D-304	(D-304)	
Exemplo 1-D-305	(D-305)	
Exemplo 1-D-306	(D-306)	
Exemplo 1-D-307	(D-307)	
Exemplo 1-D-308	(D-308)	

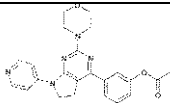
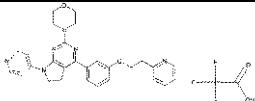
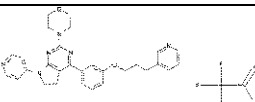
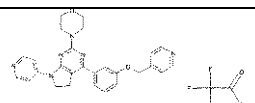
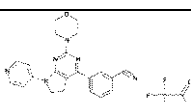
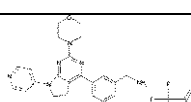
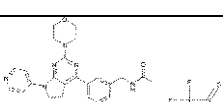
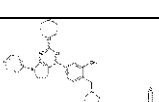
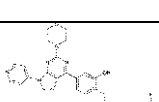
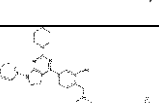
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-309	(D-309)	
Exemplo 1-D-310	(D-310)	
Exemplo 1-D-311	(D-311)	
Exemplo 1-D-312	(D-312)	
Exemplo 1-D-313	(D-313)	
Exemplo 1-D-314	(D-314)	
Exemplo 1-D-315	(D-315)	
Exemplo 1-D-316	(D-316)	
Exemplo 1-D-317	(D-317)	
Exemplo 1-D-318	(D-318)	

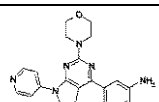
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-D-319	(D-319)	
Exemplo 1-D-320	(D-320)	
Exemplo 1-D-321	(D-321)	
Exemplo 1-D-322	(D-322)	
Exemplo 1-D-323	(D-323)	
Exemplo 1-D-324	(D-324)	

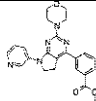
Exemplo 1-D-325	(D-325)	
Exemplo 1-D-326	(D-326)	
Exemplo 1-D-327	(D-327)	

Exemplo 1-D-328	(D-328)	
Exemplo 1-D-329	(D-329)	
Exemplo 1-D-330	(D-330)	
Exemplo 1-D-332	(D-332)	
Exemplo 1-D-333	(D-333)	
Exemplo 1-D-334	(D-334)	
Exemplo 1-D-335	(D-335)	

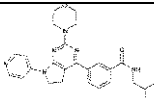
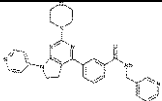
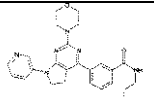
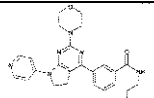
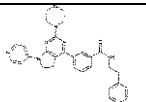
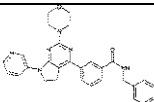
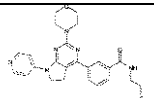
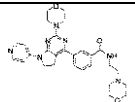
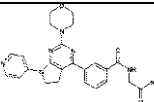
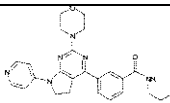
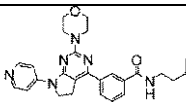
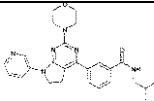
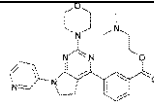
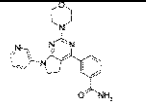
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-E-01	(E-01)	
Exemplo 1-E-02	(E-02)	

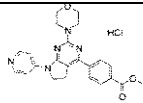
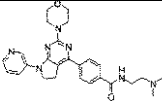
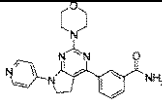
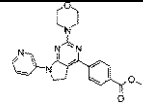
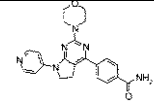
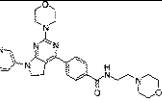
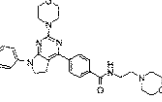
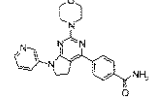
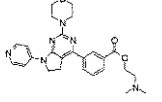
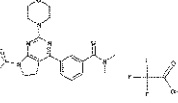
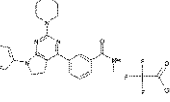
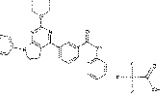
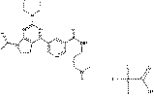
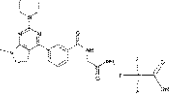
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-E-03	(E-03)	
Exemplo 1-E-04	(E-04)	
Exemplo 1-E-05	(E-05)	
Exemplo 1-E-06	(E-06)	
Exemplo 1-E-07	(E-07)	
Exemplo 1-E-08	(E-08)	
Exemplo 1-E-09	(E-09)	
Exemplo 1-E-10	(E-10)	
Exemplo 1-E-11	(E-11)	
Exemplo 1-E-12	(E-12)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-F-01	(F-01)	

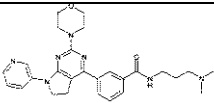
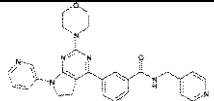
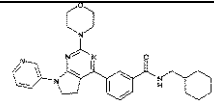
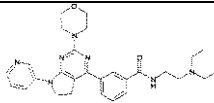
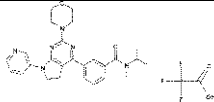
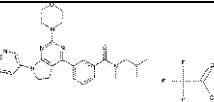
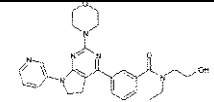
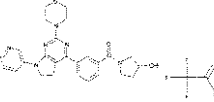
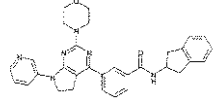
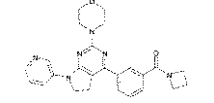
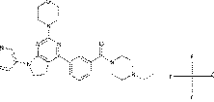
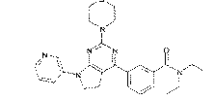
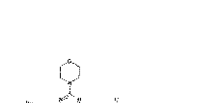
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-01	(G-01)	

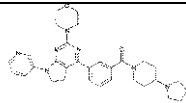
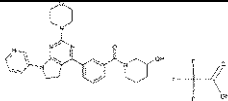
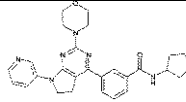
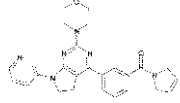
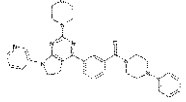
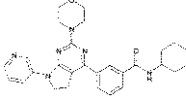
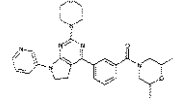
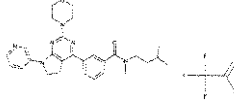
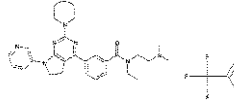
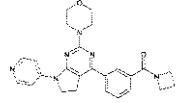
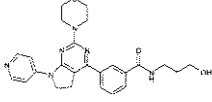
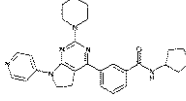
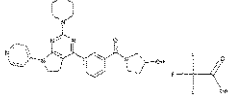
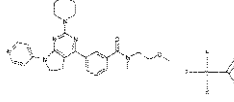
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-02	(G-02)	
Exemplo 1-G-03	(G-03)	
Exemplo 1-G-04	(G-04)	
Exemplo 1-G-05	(G-05)	
Exemplo 1-G-06	(G-06)	
Exemplo 1-G-07	(G-07)	
Exemplo 1-G-08	(G-08)	
Exemplo 1-G-09	(G-09)	
Exemplo 1-G-10	(G-10)	
Exemplo 1-G-11	(G-11)	
Exemplo 1-G-12	(G-12)	
Exemplo 1-G-13	(G-13)	
Exemplo 1-G-14	(G-14)	

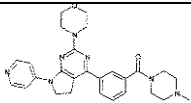
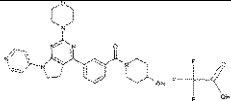
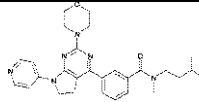
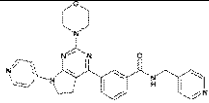
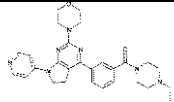
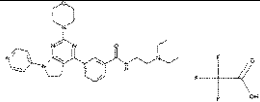
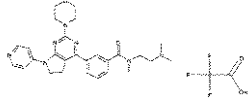
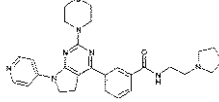
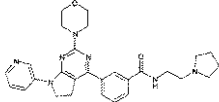
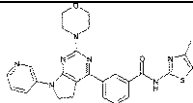
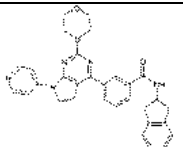
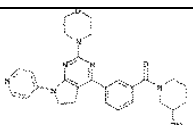
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-15	(G-15)	
Exemplo 1-G-16	(G-16)	
Exemplo 1-G-17	(G-17)	
Exemplo 1-G-18	(G-18)	
Exemplo 1-G-19	(G-19)	
Exemplo 1-G-20	(G-20)	
Exemplo 1-G-21	(G-21)	
Exemplo 1-G-22	(G-22)	
Exemplo 1-G-23	(G-23)	
Exemplo 1-G-24	(G-24)	
Exemplo 1-G-25	(G-25)	
Exemplo 1-G-26	(G-26)	
Exemplo 1-G-27	(G-27)	
Exemplo 1-G-28	(G-28)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-29	(G-29)	
Exemplo 1-G-45	(G-30)	
Exemplo 1-G-31	(G-31)	
Exemplo 1-G-32	(G-32)	
Exemplo 1-G-33	(G-33)	
Exemplo 1-G-34	(G-34)	
Exemplo 1-G-35	(G-35)	
Exemplo 1-G-36	(G-36)	
Exemplo 1-G-37	(G-37)	
Exemplo 1-G-38	(G-38)	
Exemplo 1-G-39	(G-39)	
Exemplo 1-G-40	(G-40)	
Exemplo 1-G-41	(G-41)	
Exemplo 1-G-42	(G-42)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-43	(G-43)	
Exemplo 1-G-44	(G-44)	
Exemplo 1-G-45	(G-45)	
Exemplo 1-G-46	(G-46)	
Exemplo 1-G-47	(G-47)	
Exemplo 1-G-48	(G-48)	
Exemplo 1-G-49	(G-49)	
Exemplo 1-G-50	(G-50)	
Exemplo 1-G-51	(G-51)	
Exemplo 1-G-52	(G-52)	
Exemplo 1-G-53	(G-53)	
Exemplo 1-G-54	(G-54)	 quiral
Exemplo 1-G-55	(G-55)	

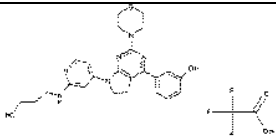
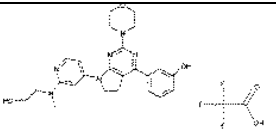
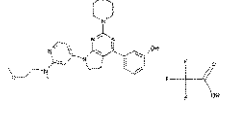
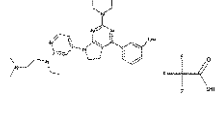
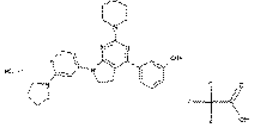
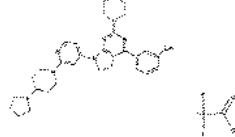
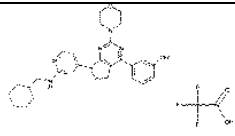
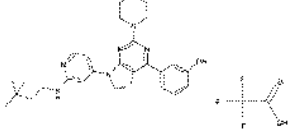
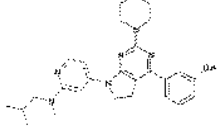
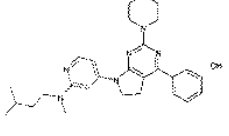
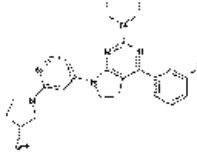
Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-56	(G-56)	
Exemplo 1-G-57	(G-57)	
Exemplo 1-G-58	(G-58)	
Exemplo 1-G-59	(G-59)	
Exemplo 1-G-60	(G-60)	
Exemplo 1-G-61	(G-61)	
Exemplo 1-G-62	(G-62)	
Exemplo 1-G-63	(G-63)	
Exemplo 1-G-64	(G-64)	
Exemplo 1-G-65	(G-65)	
Exemplo 1-G-66	(G-66)	
Exemplo 1-G-67	(G-67)	
Exemplo 1-G-68	(G-68)	 quiral

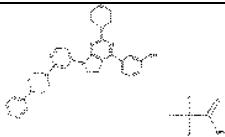
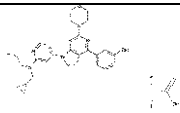
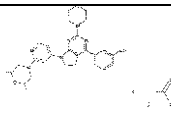
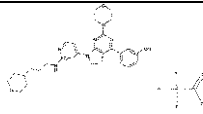
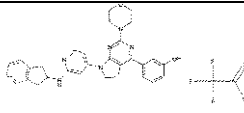
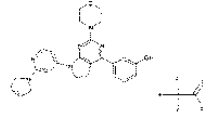
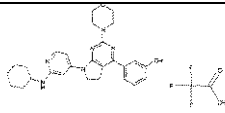
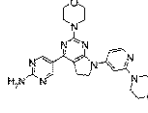
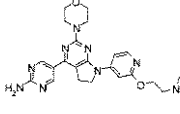
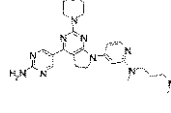
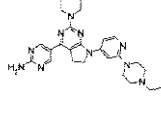
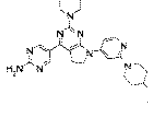
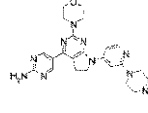
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-69	(G-69)	
Exemplo 1-G-70	(G-70)	
Exemplo 1-G-71	(G-71)	
Exemplo 1-G-72	(G-72)	
Exemplo 1-G-73	(G-73)	
Exemplo 1-G-74	(G-74)	
Exemplo 1-G-75	(G-75)	
Exemplo 1-G-76	(G-76)	
Exemplo 1-G-77	(G-77)	
Exemplo 1-G-78	(G-78)	
Exemplo 1-G-79	(G-79)	
Exemplo 1-G-80	(G-80)	
Exemplo 1-G-81	(G-81)	
Exemplo 1-G-82	(G-82)	

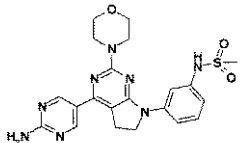
Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-G-83	(G-83)	
Exemplo 1-G-84	(G-84)	
Exemplo 1-G-85	(G-85)	
Exemplo 1-G-86	(G-86)	
Exemplo 1-G-87	(G-87)	
Exemplo 1-G-88	(G-88)	
Exemplo 1-G-89	(G-89)	
Exemplo 1-G-90	(G-90)	
Exemplo 1-G-91	(G-91)	
Exemplo 1-G-92	(G-92)	
Exemplo 1-G-93	(G-93)	
Exemplo 1-G-94	(G-94)	

Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-H-01	(H-01)	
Exemplo 1-H-02	(H-02)	
Exemplo 1-H-03	(H-03)	
Exemplo 1-H-04	(H-04)	
Exemplo 1-H-05	(H-05)	
Exemplo 1-H-06	(H-06)	
Exemplo 1-H-07	(H-07)	
Exemplo 1-H-08	(H-08)	
Exemplo 1-H-09	(H-09)	
Exemplo 1-H-10	(H-10)	
Exemplo 1-H-11	(H-11)	
Exemplo 1-H-12	(H-12)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-H-13	(H-13)	
Exemplo 1-H-14	(H-14)	
Exemplo 1-H-15	(H-15)	
Exemplo 1-H-16	(H-16)	
Exemplo 1-H-17	(H-17)	 quiral
Exemplo 1-H-18	(H-18)	
Exemplo 1-H-19	(H-19)	
Exemplo 1-H-20	(H-20)	
Exemplo 1-H-21	(H-21)	
Exemplo 1-H-22	(H-22)	
Exemplo 1-H-23	(H-23)	

Exemplo N°	Composto N°	Fórmula estrutural
Exemplo 1-H-24	(H-24)	
Exemplo 1-H-25	(H-25)	
Exemplo 1-H-26	(H-26)	
Exemplo 1-H-27	(H-27)	
Exemplo 1-H-28	(H-28)	
Exemplo 1-H-29	(H-29)	
Exemplo 1-H-45	(H-30)	
Exemplo 1-H-31	(H-31)	
Exemplo 1-H-32	(H-32)	
Exemplo 1-H-33	(H-33)	
Exemplo 1-H-34	(H-34)	
Exemplo 1-H-35	(H-35)	
Exemplo 1-H-36	(H-36)	

Exemplo Nº	Composto Nº	Fórmula estrutural
Exemplo 1-I-01	(I-01)	

[000116] Além disso, exemplos de compostos preferíveis entre os compostos de fórmula (I) da presente invenção incluem seguintes números de composto: A-01, A-02, A-03, A-04, A-09, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-32, A-33, A-37, A-38, A-39, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-06, B-07, B-08, B-09, B-13, B-15, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-31, B-32, B-33, B-35, B-36, B-42, B-46, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-08, C-09, C-10, C-11, C-12, 13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22, C-23, C-24, C-25, C-26, C-27, C-28, C-29, C-30, C-31, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-52, C-53, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08, D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144,

D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215, D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, E-01, E-02, E-03, E-04, E-05, E-07, F-01, G-01, G-03, G-05, G-06, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-12, G-13, G-27, G-28, G-29, G-40, G-42, G-43, G-44, G-45, G-47, G-48, G-49, G-50, G-51, G-52, G-53, G-54, G-55, G-56, G-57, G-58, G-59, G-60, G-61, G-62, G-63, G-64, G-65, G-66, G-67, G-68, G-69, G-70, G-71, G-72, G-73, G-74, G-75, G-76, G-77, G-78, G-80, G-81, G-82, G-83, G-84, G-85, G-87, G-89, G-91, G-92, G-93, G-94, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01.

[000117] Além disso, exemplos de compostos mais preferíveis entre os compostos de fórmula (I) da presente invenção incluem os seguintes números de composto: A-01, A-03, A-09, A-10, A-11, A-13, A-14, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-32, A-33, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-08, B-09, B-18, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-32, B-33, B-35, B-36, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-09, C-10, C-11, C-12, C-29, C-30, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08, D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144, D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215,

D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, G-05, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-27, G-49, G-51, G-59, G-67, G-75, G-77, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01.

[000118] Além disso, exemplos de compostos particularmente preferíveis incluem seguintes Composto numbers: A-09, A-14, A-32, A-44, A-48, B-02, B-03, B-09, B-22, B-32, B-35, B-55, C-55, D-01, D-02, D-03, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-42, D-95, D-101, D-102, D-103, D-104, D-108, D-128, D-137, D-138, D-139, D-172, D-223, D-231, D-237, D-242, D-264, D-265, D-273, D-286, D-290, D-307, D-318, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, G-05, G-27, H-12, H-32, K-34.

[000119] Embora estereoisômeros e tautômeros possam existir para o composto da presente invenção dependendo do tipo de substituintes, isolados ou misturas destes isômeros são incluídos na presente invenção.

[000120] Estereoisômeros incluem, por exemplo, enantiômeros, dias-

tereômeros e isômeros cis- e trans- geométricos. Além disso, as formas racêmicas e as outras misturas destas são incluídas nestes isômeros. Em particular, o composto da fórmula (I) inclui estereoisômeros na presente invenção.

[000121] Além disso, diversas formas tautoméricas tais como as formas de enol e imina, as formas ceto e enamina e misturas destas podem existir para o composto da presente invenção e um sal farmaceuticamente aceitável destes. Os tautômeros estão presente em solução como uma mistura de tautômero estabelecidos em formas sólidas, um dos tautômeros é geralmente dominante. Embora um dos tautômeros possa ser descrito, todos os tautômeros do composto da presente invenção são incluídos na presente invenção.

[000122] Além disso, atropisômeros da presente invenção são também incluídos na presente invenção. Atropisômeros referem-se ao Composto I representado pela fórmula (I) capaz de ser separado em isômeros tendo rotação limitada.

[000123] Além disso, o composto como reivindicado na presente invenção, se ele estiver na forma livre ou na forma do sal farmaceuticamente aceitável, é incluído na presente invenção. Não existe nenhuma limitação particular sobre este "sal" contanto que ele forme um sal com o composto representado pela fórmula (I) como reivindicado na presente invenção (também referido como Composto I) e é um sal farmaceuticamente aceitável, e exemplos destes incluem um sal de ácido formado pelo Composto I da presente invenção e um ácido, e um sal básico formado pelo Composto I da presente invenção em uma base.

[000124] O ácido utilizado para preparar um sal de ácido farmaceuticamente aceitável de Composto I da presente invenção é preferivelmente aquele que reage com o Composto I da presente invenção e forma um sal de ácido não-tóxico. Exemplos de sais de ácido incluem cloridratos, bromidratos, iodidratos, nitratos, sulfatos, bissulfatos, fosfa-

tos, fosfatos de ácido, acetatos, lactatos, citratos, citratos de ácido, tartratos, bitartratos, succinatos, oxalatos, malatos, fumaratos, gluconatos, malonatos, sacaratos, benzoatos, mandelatos, salicilatos, trifluoroacetatos, propionatos, glutaratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos e 1,1'-metileno-bis-2-hidróxi-3-naftoatos.

[000125] A base utilizada para preparar um sal básico farmaceuticamente aceitável de Composto I da presente invenção é preferivelmente aquele que reage com o Composto I da presente invenção e forma um sal básico não-tóxico. Exemplos de sais básicos incluem sais de metal alcalino tais como sais de sódio e sais de potássio, sais de metal alcalino terroso tal como sais de cálcio e sais de magnésio, sais de amônio, sais de adição de amina solúveis em água tais como sais de N-metilglucamina, sais de alanol amônio inferior, e sais derivados de outras bases farmaceuticamente aceitáveis de aminas orgânicas.

[000126] Além disso, visto que o Composto I da presente invenção pode absorver umidade, torna-se aderido com umidade e forma um hidrato se deixado descansar ao ar, tais sais são incluídos na presente invenção como sais de Composto I.

[000127] Além disso, embora o Composto I da presente invenção possa também absorver alguns tipos de solventes resultando na formação do solvato, tais sais são também incluídos na presente invenção como sais de Composto I.

Processo Típico para Produzir o Composto de Fórmula (I)

[000128] Embora o composto da presente invenção representado pela fórmula (I) possa ser produzido de acordo com o métodos de síntese orgânica ordinária tal como o processo indicado abaixo, o processo de produção de compostos representados pela fórmula (I) da presente invenção não está limitado a ele. Além disso, no processo de produção indicado abaixo, no caso em que grupos definidos são sub-

metidos à conversão química indesejável sob as condições do processo utilizado, a produção pode ser realizada utilizando um método tal como proteção e desproteção de grupos funcionais, a menos que especificamente estabelecido de outro modo na descrição. Um exemplo do procedimento para seleção, bem como grupos de proteção de acoplamento e remoção é o método descrito em Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª edição, Wiley-VCH, inc., 1999), e estes métodos podem ser adequadamente utilizados dependendo das condições de reação. Além disso, a ordem das etapas de reação, tal como a introdução de substituintes, podem ser alteradas quando necessário. Além disso, no processo de produção abaixo descrito, um produto desejado pode ser obtido realizando-se uma reação de modificação de grupo funcional em um estágio adequado na série de etapas de reação após ter realizado a reação com um material bruto tendo um grupo funcional servindo como um precursor. A reação de modificação de grupo funcional pode ser realizada pelo método descrito, por exemplo, em Smith e March, "March's Advanced Organic Chemistry" (5ª edição, Wiley-VCH, inc., 2001) ou Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers, inc., 1989). Produtos comercialmente disponíveis podem ser utilizados para os compostos de material bruto usados durante a produção, ou os compostos de material bruto podem também ser produzidos de acordo com o métodos usuais quando necessário.

[000129] Além disso, no seguinte processo de produção e explicação deste, R¹ refere-se ao anteriormente definido R¹ ou R¹ protegido com um grupo de proteção. Exemplos específicos de R¹ protegido com um grupo de proteção incluem substituintes cíclicos em que -COOH, -OH, -CONH₂, -CONRH ou um grupo amino primário ou secundário, contido em substituintes -Cyc, -C₁₋₆ alquilenos-OR, -C₁₋₆ alquilenos-NRR', -C₁₋₆ alquilenos-CONRR', -C₁₋₆ alquilenos-NRCOR', -C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -OR, -

O-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -O-COOR, -O-COR, -O-CONRR', -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilenos-NR'R", -NR-C₁₋₆ alquilenos-OR', -CO-Cyc, -CO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -COOR, -COO-C₁₋₆ alquilenos-OR, -COO-C₁₋₆ alquilenos-NRR', -COO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -CONRR', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OR', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-NR'R", -CONR-C₁₋₆ alquilenos-CONR'R", -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -SO₂NRR', -NRSO₂R' e -NH-NH₂ (onde R, R', R" e Cyc são os mesmos como anteriormente definido) entre os substituintes T, são protegidos um grupo de proteção.

[000130] Além disso, X', Y' e Z' ou têm os mesmos significados de X, Y e Z definidos na fórmula geral (I), ou indicam X, Y e Z protegido com um grupo de proteção dependendo do caso. Além disso, L refere-se a um grupo de saída, e representa, por exemplo, um átomo de halogênio (preferivelmente, átomo de cloro, bromo, iodo), um grupo de saída de sulfonilóxi tal como um -metanossulfonilóxi, -trifluorometanossulfonilóxi ou -p-toluenossulfonilóxi, um grupo C₁₋₄ alcóxi tal como metóxi, etóxi ou t-butóxi, um grupo C₁₋₄ alquilcarbonilóxi tal como acetilóxi, propionilóxi ou t-butilcarbonilóxi, ou um grupo C₁₋₄ alcóxicarbonilóxi tal como metoxicarbonilóxi, etoxicarbonilóxi ou t-butoxicarbonilóxi (-O-Boc). Além disso, Hal representa um átomo de halogênio, exemplos dos quais incluem um átomo de cloro, átomo de bromo e átomo de iodo, com um átomo de cloro sendo preferível. Além disso, PG representa um grupo de proteção benzila tal como 2,4-dimetoxibenzila ou 4-metoxibenzila, enquanto PG₂ representa um grupo de proteção de, por exemplo, um grupo C₁-C₆ alquilcarbonila tal como um grupo acetila, um grupo C₁-C₆ alcóxicarbonila tal como um grupo t-butoxicarbonila, um grupo arilC₁-C₆alcóxicarbonila tal como um grupo benziloxicarbonila, ou um grupo C₁-C₆ alquilsilila tal como um grupo t-butildimetilsilila.

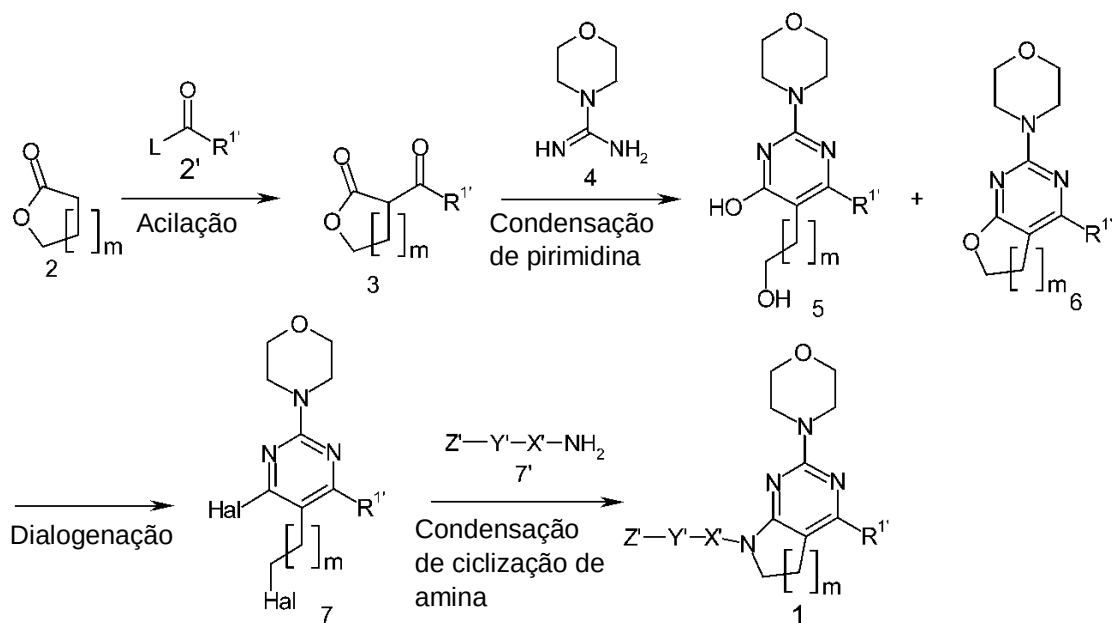
[000131] Além disso, acilação refere-se a uma reação em que um substituinte desejado é adicionado ou substituído em uma posição específica por meio de um grupo carbonila.

[000132] Todavia, compostos representados pela fórmula geral (I) descritos nas seguintes etapas de reação são compostos da presente invenção representados pela fórmula geral (I) ou os referidos compostos em que os substituintes são protegidos com grupos de proteção adequados. Entre os compostos representados pela fórmula geral (I), o referido compostos protegido com um grupo de proteção permite os compostos da presente invenção representados pela fórmula geral (I) ser obtidos seguindo adequadamente através de uma etapa de desproteção de acordo com o métodos usuais. Também etapas de proteção e etapas de desproteção de acordo com o métodos usuais são adequadamente incluídos nas seguintes etapas de reação.

[000133] Além disso, T, n, m, X, Y, R¹ e R^{1a} são os mesmos como na fórmula (I) previamente definida.

Método de Síntese Típica de Composto de Fórmula (I)

Etapas de Reação 1A



[000134] Nas fórmulas, L é um grupo de saída, preferivelmente um átomo de halogênio, Grupo C₁₋₄ alcóxi ou grupo C₁₋₄ alquilcarbonilóxi, e mais preferivelmente um átomo de cloro, grupo metóxi ou grupo metilcarbonilóxi. Além disso, Hal, X', Y', Z', m e R^{1'} são os mesmos como

anteriormente definido.

[000135] Um processo de produção presente converte um derivado de pirimidina 5 ou 6, obtido por condensação de um derivado de 3-acil-(γ ou δ)-lactona 3 e um derivado de guanidina 4 (por exemplo, Lancaster inc.) em uma forma dialogenada 7 seguido por ciclização e condensação com uma amina primária para obter o Composto 1 da presente invenção.

[000136] O derivado de 3-acil-(γ ou δ)-lactona 3 pode ser facilmente preparado por acilação de uma (γ ou δ)-lactona 2 comercialmente disponível utilizando um método conhecido (T. Miyadera, e outro, Chem. Pharm. Bull. Jpn., Vol. 12, pp. 1344, 1964; K. Zbigniew, e outro, J. Org. Chem., Vol. 52, pp. 4601, 1987; P.M. Pihko, e outro, Synlett., Vol. 12, pp. 2115, 2004). A saber, um Composto representado pela fórmula 3 pode ser produzido reagindo-se (γ ou δ)-lactona 2 com um agente de acilação 2' (tal como cloreto de ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico ou anidrido de ácido carboxílico) tendo um grupo desejado R^{1'} no solvente adequado (tal como tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno ou benzeno, e preferivelmente tetraidrofurano, éter dietílico, tolueno ou benzeno) na presença da base adequada (tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidreto de potássio, hidreto de sódio, bis-trimetilsililamida de potássio, metal de sódio, bis-trimetilsililamida de sódio, diisopropilamida de lítio ou bis-trimetilsililamida de lítio, e preferivelmente diisopropilamida de lítio, bis-trimetilsililamida de lítio, metóxido de sódio ou metal de sódio) e em uma temperatura adequada (embora variando de acordo com os tipos de solvente e base e similares, a temperatura de reação é normalmente de -78°C até a temperatura ambiente e preferivelmente -78 a 0°C). Embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 1 minuto a 24 horas e preferivelmente 30 minutos a 5 horas.

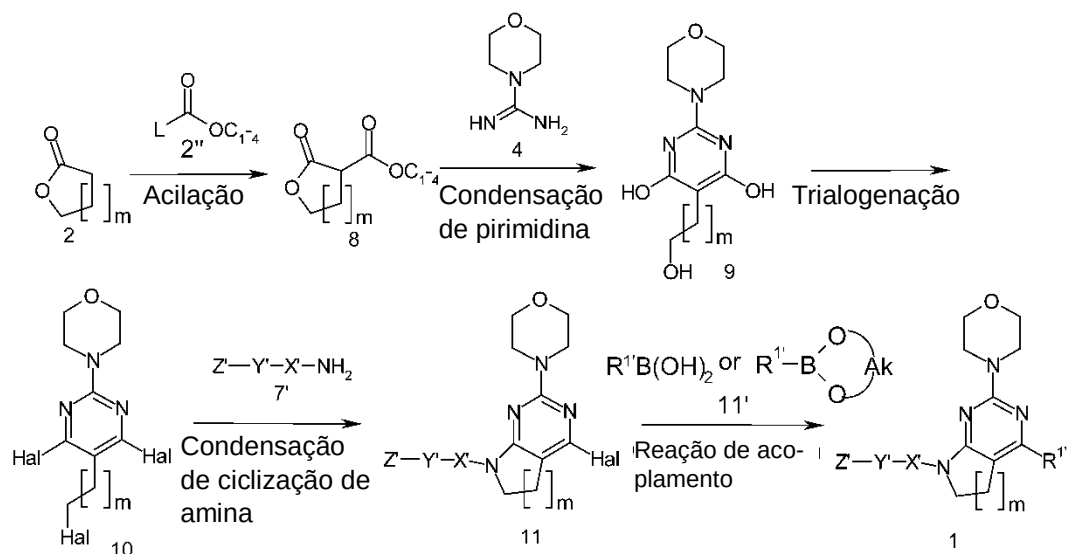
[000137] A conversão de 3 obtida da maneira descrita acima para o derivado de piridina 5 ou 6 pode ser realizada utilizando um composto amínico conhecido na forma de derivado de guanidina 4 em concorrência com uma reação de condensação conhecida (M. Samimi, e outro, Tetrahedron Lett., Vol. 13, pp. 3457, 1972; A. Gangjee, e outro, J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000). A saber, um composto representado pela fórmula 5 e fórmula 6 pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 3 com o derivado de guanidina 4 (incluindo sais de ácido inorgânico ou orgânico deste) no solvente adequado (tal como metanol, etanol, t-butanol, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietanol, éter dietílico, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrila, tolueno ou benzeno, e preferivelmente metanol, etanol, t-butanol, tetraidrofurano, dimetoxietanol ou 1,4-dioxano) e na presença da base adequada (tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de potássio, t-butoxido de potássio, hidreto de potássio, hidreto de sódio, bis-trimetilsililamida de potássio, bis-trimetilsililamida de sódio, metal de sódio, bis-trimetilsililamida de lítio, diisopropilamida de lítio ou trietilamina, e preferivelmente metóxido de sódio, etóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de potássio, t-butoxido de potássio ou trietilamina) e em uma temperatura adequada (embora variando de acordo com os tipos de solvente e base e similares, a temperatura de reação é normalmente da temperatura ambiente até 150°C e preferivelmente temperatura ambiente até 120°C). A mistura reacional pode ser irradiada com micro-ondas para acelerar a reação.

[000138] Um Composto representado pela fórmula 7 pode ser produzido reagindo-se por dialogenação (e preferivelmente dicloração) um derivado de pirimidina representado pela fórmula 5 ou 6, ou uma mistura deste, de acordo com um método conhecido (A. Gangjee, e outro,

J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; P. Rajamanickam, e outro, Indian J. Chem., Seção B, Vol. 26B, pp. 910, 1987). A saber, um composto representado pela fórmula 7 pode ser produzido reagindo-se um derivado de pirimidina representado pela fórmula 5 ou 6 ou uma mistura deste com um agente de halogenação adequado (tal como oxicloreto de fósforo, cloreto de tionila ou reagente de Vilsmeier, e preferivelmente oxicloreto de fósforo ou reagente de Vilsmeier) no solvente adequado (tal como dimetilsulfóxido, diclorometano, tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrila, tolueno, benzeno ou nitrobenzeno, e preferivelmente dimetilformamida ou diclorometano) ou na ausência de solvente, e em uma temperatura adequada (embora variando de acordo com os tipos de solvente e base e similares, a temperatura de reação é, por exemplo, da temperatura ambiente até 150°C e preferivelmente da temperatura ambiente até 120°C). Além disso, embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 200 horas e preferivelmente 5 a 100 horas. A mistura reacional pode ser irradiada com micro-ondas para acelerar a reação.

[000139] Um composto representado pela fórmula 1 pode ser obtido por uma reação de condensação conhecida (A. Gangjee, e outro, J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; C.A. Leach, e outro, J. Med. Chem., Vol. 35, pp. 1845, 1992) um composto representado pela fórmula 7 com um derivado de amina primária adequado 7' tendo compostos desejados -X'-Y' e Z' adquiridos comercialmente ou sintetizados. A saber, um composto representado pela fórmula 1 pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 7 com um derivado de amina primária adequado 7' tendo compostos desejados no solvente adequado (tal como tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido,

acetona, acetonitrila, tolueno ou benzeno, e preferivelmente tolueno, 1,4-dioxano, ou dimetoxietano) na presença do catalisador de paládio adequado (tal como PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$, $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, paládio carbono ou paládio preto, e preferivelmente PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$ ou $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$), um ligante (tal como PPh_3 , $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, dppf, BINAP, 2',6'-dimetóxi-2-(dicroexilfosfino)bifenila (S-Fos), 2-dicroexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenila (X-Fos), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos) ou 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno), e uma base adequada (tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de sódio, t-butóxido de potássio, bis-trimetilsililamida de potássio, bis-trimetilsililamida de sódio, metal de sódio, bis-trimetilsililamida de lítio, diisopropilamida de lítio, carbonato de cézio ou fosfato de potássio, e preferivelmente carbonato de cézio, hidróxido de sódio, t-butóxido de sódio, fosfato de potássio ou bis-trimetilsililamida de lítio). Embora variando de acordo com os tipos de solvente e base e similares, a temperatura de reação é, por exemplo, da temperatura ambiente até 160°C e preferivelmente 100 a 160°C. Além disso, embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 10 horas e preferivelmente 30 minutos a 5 horas. A mistura reacional pode ser irradiada com micro-ondas para acelerar a reação.

Etapa de Reação 1B

[000140] Nas fórmulas, $-\text{OC}_{1-4}$ representa $-\text{C}_{1-4}$ alquilóxi (e preferivelmente -metóxi), $-\text{Ak}-$ representa uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada composta de 1 a 6 átomos de carbono (e preferivelmente - (1,1,2,2-trimetil-etileno)-), e L, m, Hal, X', Y', Z' e $\text{R}^{1'}$ são como anteriormente definidos.

[000141] Um processo de produção presente é um processo para obter o composto 1 da presente invenção convertendo um derivado de triidróxi 9, obtido por condensação em 3- C_{1-4} alcoxicarbonil-(γ ou δ)-lactona 8 e derivado de guanidina 4, em uma forma de trialogênio (e preferivelmente uma forma de tricloro) 10, seguido por realização de uma reação de condensação por ciclização com uma amina primária 7' tendo um grupo desejado e uma reação de acoplamento com um derivado de ácido borônico 11'.

[000142] A 3- C_{1-4} alcoxicarbonil-(γ ou δ)-lactona 8 pode ser produzida reagindo-se com um agente de acilação adequado (agente de acilação 2'' tendo um grupo $-\text{C}_{1-4}$ alquilóxi em vez de $-\text{R}^{1'}$ em agente de acilação 2' na etapa de reação 1A (e neste momento, L é preferivelmente um átomo de cloro, -metóxi ou -metilcarbonilóxi), tal como cloroformiato de metila ou carbonato de dimetila, podem ser utilizados) em concordân-

cia com o método para obtenção de 3 de 2 na etapa de reação 1A.

[000143] A conversão do resultante 8 no derivado de pirimidina 9 pode ser realizada por uma reação de condensação com o derivado de guanidina 4 em concordância com o método para obtenção de Composto 5 ou Composto 6 de Composto 3 de etapa de reação 1A (D.L. Dunn, e outro, J. Org. Chem., Vol. 40, pp. 3713, 1975; K. Burdeska, e outro, Helv. Chim. Acta., Vol. 64, pp. 113, 1981; P. Wang, e outro, Huaxue Xuebao, Vol. 42, pp. 722, 1984). A saber, um composto representado pela fórmula 9 pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 8 com o derivado de guanidina 4 (tal como um derivado de guanidina ou sal de ácido inorgânico ou sal de ácido orgânico deste) no solvente adequado (tal como metanol, etanol, t-butanol, tetraidrofurano, dimetoxietanol ou 1,4-dioxano) e na presença da base adequada (tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de potássio, t-butoxido de potássio ou trietilamina) em uma temperatura adequada (a partir da temperatura ambiente até o ponto de ebulição de solvente).

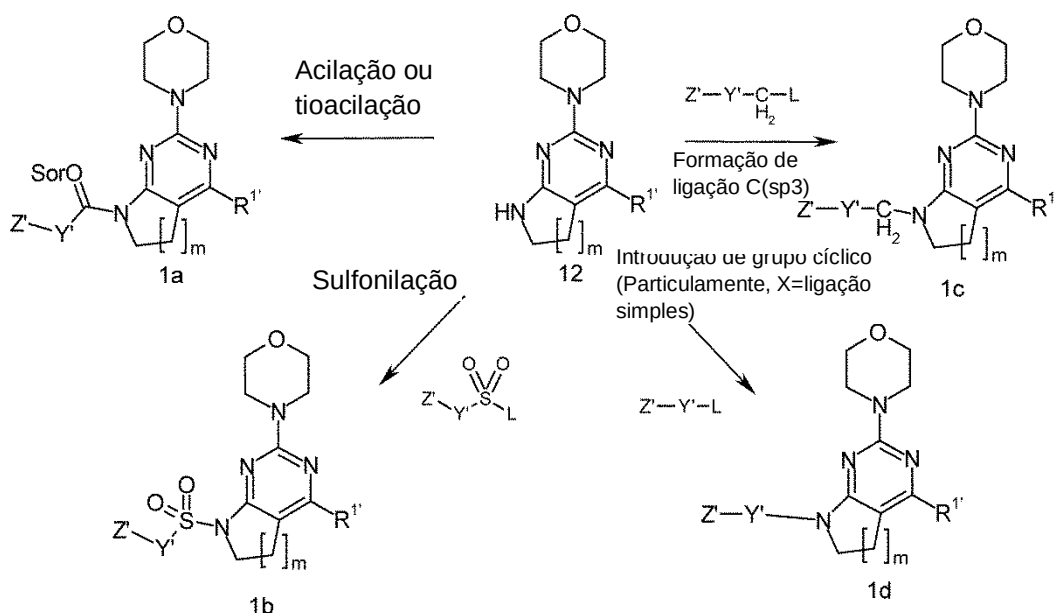
[000144] Uma forma de trialogênio 10 representado pela fórmula 10 pode ser produzida em concordância com a etapa de reação para converter o Composto 5 ou Composto 6, ou uma mistura de Composto 5 e Composto 6, em 7 na etapa de reação 1A. A saber, um composto representado pela fórmula 10 pode ser obtido por halogenação de um composto representado pela fórmula 9 no solvente adequado (tal como dimetilformamida ou diclorometano) ou na ausência de solvente com um agente de halogenação adequado (tal como oxicloreto de fósforo ou cloreto de tionila) em uma temperatura adequada (tal como de da temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente ou reagente) (A. Gangjee, e outro, J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; P. Rajamanickam, e outro, Indian J. Chem., Seção B, Vol. 26B, pp. 910, 1987).

[000145] Um composto representado pela fórmula 11 pode ser obtido por uma reação de condensação com um composto representado pela fórmula 10 e uma amina primária 7' tendo o grupo desejado -X'-Y'-Z' em concordância com a etapa de reação de Composto 7 em Composto 1 na etapa de reação 1A (A. Gangjee, e outro, J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; C.A. Leach, e outro, J. Med. Chem., Vol. 35, pp. 1845, 1992). A saber, um composto representado pela fórmula 11 pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 10 com a amina primária 7' no solvente adequado (tal como tolueno, 1,4-dioxano ou dimetoxietano), na presença do catalisador de paládio adequado (tal como PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ ou Pd(O₂CCF₃)₂), ligante (tal como PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, ou 2',6'-dimetóxi-2-(dícicloexilfosfino)bifenila (S-Fos)), e uma base adequada (tal como carbonato de cézio, hidróxido de sódio, t-butóxido de potássio, hidreto de sódio, fosfato de potássio ou bis-trimetilsililamida de lítio (LiN(TMS)₂) em uma temperatura adequada (temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente/reagente).

[000146] Além disso, um composto representado pela fórmula 11 pode também ser sintetizado realizando-se uma reação similar na ausência de catalisador de paládio e ligante na reação descrita acima (E. Bisagni, e outro, J. Org. Chem., Vol. 47, pp. 1500, 1982).

[000147] Um composto representado pela fórmula 1 pode ser obtido utilizando-se uma reação de condensação conhecida entre um composto representado pela fórmula 11 e um derivado de ácido borônico tendo um grupo desejado R^{1'} representado pela fórmula 11' (M. Havelkova, e outros, Synlett., pp. 1145, 1999; G. Luo, e outros, Tetrahedron Lett., Vol. 43, pp. 5739, 2002). A saber, na reação com o derivado de ácido borônico 11', um composto representado pela fórmula 1 pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 11 com o derivado de ácido borônico 11' (tal como ácido fenilborônico op-

cionalmente substituído, ácido heteroarilborônico opcionalmente substituído ou éster de ácido borônico tal como éster de pinacol de ácido arilborônico) no solvente adequado (tal como tolueno, tetraidrofurano, 1,4-dioxano ou dimetoxietano) e na presença do catalisador de paládio adequado (tal como PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$ ou $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$), ligante (tal como PPh_3 , $\text{P}(\text{o-tol})_3$, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, dppf, BINAP, 2',6'-dimetóxi-2-(dícicloexilfosfino)bifenila (S-Fos), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno)), e uma base adequada (tal como carbonato de cézio, hidróxido de sódio, t-butóxido de potássio, fosfato de potássio ou bis-trimetilsililamida de lítio ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$) em uma temperatura adequada (0 a 110°C e preferivelmente 25°C a 110°C). Além disso, um composto representado pela fórmula 1 pode também ser produzido utilizando um composto de aril zinco preparado com um método conhecido em vez de ácido borônico (Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2ª ed., 2004, Vol. 2, pp. 815).

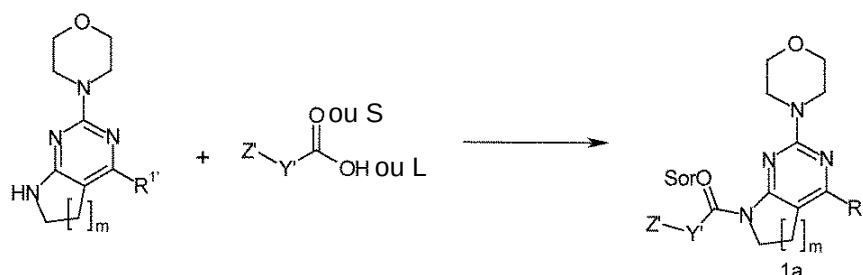


[000148] Nas fórmulas, L , Y' , Z' , m e $\text{R}^{1'}$ são os mesmos como anteriormente definido. Além disso, um "grupo cíclico" aqui se refere a um grupo cíclico desejado selecionado do grupo de grupos de ligação anteriormente definidos para Y .

[000149] Um processo de produção presente é um processo de produção típico para produzir várias variações de fórmula geral (I) tendo grupos representados por Z'-Y'-CO-, Z'-Y'-CS-, Z'-Y'-SO₂-, Z'-Y'-CH₂- ou Z'-Y'- (neste momento X' é uma ligação simples) para os grupos anteriormente mencionados Z'-Y'-X'. A saber, este processo permite a obtenção de compostos 1a a 1d submetendo um composto amino representado pela fórmula 12 capaz de ser produzido na etapa de reação 3C a ser descrito posteriormente, à acilação, tioacilação, sulfonilação, reação de formação de ligação de C(sp³)-N ou reação de introdução de grupo cíclico utilizando métodos conhecidos.

Produção de compostos representados pela fórmula 1a (Parte 1)

[000150] Um composto representado pela fórmula 1a pode ser facilmente preparado por acilação ou tioletioacilação de um composto representado pela fórmula 12 (que pode ser preparado na etapa de reação 3C a ser descrita posteriormente) por um método conhecido (reação de acilação na presença de haleto carboxílico, anidrido carboxílico ou agente de condensação (método de haleto de ácido, método de anidrido de ácido misto ou método de condensação)) (Referência: Experimental Chemistry Course, 4th ed. (Maruzen), Vol. 22, pp. 137; Tetrahedron, Vol. 57, pp. 1551, 2001).



[000151] Nas fórmulas, Y', Z', m e R^{1'} são os mesmos como anteriormente definido, o L referido aqui representa um grupo de saída (a ser descrito em detalhes posteriormente), preferivelmente representa um átomo de halogênio, -C₁₋₄ alcóxi ou -C₁₋₄ alquilcarbonilóxi, e mais preferivelmente um átomo de cloro, -metóxi ou -metilcarbonilóxi.

[000152] Esta reação é obtida reagindo-se um composto representado pela fórmula 12 com um ácido carboxílico tendo um derivado de Z'-Y'- ou um reativo desejado do referido ácido carboxílico (haleto de ácido, anidrido de ácido misto ou éster ativo) na etapa para produzir o Composto 1a.

[000153] Esta reação é realizada, por exemplo, por um método de haleto ácido, um método de anidrido de ácido misto, um método de éster ativo ou um método de condensação.

[000154] O método de haleto de ácido é obtido produzindo-se um haleto de ácido (L é um átomo de halogênio e preferivelmente um átomo de cloro na fórmula anteriormente mencionada Z'-Y'-CO-L ou Z'-Y'-CS-L) reagindo-se um ácido carboxílico (Z'-Y'-COOH), ácido tiocarboxílico (Z'-Y'-CSOH) ou ácido ditiocarboxílico(Z'-Y'-CSSH) e similares tendo um Z'-Y'- desejado com um agente de halogenação (tal como cloreto de tionila, cloreto oxálico ou pentacloreto de fósforo) em um solvente inerte e em seguida reagindo este haleto de ácido com um composto representado pela fórmula 12 em um solvente inerte. A reação pode ser realizada na presença de base neste momento.

Exemplos de solventes inertes utilizados incluem diclorometano, tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, acetona, acetonitrila, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tolueno e benzeno, ao mesmo tempo que os exemplos preferíveis incluem diclorometano, tetraidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida e acetonitrila.

[000155] Exemplos de bases utilizadas incluem trietilamina, diisopropilamina, piridina, dimetilaminopiridina, hidreto de potássio, hidreto de sódio, bis-trimetilsililamida de potássio, bis-trimetilsililamida de sódio, metal de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, bis-trimetilsililamida de lítio e diisopropilamida de lítio, ao mesmo tempo que exemplos preferíveis incluem trietilamina, diisopropilamina, piridina, dimetilaminopiridina, carbonato de potássio e carbonato de

césio.

[000156] Embora variando de acordo com os tipos de solvente e base e similares, a temperatura de reação é, por exemplo, de -20°C até o ponto de ebulição do solvente, e preferivelmente da temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente tanto para a reação com agente de halogenação quanto para a reação entre o haleto de ácido e o Composto 12. Embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é de 15 minutos a 100 horas e preferivelmente de 30 minutos a 80 horas.

[000157] O método de anidrido de ácido misto é obtido reagindo-se um halogenoformiato de C₁₋₆ alquila ou anidrido de C₁₋₆ alquilcarboxílico (onde, a C₁₋₆ alquila representa um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono) com um ácido carboxílico tendo um Z'-Y'- desejado (tal como Z'-Y'-COOH ou Z'-Y'-CSOH) para produzir um anidrido de ácido misto (neste tempo L representa C₁₋₆ alquilcarbonilóxi e preferivelmente metoxicarbonilóxi ou etoxicarbonilóxi na fórmula anteriormente mencionada Z'-Y'-CO-L ou Z'-Y'-CS-L) seguido reagindo o anidrido de ácido misto e um composto representado pela fórmula 12. A reação para produzir o anidrido de ácido misto é realizada reagindo-se um composto incluindo um halogenocarbonato de C₁₋₆ alquila como clorocarbonato de metila, clorocarbonato de etila, clorocarbonato de isobutila ou clorocarbonato de hexila (e preferivelmente clorocarbonato de etila ou clorocarbonato de isobutila), um anidrido de C₁₋₆ alquilcarboxílico tal como anidrido acético ou anidrido propiônico (e preferivelmente anidrido acético), e é preferivelmente realizada em um solvente inerte na presença de base.

[000158] As mesmas bases e solventes inertes utilizados no método de haleto de ácido desta etapa são utilizados para a base e solvente inerte. Embora variando de acordo com o tipo de solvente e similares, a temperatura de reação é normalmente de -20 a 50°C (e preferivel-

mente de 0 a 30°C). Embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 15 minutos a 24 horas (e preferivelmente de 30 minutos a 15 horas).

[000159] O método de condensação é realizado diretamente reagindo um composto representado pela fórmula 12 com um ácido carboxílico (Z'-Y'-COOH), ácido tiocarboxílico (Z'-Y'-CSOH) ou ácido ditiocarboxílico (Z'-Y'-CSSH) tendo um Z'-Y'- desejado em solvente inerte, na presença do agente de condensação e na presença ou ausência da base (e preferivelmente na presença da base).

[000160] Exemplos dos solventes inertes utilizados incluem diclorometano, tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrila, tolueno e benzeno, ao mesmo tempo que exemplos preferíveis incluem diclorometano, tetraidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida e acetonitrila.

[000161] Além disso, exemplos dos agentes de condensação utilizados incluem 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC), 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)-fosfônio (PyBrOP), cloridrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida(WSCI) ou hexafluorofosfato de (benzotriazolilóxi)tripirrolidino-fosfônio (PyBOP), 3-hidróxi-4-oxo-3,4-diidro-1,2,3-benzotriazina (HODhBt) e hidroxibenzotriazol (HOBt). Além disso, outros exemplos incluem a combinação de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida(EDC) e N-hidroxibenzotriazol (HOBt) e a combinação de cloridrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCI) e 3-hidróxi-4-oxo-3,4-diidro-1,2,3-benzotriazina (HODhBt).

[000162] Além disso, exemplos de bases utilizadas incluem diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, hidreto de potássio, hidreto de sódio, bistrimetilsililamida de potássio, sodium bistri-

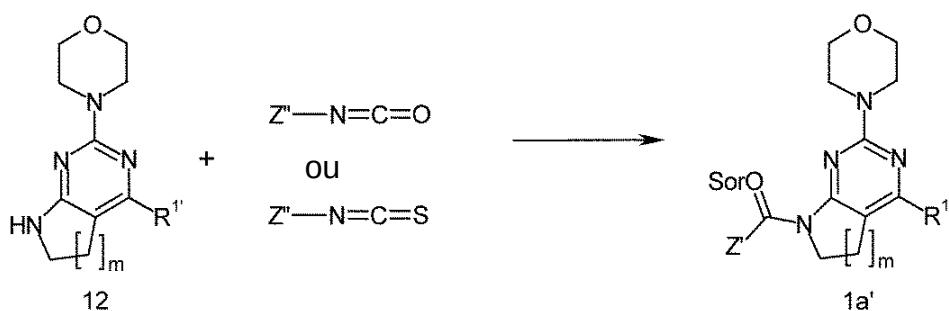
metilsililamida de sódio, metal de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, bistrimetilsililamida de lítio, diisopropilamida de lítio, e exemplos preferíveis incluem diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, carbonato de potássio, carbonato de cério, hidreto de sódio.

[000163] Esta reação permite a produção reagindo em uma temperatura de reação adequada (embora variando de acordo com os tipos de solvente e base e similares, a temperatura de reação é, por exemplo, de 0°C ao ponto de ebulição do solvente e preferivelmente da temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente).

Produção de compostos representados pela fórmula 1a (Parte 2)

[000164] Exemplos de produção de compostos representados pela fórmula 1a, em particular aqueles tendo um grupo Z'-Y'-CO- e grupo Z'-Y'-CS- em que Y' é uma ligação simples (compostos representados pela seguinte fórmula 1a') (método utilizando isocianato ou tioisocianato, método utilizando um agente de carbonilação ou agente de tiocarboxilação, ou método utilizando um haleto de carbamoila ou haleto de tiocarbamoila)

Método Utilizando Isocianato ou Tioisocianato



[000165] A reação indicada na fórmula de reação acima (em que, Y', m e R^{1'} são os mesmos como anteriormente definido, e Z' e Z'' será definida posteriormente) é um método para produzir um composto representado pela fórmula 1a' reagindo um isocianato (Z''-N=C=O) ou tioisocianato (Z''-N=C=S) servindo como um precursor capaz de ser derivado em um Z' desejado com um composto representado pela

fórmula 12.

[000166] Um composto representado pela fórmula 1a' é particularmente um composto representado pela fórmula 1a em que Y' é uma ligação simples e tem um grupo Z'-CO- e um grupo Z'-CS-, e neste momento, Z' particularmente refere-se a um grupo entre os grupos de Z selecionados dos seguintes grupos: -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilenos, -COOR', -NR-C₁₋₆ alquilenos, -CONR'R", -NR-C₁₋₆ alquilenos, -NR'R", -NR-C₁₋₆ alquilenos, -NR'COR", -NR-C₁₋₆ alquilenos, -OR', -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO-C₁₋₆ alquilenos, -Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆ alquilenos, -Cyc, -NR-C₁₋₆ alquilenos, -Cyc, -NR-C₁₋₆ alquilenos, -Cyc-CO-Cyc e -NR-C₁₋₆ alquilenos, -Cyc-NR'-Cyc, ou o grupo protegido acima com um grupo de proteção adequado, e este método é uma reação para produzir o referido composto.

[000167] Esta reação pode ser realizada reagindo um composto representado pela fórmula 12 com um isocianato (Z''-N=C=O) ou tioisocianato (Z''-N=C=S) que é um precursor para derivar em um desejado Z'(e neste momento, exemplos de Z'' incluem -R (e este R não é um átomo de hidrogênio), -C₁₋₆ alquilenos, -COOR', -C₁₋₆ alquilenos, -CONR'R", -C₁₋₆ alquilenos, -NR'R", -C₁₋₆ alquilenos, -NR'COR", -C₁₋₆ alquilenos, -OR', -Cyc, -Cyc-Cyc, -Cyc-CO-Cyc, -Cyc-CO-C₁₋₆ alquilenos, -Cyc, -Cyc-NR'-Cyc, -Cyc-NR'-C₁₋₆ alquilenos, -Cyc, -C₁₋₆ alquilenos, -Cyc, -C₁₋₆ alquilenos, -Cyc-CO-Cyc, -C₁₋₆ alquilenos, -Cyc-NR'-Cyc ou os grupos protegidos acima com um grupo de proteção adequado) em um solvente inerte e na presença de base.

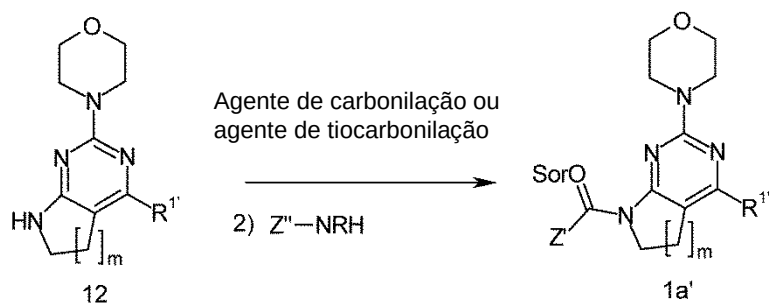
[000168] Exemplos de solventes inertes utilizados incluem solventes com base em halogênio tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono ou 1,2-dicloroetano, solventes com base em éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano ou dimetoxietano, solventes com base aromática tais como benzeno, tolueno, xileno, quinolina ou clorobenzeno, cicloexano, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dime-

tilimidazolidinona, dimetilformamida, N-metilpirrolidona e acetonitrila, exemplos preferíveis incluem solventes com base em halogênio tal como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono ou 1,2-dicloroetano, solventes com base em éter tais como éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano ou dimetoxietano, solventes com base aromática tais como benzeno, tolueno, xileno, quinolina ou clorobenzeno, dimetilacetamida, dimetilformamida e N-metilpirrolidona, e os exemplos mais preferíveis incluem 1,2-dicloroetano, tetraidrofurano e tolueno.

[000169] Exemplos de bases utilizadas incluem aminas tais como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, piridina, dimetilaminopiridina e pirazina, ao mesmo tempo que exemplos preferíveis incluem trietilamina e dimetilaminopiridina. Embora variando de acordo com o tipo de solventes utilizados e similares, a temperatura de reação é normalmente de -30 a 200°C e preferivelmente de 20 a 120°C. Embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 10 minutos a 48 horas e preferivelmente 30 minutos a 48 horas.

[000170] Os compostos sintetizados com a reação anteriormente mencionada podem também ser sintetizados por métodos alternativos. O seguinte fornece uma descrição daqueles métodos alternativos.

[Método Alternativo 1] Método de Utilização de Agente de Carbonilação ou Agente de Tiocarbonilação



[000171] A reação representada pela fórmula de reação acima (em que, Z', Z'', m e R^{1'} são os mesmos como anteriormente definido) é uma reação para produzir um composto representado pela fórmula 1a'

acima, reagindo um composto representado pela fórmula 12 com uma amina na forma do precursor capaz de ser derivado em um Z'- (Z''-NHR) desejado em um solvente inerte e na presença do agente de carbonilação ou agente de tiocarbonilação. Nesta reação, Z''-NHR pode ser introduzido no composto representado pela fórmula 12 após ter reagido o agente de carbonilação ou agente de tiocarbonilação, ou o agente de carbonilação ou agente de tiocarbonilação e Z''-NHR podem ser introduzidos simultaneamente no composto representado pela fórmula 12. Além disso, esta reação pode também ser realizada na presença de base (e preferivelmente na presença de base).

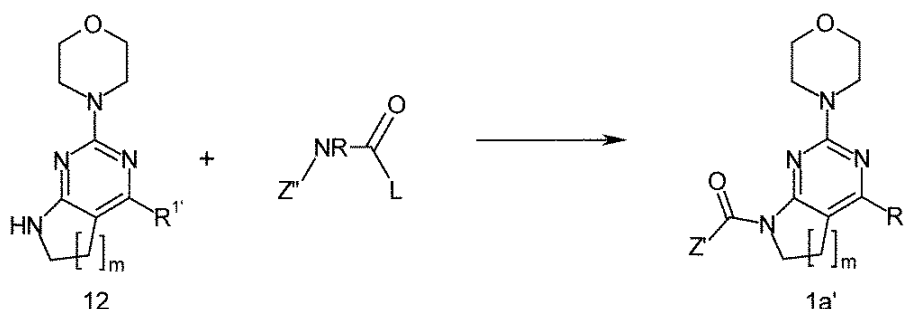
[000172] Exemplos do agente de carbonilação incluem fosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, ácido halogenofórmico (e preferivelmente ácido clorofórmico), éster de C₁₋₆ alquila de ácido halogenofórmico (preferivelmente o éster de C₁₋₆ de ácido alquilclorofórmico, e mais preferivelmente cloroformiato de metila ou cloroformiato de etila), éster de nitrofenila de ácido halogenofórmico (e preferivelmente cloroformiato de 4-nitrofenila), C₁₋₆ alquila anidrido de ácido carboxílico (e preferivelmente anidrido de ácido acético), ao mesmo tempo que exemplos preferíveis incluem fosgeno, trifosgeno, ácido clorofórmico, cloroformiato de metila, cloroformiato de etila, cloroformiato de 4-nitrofenila e anidrido acético, e exemplos de agentes de tiocarbonilação incluem tiofosgeno, com o tiofosgeno sendo utilizado preferivelmente.

[000173] Na amina servindo como um precursor do desejado -Z' (Z''-NHR), Z'' é neste momento definido pelo método anteriormente mencionado que utiliza isocianato ou tioisocianato, e R é o mesmo como anteriormente definido.

[000174] Os solventes inertes e bases utilizadas são os mesmos daqueles utilizados no método utilizando isocianato ou tioisocianato descrito acima, e embora variando de acordo com o tipo de solvente e similares, a temperatura de reação é normalmente de -30 a 200°C e pre-

ferivelmente de 20 a 120°C. O tempo de reação é normalmente de 10 minutos a 48 horas e preferivelmente 30 minutos a 48 horas embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares.

[Método Alternativo 2] Método Utilizando Derivado de Carbamoíla



[000175] A reação representada pela fórmula de reação acima (em que, Z', Z'', m e R^{1'} são os mesmos como anteriormente definido, e neste momento, L é como descrito posteriormente) é uma reação para produzir um composto representado pela fórmula 1a' (e particularmente um composto em que X = CO) reagindo um derivado de carbamoíla na forma do precursor capaz de ser derivado em um Z' desejado e um composto representado pela fórmula 12 em um solvente inerte. Neste momento, a reação pode ser realizada na presença de base.

[000176] O derivado de carbamoíla é representado pela fórmula acima Z'-NR-CO-L e neste momento, L é um átomo de halogênio (e preferivelmente um átomo de cloro) ou C₁₋₆ alcóxi. Um exemplo preferível do derivado de carbamoíla é cloreto de carbamoíla.

[000177] Além disso, os solventes inertes e bases utilizados são os mesmos daqueles utilizados no método usando isocianato ou tioisocianato desejado acima, e embora variando de acordo com o tipo de solvente e similares, a temperatura de reação é normalmente de -30 a 200°C e preferivelmente de 20 a 120°C. O tempo de reação é normalmente de 10 minutos a 48 horas e preferivelmente de 30 minutos a 48 horas embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares.

Produção de compostos representados pela fórmula 1b

[000178] Um composto representado pela fórmula 1b pode ser facilmente preparado por sulfonilação de um composto representado pela fórmula 12 de acordo com um método conhecido (M. Loegers, e outros, J. Am. Chem. Soc., Vol. 117, pp. 9139, 1995; H. Tanaka, e outros, Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 61, pp. 310, 1988; J.F. Rousseau, e outros, Heterocycles, Vol. 55, pp. 2289, 2001). A saber, um composto representado pela fórmula 1b pode ser produzido reagindo-se o Composto 12 com um agente de sulfonilação tendo um grupo desejado -Y'-Z' (tal como cloreto de ácido sulfônico, anidrido de ácido sulfônico, cloreto de sulfamoíla, imida de ácido sulfônico ou éster de sulfamoíla, e preferivelmente cloreto de ácido sulfônico, anidrido de ácido sulfônico ou cloreto de sulfamoíla) no solvente adequado (tal como diclorometano, tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrila, tolueno ou benzeno, e preferivelmente diclorometano, tetraidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida ou acetonitrila) na presença de uma base adequada (tal como hidreto de potássio, hidreto de sódio, bis-trimetilsililamida de potássio, bis-trimetilsililamida de sódio, metal de sódio, bis-trimetilsililamida de lítio, diisopropilamida de lítio, trietilamina, carbonato de potássio ou carbonato de cézio, e preferivelmente trietilamina, carbonato de potássio, carbonato de cézio ou hidreto de sódio) e em uma temperatura adequada (embora variando de acordo com os tipos de solvente, base e similares, a temperatura de reação é, por exemplo, de 0°C ao ponto de ebulição do solvente, e preferivelmente da temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente). Além disso, embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 48 horas e preferivelmente 30 minutos a 10 horas.

Produção de compostos representados pela fórmula 1c

[000179] Um Composto 1c tendo um grupo Z'-Y'-CH₂- pode ser produzido reagindo submetendo Z'-Y'-CH₂-L tendo um grupo desejado -Y'-Z' e um composto representado pela fórmula 12 a uma reação de formação de ligação de C-N. Esta reação de formação de ligação de C-N pode ser facilmente realizada por uma reação de N-alquilação conhecida (Handbook of Organic Chemistry Experimentation, primeira edição, (1990), Vol. 3, pp. 98). A saber, um composto representado pela fórmula 1c pode ser produzido reagindo-se Composto 12 com um reagente Z'-Y'-CH₂-L tendo um grupo desejado Z'-Y'- (em que, L refere-se a um grupo de saída e particularmente um átomo de halogênio, éster de ácido sulfônico ou sulfato de dialquila, e preferivelmente um haleto de alquila ou éster de ácido sulfônico) em um solvente adequado (tal como tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetoamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrila, tolueno ou benzeno, e preferivelmente tetraidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida, acetona ou acetonitrila) na presença da base adequada (tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidreto de potássio, hidreto de sódio, bis-trimetilsililamida de potássio, bis-trimetilsililamida de sódio, metal de sódio, bis-trimetilsililamida de lítio, diisopropilamida de lítio, trietilamina, carbonato de potássio, carbonato de cézio ou tributilfosfina, e preferivelmente trietilamina, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio ou tributilfosfina) e em uma temperatura adequada (embora variando de acordo com os tipos de solvente, base e similares, a temperatura de reação é, por exemplo, 0°C ao ponto de ebulição do solvente e preferivelmente da temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente). Além disso, embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 48 horas e preferivelmente de 30 minutos a 10 horas.

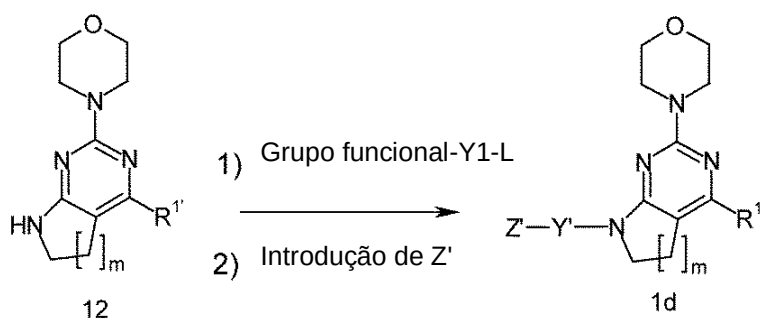
Produção de compostos representados pela fórmula 1d (Parte 1)

[000180] Um Composto 1d tendo um grupo Z'-Y'-X'- em que X' é uma ligação simples pode ser produzido introduzindo um grupo cíclico por uma reação de acoplamento entre um composto representado pela fórmula 12 e Z'-Y'-L tendo um grupo cíclico desejado selecionado do grupo de grupos de ligação para Y de fórmula geral (I) (em que, L refere-se a um grupo de saída e particularmente um átomo de halogênio ou -trifluorometanossulfonilóxi, e preferivelmente um átomo de bromo, átomo de iodo ou -trifluorometanossulfonilóxi). Em outras palavras, esta reação de acoplamento é uma reação para introduzir um grupo cíclico, por exemplo, por uma reação de acoplamento conhecida com um grupo cíclico halogenado (Org. Lett., Vol. 2, pp. 1101, 2000; Tetrahedron Lett., Vol. 42, pp. 7155, 2001). A saber, o composto 1d pode ser produzido reagindo-se o Composto 12 com Z'-Y'-L em um solvente adequado (tal como tetraidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrila, tolueno ou benzeno, e preferivelmente tolueno, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tetraidrofurano ou dimetilformamida) na presença de um catalisador de paládio adequado (tal como PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂, carbono de paládio, paládio preto ou Pd(OH)₂, e preferivelmente PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ ou Pd(O₂CCF₃)₂), um ligante (tal como P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila, 2-(di-t-butilfosfino) bifenila, 2-(dicicloexilfosfino)bifenila, 2',6'-dimetóxi-2-(dicicloexilfosfino)bifenila, 2',4',6'-triisopropil-2-(dicicloexilfosfino)bifenila, 4,5-bisdifenilfosfanil-9,9-dimetil-9H-xanteno, 4,5-bis[bis(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xantano ou sal de 1,3-dialildiidroimidazólio, e preferivelmente BINAP, 2',6'-dimetóxi-2-(dicicloexilfosfino)bifenila ou 2',4',6'-triisopropil-2-(dicicloexilfosfino)bifenila), e uma base adequada (tal co-

mo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, bis-trimetilsililamida de potássio, bis-trimetilsililamida de sódio, bis-trimetilsililamida de lítio ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$), diisopropilamida de lítio, carbonato de cério, t-butóxido de potássio ou fosfato de potássio, e preferivelmente carbonato de cério, hidróxido de sódio, t-butóxido de potássio, fosfato de potássio ou bis-trimetilsililamida de lítio) e em uma temperatura adequada (embora variando de acordo com os tipos de solvente, base e similares, a temperatura de reação é, por exemplo, de 0°C ao ponto de ebulição do solvente e preferivelmente da temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente). Além disso, embora variando de acordo com a temperatura de reação e similares, o tempo de reação é normalmente de 30 minutos a 100 horas e preferivelmente 30 minutos a 24 horas.

Produção de compostos representados pela fórmula 1d (Parte 2)

[000181] Um composto representado pela fórmula 1d pode também ser produzido realizando uma reação de duas etapas em adição ao método descrito acima.



[000182] A reação representada pela fórmula de reação acima [em que, Y^1 , Z' , m , $R^{1'}$ e L são os mesmos como anteriormente definido, e neste momento, L particularmente representa um átomo de halogênio ou trifluorometanossulfonilóxi (e preferivelmente um átomo de bromo ou átomo de iodo), e o grupo funcional é como descrito abaixo] é uma reação para produção de um composto representado pela fórmula 1d sequencialmente realizando reações para acoplamento de um com-

posto representado pela fórmula 12 e um composto representado por (grupo funcional)-Y'-L seguido por introdução de Z'.

[000183] A reação de acoplamento entre um composto representado pela fórmula 12 e um composto representado por (grupo funcional) -Y'-L pode ser realizado da mesma maneira como o processo de produção do composto representado pela fórmula 1d (parte 1) como previamente descrito. O grupo funcional neste (grupo funcional)-Y'-L é um grupo funcional capaz de ser envolvido na reação para introduzir Z' (incluindo várias reações de acoplamento, por exemplo, por um método de haleto de ácido, método de éster ativo, método de condensação ou método de amina redutiva), exemplos dos quais incluem substituintes contendo um grupo tal como a grupo halogênio (cloro, bromo ou iodo), carboxila, C₁₋₆ alcóxicarbonila ou grupo formila (e neste momento, o grupo formila pode ser protegido, e exemplos de grupos formila protegidos incluem os grupos di-C₁₋₆ alcóximetila e cicloacetal, ao mesmo tempo que os exemplos preferíveis incluem grupos dimetóximetila, dietóximetila, 1,3-dioxan-2-ila e 1,3-dioxolan-2-ila). Exemplos preferíveis de grupos funcionais capazes de ser envolvidos na reação incluem cloro, carboxila, metóxicarbonila, etóxicarbonila e formila (e estes são preferivelmente protegidos).

[000184] A reação continuamente introduzindo Z' é obtida realizando uma reação de acoplamento com um precursor derivado para um Z' desejado em um composto obtido na reação de acoplamento entre um composto representado pela fórmula 12 e um composto representado por (grupo funcional)-Y'-L.

[000185] Por exemplo, no caso em que o grupo funcional capaz de ser envolvido na reação no (grupo funcional) é uma carboxila ou C₁₋₆ alcóxicarbonila (e preferivelmente uma carboxila ou metóxicarbonila), esta reação é obtida por uma reação de esterificação ou amidação (e pode ser realizada da mesma maneira como a anteriormente mencio-

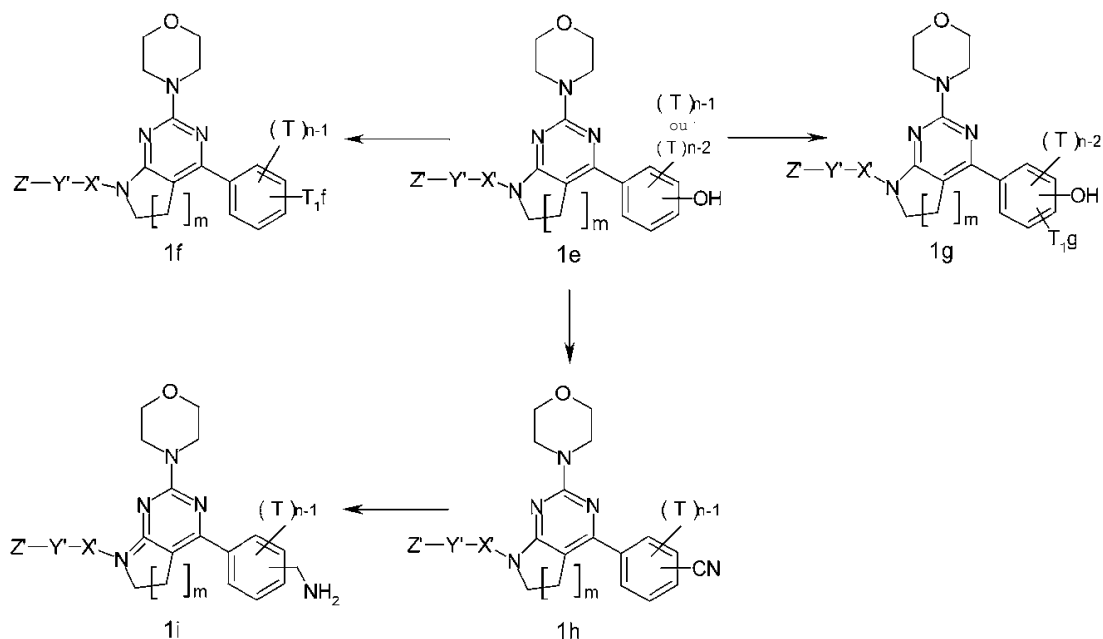
nada reação de acilação, a saber, um método de haleto de ácido, método de anidrido de ácido misto, método de éster ativo, método de condensação e similares) com $Z''\text{-OH}$ ou $Z''\text{-NHR}$ (onde Z'' é o mesmo como previamente definido, e R é como definido na reivindicação 1).

[000186] Além disso, no caso em que o grupo funcional capaz de estar envolvido na reação no (grupo funcional) é um grupo formila, esta reação pode ser obtida por uma reação de acoplamento na forma de, por exemplo, uma reação de aminação redutiva com $Z''\text{-NHR}$ ou Cyc' (e neste momento, Cyc' é um anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio, podem também conter 1 a 3 outros heteroátomos tal como um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, e o referido anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio preferivelmente tem 5 a 6 membros, exemplos dos quais incluem imidazolidina, oxazolidina, piperazina e morfolina). Se a reação de amidação redutiva for realizada na presença de $Z''\text{-NHR}$ (e neste momento, Z'' e R são os mesmos como anteriormente definido) em adição a um agente de redução de hidreto, a aminação redutiva ocorre e a amina correspondente é obtida. Exemplos de agentes de redução de hidreto incluem cianoboroidreto de sódio e triacetoxiboroidreto de sódio, e triacetoxiboroidreto de sódio é preferível.

[000187] Além disso, no caso em que a função do grupo capaz de estar envolvido na reação no (grupo funcional) é um halogênio (e preferivelmente cloro), a reação pode ser realizada por uma reação de acoplamento com $Z'\text{-H}$ (e neste momento, um exemplo de Z' é $-\text{Cyc}$, e neste momento Cyc é preferivelmente um anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio, pode também conter 1 a 3 outros heteroátomos tal como um átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio ou átomo de enxofre, e o referido anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio preferivelmente tem 5 a 6 membros, e é mais preferivelmente pirimidina, piperazina ou morfolina e similares) da mesma maneira co-

mo o processo de produção do composto representado pela fórmula 1d (parte 1).

Etapas de reação 2A



[000188] Nas fórmulas acima, X' , Y' , Z' , T , n e m são os mesmos como anteriormente definido. Além disso, $-T_{1f}$ representa particularmente um grupo selecionado de $-OR$, $-O$ -halogeno- C_{1-6} alquila, $-O$ - C_{1-6} alquilenio-Cyc, $-O-COOR$, $-O-COR$ e $-O-CONRR'$ (e neste momento, R , R' e Cyc são os mesmos como anteriormente definido) entre o T previamente definido, ou -sulfonilóxi. Além disso, $-T_{1g}$ representa particularmente -halogênio entre o T previamente definido, ou $-CH_2-NRR'$.

[000189] Este processo de produção é um processo para produzir um composto em que R_1 na fórmula geral (I) é R_{1a} em particular. Este processo inclui um método para obter o Composto 1f aplicando reações de O-alquilação, acilação e sulfonilação utilizando métodos conhecidos, um método para obter o Composto 1g aplicando uma reação para introduzir um substituinte eletrofílico em um anel aromático tendo um substituinte hidróxi, e um método para obter um composto amino correspondente Composto 1i convertendo o Composto 1e em um com-

posto ciano representado pela fórmula 1h seguido por redução, com respeito a composto de hidróxi-substituído representado pela fórmula 1e em particular entre aqueles representados pela fórmula geral fórmula (I) capaz de ser sintetizado na etapa de reação 1A a C.

Preparação de Composto O-Alquilado representado pela Fórmula 1f

[000190] Um composto O-alquilado representado pela fórmula 1f (um Composto em que R^1 representa um grupo fenila (R_{1a}) e um substituinte T_{1f} deste é -OR, -O-halogeno- C_{1-6} alquila ou -O- C_{1-6} alquilenocyc em particular entre o T anteriormente definido) pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 1e com um agente de alquilação (tal como um haleto de alquila, éster de ácido sulfônico ou epóxido) tendo um grupo desejado (tal como -R, -halogeno- C_{1-6} alquila ou - C_{1-6} alquilenocyc) no solvente adequado (tal como metanol, etanol, tetraidrofurano, dimetoxietano, dimetilformamida, acetona ou acetonitrila), na presença da base adequada (tal como trietilamina, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidreto de sódio ou tributílfosfina) e em uma temperatura adequada (0°C até o ponto de ebulição do solvente). Como um método alternativo não utilizando base, um composto representado pela fórmula 1f pode ser sintetizado por alquilação utilizando uma reação Mitsunobu (Organic Reactions, New York, Vol. 42, pp. 335, 1992).

Preparação de Composto O-Acilado representado pela fórmula 1f

[000191] Um composto O-acicado representado pela fórmula 1f (um Composto em que R^1 é um grupo fenila (R_{1a}) e um substituinte $-T_{1f}$ deste é -O-COOR, -O-COR ou -O-CONRR' em particular entre o T anteriormente definido) pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 1e com um agente de acilação desejado (tal como cloreto de ácido carboxílico, anidrido de ácido carboxílico, éster de ácido clorofórmico, cloreto de carbamoíla ou isocianato) no solvente adequado (tal como tetraidrofurano, dimetoxietano, diclorometano, di-

metilformamida, acetona ou acetonitrila) e na presença da base adequada (tal como trietilamina, piridina, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio ou hidreto de sódio) em uma temperatura adequada (0 a 150°C).

Produção de um Composto O-Sulfonilado Representado pela Fórmula 1f

[000192] Um Composto O-sulfonilado representado pela fórmula 1f (um composto em que R^1 é um grupo fenila (R_{1a}) e um substituinte $-T_{1f}$ deste é -sulfonilóxi em particular) pode ser produzido reagindo-se Composto 1e com um agente de sulfonilação desejado (tal como cloreto de ácido sulfônico, anidrido de ácido sulfônico ou cloreto de sulfamoíla) no solvente adequado (tal como tetraidrofurano, dimetoxietano, diclorometano, dimetilformamida, acetona ou acetonitrila) e na presença da base adequada (tal como trietilamina, piridina, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio ou hidreto de sódio) em uma temperatura adequada (0 a 150°C). Compostos tendo um grupo -O-sulfonila como um substituinte do grupo fenila grupo são úteis como compostos intermediários para obter compostos de fórmula (I) da presente invenção .

Preparação de compostos representados pela fórmula 1g

[000193] Um composto representado pela fórmula 1g (um Composto em que R^1 é um grupo fenila (R_{1a}) e um substituinte $-T_{1g}$ deste é -halogênio, $-\text{CH}_2\text{-NRR}'$ ou $-\text{CH}_2\text{-(anel heterocíclico contendo nitrogênio)}$ em particular entre o T anteriormente definido) pode ser sintetizado por uma reação de substituição eletrofílica conhecida no anel aromático tendo um substituinte hidróxi de um composto representado pela fórmula 1e (por exemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 46(23), 4933-4945, 2003). A saber, um composto halogenado representado pela fórmula 1g pode ser obtido reagindo um composto representado pela fórmula 1e com um agente de halogenação adequado (tal como uma

molécula de bromo, N-bromosuccinimida (NBS), molécula de iodo, cloreto de iodo, N-iodossuccinimida (NIS) ou N-clorossuccinimida (NCS)). Além disso, um composto representado pela fórmula 1g em que $-\text{CH}_2\text{-NRR}'$ ou $-\text{CH}_2\text{-(anel heterocíclico contendo nitrogênio)}$ foi introduzido pode ser produzido reagindo-se uma amina secundária desejada (tal como dimetilamina, dietilamina, piperidina, pirrolidina, N-metilpiperazina ou morfolina) e formaldeído na presença do catalisador de ácido adequado (tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético ou ácido metanossulfônico).

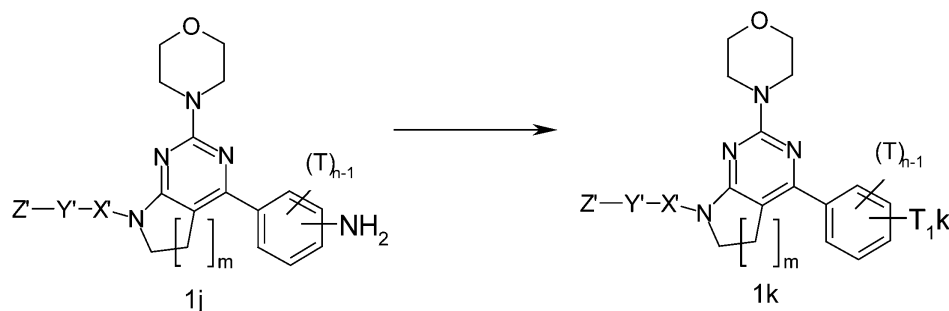
Preparação de compostos representados pela fórmula 1h

[000194] Um composto representado pela fórmula 1h (um Composto em que R^1 é um grupo fenila (R_{1a}) e um substituinte T deste é $-\text{CN}$ em particular) pode ser produzido por cianação de um substituinte hidróxi do composto representado pela fórmula 1e utilizando um método conhecido. A saber, um composto representado pela fórmula 1h pode ser produzido por trifluorometanossulfonilação de Composto 1e com um reagente de trifluorometanossulfonilação (tal como anidrido de ácido trifluorometanossulfônico) no solvente adequado (tal como tetraidrofurano) e na presença da base adequada (tal como trietilamina ou piridina), e reagindo o éster de ácido trifluorometanossulfônico resultante com um agente de cianação (tal como cianeto de zinco ou cianeto de sódio) no solvente adequado (tal como dimetilformamida, éter dimetílico ou tetraidrofurano) e na presença do catalisador de paládio adequado (tal como PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$ ou $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$) e um ligante (tal como $\text{P}(\text{o-tol})_3$, BINAP, DPPF, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ ou 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil) em uma temperatura adequada (temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente/reagentes). O composto tendo um grupo ciano como o substituinte, este composto é útil como um composto intermediário para obter um composto representado pela fórmula (I) da presente invenção .

Preparação de compostos representados pela fórmula 1i

[000195] Composto 1i em que o substituinte T é $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ em particular pode ser produzido realizando-se redução do grupo ciano de Composto 1h no solvente adequado (tal como metanol ou tetraidrofurfano) e na presença do catalisador de paládio (tal como paládio carbono ou hidróxido de paládio) na atmosfera de hidrogênio. O composto em que o substituinte T é $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, em particular é útil como um composto intermediário para obter um composto de fórmula (I) da presente invenção.

Etapas de reação 2B

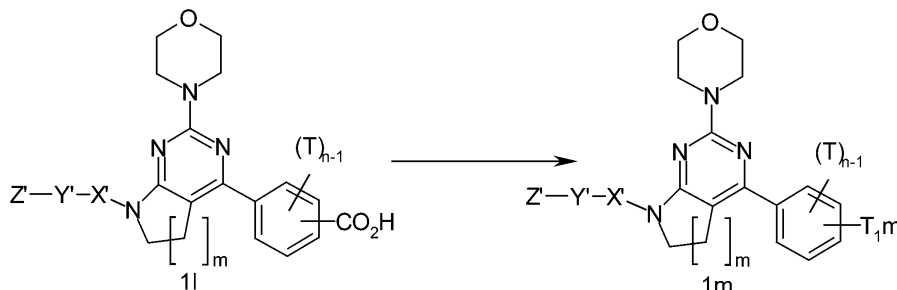


[000196] Nas fórmulas acima, X' , Y' , Z' , m , n e T são os mesmos como anteriormente definido, e T_{1k} é particularmente $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ou $-\text{NRCOR}'$ entre o T anteriormente definido (e neste momento, R e R' são iguais ao definido na fórmula (I)).

[000197] Este processo de produção é um processo para obter o composto 1k submetendo um composto amino-substituído representado pela fórmula 1j a uma N-acilação (introdução do grupo $-\text{CO-C}_{1-6}$ alquila) ou reação de N-sulfonilação utilizando um método conhecido. A produção pode ser realizada utilizando um método conhecido similarmente ao caso de etapa de reação 1C (tal como uma reação de condensação utilizando um ácido carboxílico e similares e dicicloexilcarbodiimida ou utilizando um reagente de carbodiimidas solúvel em água e similares, ou uma reação de acilação utilizando um anidrido de ácido ou haleto de ácido: Experimental Chemistry Course, 4ª ed. (Maruzen), Vol. 22, pp. 137; Tetrahedron, Vol. 57, pp. 1551, 2001). um composto

representado pela fórmula 1k obtido desta maneira é útil como um composto de fórmula (I) ou como um composto intermediário para obter um composto de fórmula (I).

Etapas de reação 2C

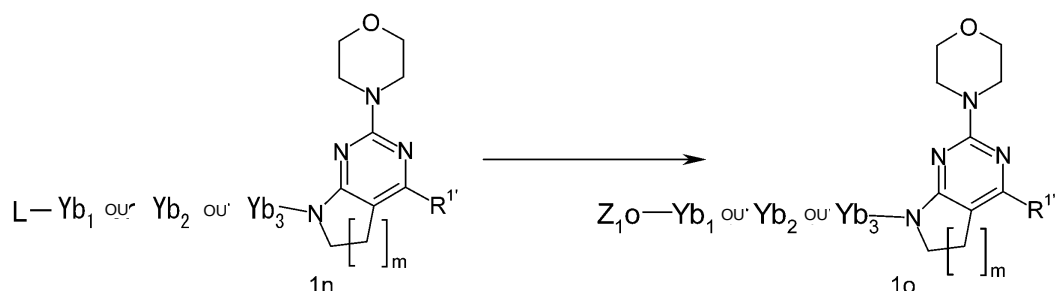


[000198] Nas fórmulas acima, X', Y', Z', m, n e T são os mesmos como anteriormente definido, e -T_{1m} refere-se particularmente a um grupo selecionado de -COOR, -COO-C₁₋₆ alquilenos-OR, -COO-C₁₋₆ alquilenos-NRR', -COO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, -CONRR', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-OR', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-NR'R'', -CONR-C₁₋₆ alquilenos-CONR'R'', -CONR-Cyc ou -CONR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc entre o T anteriormente definido.

[000199] Este processo de produção é um processo para produzir um composto em que R₁ na fórmula geral (I) é R_{1a} em particular. Entre aqueles compostos representados pela fórmula geral (I) capazes de ser sintetizados em concordância com as etapas de reação 1A a C, um composto representado pela fórmula 1m pode ser obtido realizando uma reação de esterificação ou amidação utilizando um método conhecido em um composto de ácido carboxílico representado pela fórmula 1l. Um composto representado pela fórmula 1m pode ser produzido reagindo-se a reação de condensação (reação de esterificação ou amidação, Experimental Chemistry Course, 4^a ed. (Maruzen), Vol. 22, pp. 137; Tetrahedron, Vol. 57, pp. 1551, 2001) entre um composto de ácido carboxílico representado pela fórmula 1l e um álcool tendo um grupo desejado (tal como HOR, HO-C₁₋₆ alquilenos-OR, HO-C₁₋₆ alquilenos-NRR' ou HO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc) ou uma amina tendo um grupo

desejado (tal como HNRR', HNR-C₁₋₆ alquilenno-OR', HNR-C₁₋₆ alquilenno-NR'R'', NHR-C₁₋₆ alquilenno-CONR'R'', HNR-Cyc ou HNR-C₁₋₆ alquilenno-Cyc) utilizando um agente de condensação tal como dicicloexilcarbodiimida ou reagente de carbodiimida solúvel em água.

Etapa de reação 2D

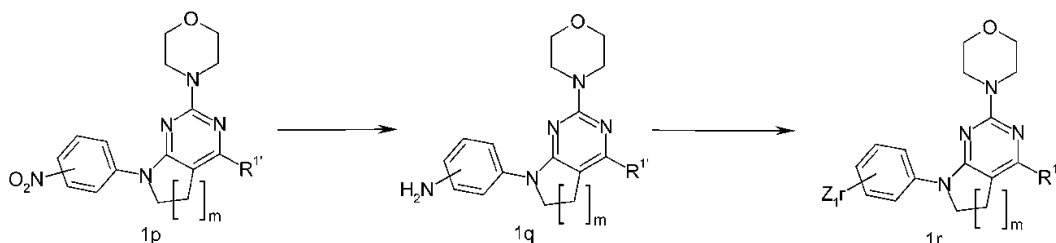


[000200] Nas fórmulas acima, Yb₁, Yb₂, Yb₃, m, R^{1'} e L são os mesmos como anteriormente definido, e Z_{1o} é particularmente um grupo selecionado de -OR, -O-halogeno-C₁₋₆ alquila, -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilenno-NR'R'' ou -NR-C₁₋₆ alquilenno-OR' entre o Z anteriormente definido (e R, R' e R'' são os mesmos como anteriormente definido).

[000201] Este processo de produção é um processo para obtenção de um composto representado pela fórmula 1o substituindo um grupo amino (tal como -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilenno-NR'R'' ou -NR-C₁₋₆ alquilenno-OR') ou um grupo alcóxi (tal como -OR, -O-halogeno-C₁₋₆ alquila ou -O-C₁₋₆ alquilenno-Cyc) em um composto representado pela fórmula 1n que é um aspecto do Composto de fórmula (I), em que X é particularmente uma ligação simples e Y é particularmente Yb₁, Yb₂ ou Yb₃ tendo um grupo de saída L (e particularmente preferível um átomo de halogênio e similares) no anel aromático representado por Yb₁, Yb₂ ou Yb₃ utilizando um método de substituição conhecido (exemplo de substituição de grupo amino: E. Bisagni, e outros, J. Org. Chem., Vol. 47, pp. 1500, 1982; exemplo de substituição de grupo alcóxi: L.W. Deady, e outros, Australian J. Chem., Vol. 35, pp. 2025, 1982). Além disso, um composto 1m substituído por grupo amino pode também ser produzido por uma reação de acoplamento com uma amina desejada

utilizando um catalisador de paládio da mesma maneira como a produção de Composto 1d na etapa de reação 1C anteriormente descrita.

Etapa de reação 2E

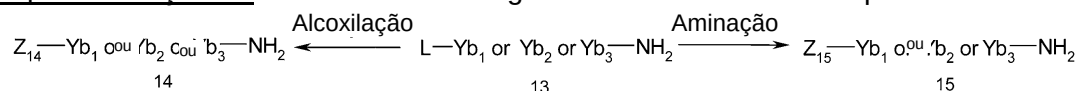


[000202] Nas fórmulas acima, m e R^{1'} são os mesmos como anteriormente definido, e Z_{1r} é particularmente um grupo selecionado de -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilenos-NR'R'', -NR-C₁₋₆ alquilenos-OR' ou -NRSO₂R' entre o Z anteriormente definido (e R, R' e R'' são os mesmos como anteriormente definido).

[000203] Este processo de produção é um processo para obter um Composto 1q de amino correspondente (um aspecto do Composto de fórmula (I)) por redução de um composto nitro representado pela fórmula 1p, e também obtendo um composto representado pela fórmula 1r por amidação, carbamação, ureação ou sulfonilação. Estes compostos podem ser produzidos utilizando um método conhecido similarmente ao caso de etapa de reação 1C. Um composto representado pela fórmula 1r obtido desta maneira é útil como um composto de fórmula (I) ou como um composto intermediário para obter um composto de fórmula (I).

Reaction Step 3A General synthetic process of synthetic block - substituted aniline

Etapa de Reação 3A Processo sintético geral de anilina substituída por bloco sintético.

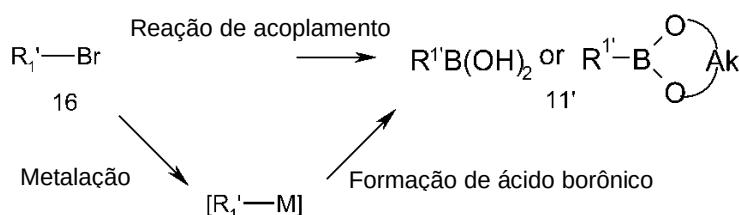


[000204] Nas fórmulas acima, Yb₁, Yb₂, Yb₃ e L são os mesmos como anteriormente definido, Z₁₄ particularmente refere-se a -OR ou -O-halogeno-C₁₋₆ alquila entre o Z anteriormente definido, e Z₁₅ particularmente refere-se a um grupo selecionado de -NRR', -NR-C₁₋₆ alquile-

no-NR'R" ou -NR-C₁₋₆ alquilen-OR' entre o Z anteriormente definido (e R, R' e R" são os mesmos como anteriormente definido).

[000205] Este processo de produção é um processo para obter um composto representado pela fórmula 14 ou fórmula 15, respectivamente, substituindo um grupo amino (tal como -NRR', -NR-C₁₋₆ alquilen-NR'R" ou -NR-C₁₋₆ alquilen-OR') ou um grupo alcóxi (tal como -OR, -O-halogeno-C₁₋₆ alquila ou -O-C₁₋₆ alquilen-Cyc) em um composto tendo um grupo de saída (e particularmente preferível um átomo de halogênio) no anel heterocíclico representado pela fórmula 13 por uma reação de substituição nucleofílica utilizando um método conhecido como explicado na etapa de reação 2D.

Etapa de Reação 3B: Processo sintético geral de ácido borônico de bloco sintético.



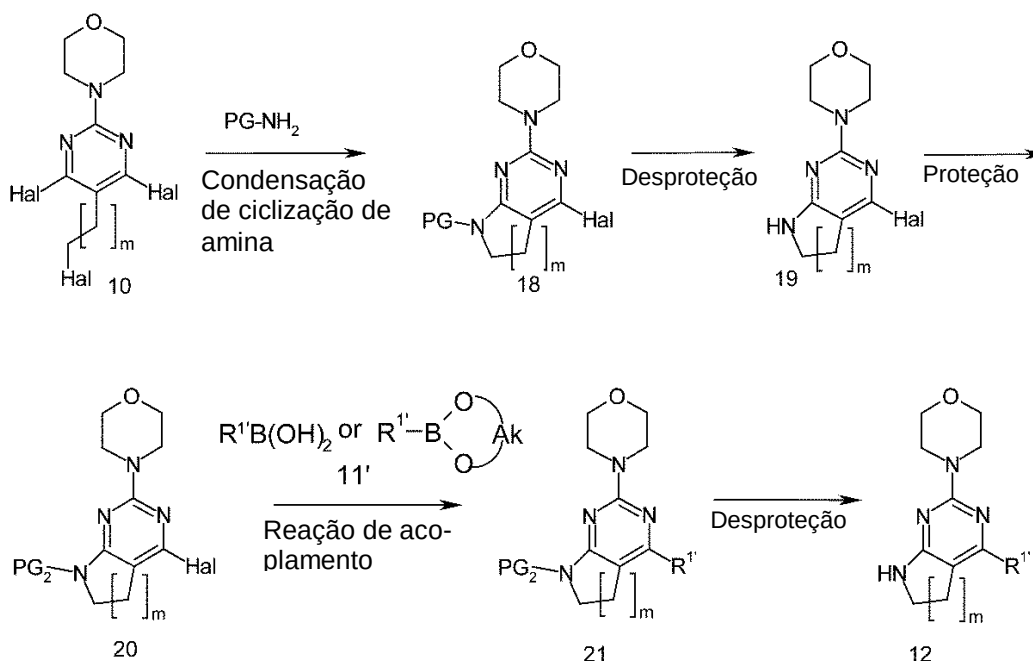
[000206] Nas fórmulas acima, R^{1'}, ácido borônico ou um éster de ácido borônico representado pela fórmula 11', e Ak são como previamente definido, e M representa um grupo selecionado de -Li, -Mg-Br ou -Mg-Cl.

[000207] Este processo de produção é um processo para a obtenção de um composto representado pela fórmula 11' convertendo um composto tendo um átomo de halogênio tal como um átomo de bromo no anel de um composto aromático representado pela fórmula 16, em ácido borônico utilizando um método conhecido (E. Tyrrell, e outro, Synthesis, pp. 469, 2003; A. Suzuki e outro, Chem. Rev., Vol. 95, pp. 2457, 1995).

[000208] A saber, a produção de ácido borônico e éster de ácido borônico 11' por uma reação de acoplamento no composto 16 de halo-

gênio aromático utilizando um catalisador de paládio pode ser realizada reagindo o Composto 16 com um alcoxidiborano (tal como bis(pinacolato)diborano ou bis(neopentilglicolato)diborano) no solvente adequado (tal como tolueno, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tetraidrofurano, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida) e na presença do catalisador de paládio adequado (tal como PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$ ou $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$), um ligante (tal como sal de $\text{P}(\text{o-tol})_3$, BINAP, DPPF, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, 2-dicicloexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila, 2-(di-t-butilfosfino)bifenila, 2-(dicicloexilfosfino)bifenila, 2',6'-dimetóxi-2-(dicicloexilfosfino)bifenila, 2',4',6'-triisopropil-2-(dicicloexilfosfino)bifenila, ou sal de 1,3-dialildiidroimidazolo) e uma base adequada (tal como acetato de sódio, acetato de potássio, carbonato de cézio ou fosfato de potássio) em uma temperatura adequada (temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente/reagente).

[000209] Além disso, ácido borônico e éster de ácido borônico 11' podem também ser produzidos tratando-se o Composto 16 com um reagente de metal alquila (tal como butil lítio, brometo de isopropil magnésio ou cloreto de isopropil magnésio) no solvente adequado (tal como tetraidrofurano, dimetil éter ou tolueno) em uma temperatura adequada (-78°C em temperatura ambiente) seguido reagindo-se com um éster de ácido borônico (tal como trimetil boronato, trietil boronato ou triisopropil boronato).

Etapa de Reação 3C: Processo sintético geral de bloco sintético.

[000210] Nas fórmulas acima, m, R^1 e Hal são os mesmos como anteriormente definido, PG e PG_2 representam grupos de proteção para compostos amina, e PG e PG_2 não são iguais.

[000211] Este processo de produção é um processo para obtenção de um derivado de 2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina ou derivado de 2-morfolin-4-il-5,6,7-tetraidropirido[2,3-d]pirimidina representado pela fórmula 12 de um composto de trihalogeno representado pela fórmula 10.

[000212] Um composto representado pela fórmula 18 pode ser produzido reagindo-se a reação de condensação por ciclização entre um composto representado pela fórmula 10 e uma amina protegida por PG (em que os exemplos de PG incluem grupos amina de proteção incluindo grupos de proteção com base em carbamato tal como um grupo metoxicarbonila, etoxicarbonila, t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), grupos de proteção com base em amida tal como um grupo formila, acetila, cloroacetila, tricloroacetila, trifluoroacetila ou benzoíla, grupos de proteção com base em cadeia de hidrocarboneto tal como um grupo metila ou alila, e grupos de pro-

teção com base em benzila tal como um grupo benzila, 4-metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila, preferivelmente grupos de proteção com base em benzila, e mais preferivelmente uma amina protegida com um grupo 2,4-dimetoxibenzila ou 4-metoxibenzila) sob condições similares como a etapa de conversão na etapa de reação 1B descrita acima (Composto 10 → Composto 11).

[000213] Um composto representado pela fórmula 19 pode ser produzido reagindo-se uma reação de de-PG (desproteção) do composto representado pela fórmula 18. Por exemplo, no caso em que o PG do composto representado pela fórmula 18 é um grupo de proteção com base em benzila (e preferivelmente um grupo 2,4-dimetoxibenzila ou 4-metoxibenzila), um composto representado pela fórmula 19 pode ser produzido reagindo-se tratando um composto representado pela fórmula 18 com um ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fórmico ou ácido acético, e dois ou mais tipos de ácidos podem ser utilizados. Ácido trifluoroacético ou ácido sulfúrico são preferidos) na presença do solvente (tal como diclorometano ou acetato de etila) ou na ausência do solvente em uma temperatura de reação (normalmente, 0 a 120°C, preferivelmente da temperatura ambiente até 80°C) (e um método de tratamento preferível é o tratamento com ácido trifluoroacético ou tratamento utilizando acetato etílico e ácido sulfúrico, e mais preferivelmente tratamento com uma quantidade de solvente de ácido trifluoroacético, e ainda mais preferivelmente na presença de uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado ou N-acetilcisteína em uma quantidade igual a ou maior do que a quantidade equivalente dos reagentes), ou tratando por redução de hidrogênio catalítica utilizando paládio carbono e similares.

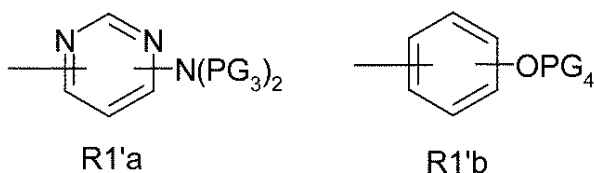
[000214] Um composto representado pela fórmula 20 (em que PG₂ representa um grupo de proteção amina, exemplos dos quais incluem grupos de proteção com base em carbamato tal como um grupo meto-

xicarbonila, etoxycarbonila, t-butoxicarbonila, benziloxycarbonila ou 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc), grupos de proteção amida tal como um grupo formila, acetila, cloroacetila, tricloroacetila, trifluoroacetila ou benzoíla, grupos de proteção com base em cadeia de hidrocarboneto tal como um grupo metila ou alila, e grupos de proteção com base em benzila tal como um grupo benzila, 4-metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila, preferivelmente grupos de proteção com base em acila, e mais preferivelmente um grupo acetila) pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula 19 com um agente de acetilação adequado (tal como cloreto de acetila ou anidrido acético) sob as mesmas condições como as etapas de reação previamente descritas 1C, 2B e 2E.

[000215] Um composto representado pela fórmula 21 pode ser produzido reagindo-se acoplando um composto representado pela fórmula 20 com um ácido borônico ou éster de ácido borônico desejado, tendo um grupo desejado $R^{1'}$ representado pela fórmula 11' sob as mesmas condições como a etapa de reação previamente descrita 1B.

[000216] Um composto representado pela fórmula 12 pode ser obtido por uma reação de desproteção de um composto PG_2 representado pela fórmula 21. Por exemplo, no caso em que PG_2 é um grupo de proteção com base em amida (e preferivelmente um grupo acetila), um composto representado pela fórmula 12 pode ser produzido reagindo-se tratando um composto representado pela fórmula 18 com uma base (tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio ou carbonato de sódio) no solvente (tal como metanol, etanol, tetraidrofurano ou água) em uma temperatura de reação adequada (0 a 120°C e preferivelmente da temperatura ambiente até 100°C).

[000217] Além disso, exemplos de $R^{1'}$ no processo de produção acima incluem os grupos indicados abaixo.



[000218] Nas fórmulas acima, PG_3 representa um grupo de proteção amina, exemplos dos quais incluem grupos de proteção com base em carbamato tal como um grupo metoxycarbonila, etoxycarbonila, t-butoxycarbonila, benziloxycarbonila ou 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc), grupos de proteção com base em amida tal como um grupo formila, acetila, cloroacetila, tricloroacetila, trifluoroacetila ou benzoíla, grupos de proteção com base em cadeia de hidrocarboneto tal como um grupo metila ou alila, e grupos de proteção com base em benzila tal como um grupo benzila, 2-metoxibenzila, 4-metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila, preferivelmente grupos de proteção com base em benzila, e mais preferivelmente um grupo 4-metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila. Além disso, PG_4 representa um grupo de proteção de grupo hidroxila, exemplos dos quais incluem grupos de proteção com base em éter tal como um grupo metila, t-butila, metoximetila, metiltio-metila, 2-metoxietoximetila, benziloximetila, tetraidropiranila (THP) ou tetraidrofuranila, grupos de proteção com base em éter de silila tal como um grupo trimetilsilila, trietilsilila ou t-butildimetilsilila, grupos de proteção com base em éster tal como um grupo formila, acetila, pivaloíla ou benzoíla, e grupos de proteção com base em carbonato tal como um grupo metoxycarbonila, etoxycarbonila ou viniloxycarbonila, e preferivelmente um grupo de proteção com base em éter, e mais preferivelmente, um grupo t-butila. Além disso, PG_3 e PG_4 preferivelmente não são o mesmo como PG_2 .

[000219] Com respeito à reação de $R^{1'}$ a R^1 (reações de desproteção) nas fórmulas gerais (1), (1a), (1b), (1c), (1d) e (1e) nos processos de produção descritos acima, no caso em que $R^{1'}$ é o anteriormente mencionado $R^{1'a}$, por exemplo, a desproteção pode ser realizada por

uma reação de desproteção adequada em um grupo de proteção de amina. Por exemplo, no caso em que PG_3 é um grupo de proteção com base em benzila (e preferivelmente um grupo 4-metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila), esta reação de desproteção pode ser realizada por um método compreendendo tratar com um ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fórmico ou ácido acético, dois tipos diferentes de ácidos podem ser utilizados, e ácido trifluoroacético ou ácido sulfúrico é utilizado preferivelmente) na presença do solvente (tal como diclorometano ou acetato de etila) ou na ausência do solvente normalmente em uma temperatura de reação de 0 a 120°C e preferivelmente da temperatura ambiente até 80°C (com exemplos preferíveis deste tratamento incluindo tratar com ácido trifluoroacético ou tratar com acetato de etila e ácido sulfúrico, mais preferivelmente tratar com uma quantidade de solvente de ácido trifluoroacético, e ainda mais preferivelmente tratar com uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado ou na presença de N-acetilcisteína em uma quantidade igual a ou maior do que a quantidade equivalente dos reagentes), ou por um método compreendendo tratar por redução de hidrogênio catalítica utilizando paládio carbono e similares.

[000220] Além disso, no caso em que $R^{1'}$ é o anteriormente mencionado $R^{1'b}$, a reação de desproteção pode ser realizada por uma reação de desproteção adequada em um grupo de proteção de grupo hidroxila. Por exemplo, no caso em que PG_4 é um grupo de proteção com base em éter (e preferivelmente um grupo t-butila), a reação de desproteção pode ser realizada tratando-se com um ácido (tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fórmico ou ácido acético, dois tipos diferentes de ácidos podem ser utilizados, e ácido trifluoroacético ou ácido sulfúrico é utilizado preferivelmente) na presença do solvente (tal como diclorometano ou acetato de etila) ou na ausência do solvente normalmente em uma temperatura de reação

de 0 a 120°C e preferivelmente da temperatura ambiente até 80°C (com exemplos preferíveis deste tratamento incluindo tratar com ácido trifluoroacético ou tratar com acetato de etila e ácido sulfúrico, mais preferivelmente tratar com uma quantidade de solvente de ácido trifluoroacético, e ainda mais preferivelmente tratar com uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico).

[000221] Todos os estereoisômeros de compostos da presente invenção representados pela fórmula (I) (tal como enantiômeros e diastereômeros (incluindo isômeros geométricos *cis* e *trans*)), formas racêmicas dos isômeros, e outras misturas destes são incluídas nos compostos da presente invenção e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Na presente invenção, o Composto I particularmente inclui estereoisômeros.

[000222] Além disso, embora diversas formas tautoméricas tal como as formas enol e imina, as formas ceto e enamina e as misturas destas, podem existir para os compostos da presente invenção e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes, todos os tautômeros dos compostos da presente invenção são incluídos na presente invenção.

[000223] Além disso, atropisômeros da presente invenção são também incluídos na presente invenção. Os atropisômeros referem-se aos compostos representados pela fórmula geral (I) capaz de ser separados nos isômeros tendo rotação limitada.

[000224] Estes isômeros podem ser separados por métodos ordinários utilizando diferenças em propriedades físicoquímicas entre os isômeros. Por exemplo, os compostos racêmicos podem ser convertidos em isômeros tri-dimensionalmente puros utilizando um método de resolução ótica típica tal como resolução ótica por derivação em um sal diastereômero com um ácido oticamente ativo tal como ácido tartárico. As misturas de diastereômeros podem ser separadas utilizando cristalização fracionária ou vários tipos de cromatografia (tal como

cromatografia de camada fina, cromatografia de coluna ou cromatografia de gás).

[000225] No caso de obtenção de um composto de fórmula (I) como reivindicado na presente invenção na forma livre, a forma livre pode ser convertida em um sal opcionalmente formado por um composto de fórmula (I) ou um hidrato ou solvato deste de acordo com o métodos ordinários.

[000226] Além disso, no caso de obtenção de um composto de fórmula (I) como reivindicado na presente invenção na forma de sal, hidrato ou solvato do Composto de fórmula (I), que o sal, hidrato ou solvato pode ser convertido em uma forma livre do Composto de fórmula (I) de acordo com o métodos ordinários.

[000227] Visto que um composto de fórmula (I) como reivindicado na presente invenção, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, tem ação inibidora de PI3K superior, e ação inibidora particularmente superior contra o P110 α da classe Ia de PI3K, ele é útil como agente preventivo ou agente terapêutico de uma doença proliferativa, e é particularmente útil como agente preventivo ou agente terapêutico de câncer entre uma doença proliferativa como um resultado de utilização de um composto da presente invenção sozinho ou utilizando concomitantemente com vários tipos de agentes anticâncer.

[000228] Neste contexto, "doença proliferativa" refere-se a um distúrbio causado por deficiências no sistema de transdução de sinal celular ou no mecanismo de transdução de sinal de certa proteína. A doença proliferativa inclui, por exemplo, cânceres, psoríase, restenose, doenças autoimunes, e aterosclerose. Exemplos de câncer incluem cânceres sólidos, enquanto que exemplos de cânceres sólidos incluem câncer de cólon, câncer de próstata e câncer de pulmão de célula não-pequena.

[000229] Além disso, um composto de fórmula (I) da presente inven-

ção é também útil como agente preventivo ou agente terapêutico (e particularmente um agente terapêutico) de psoríase, restenose, doenças autoimunes e aterosclerose, bem como as doenças tal como seqüela de insuficiência cardíaca, rejeições a transplantes, osteoartrite, artrite reumatóide, doenças respiratórias tal como asma, fibrose cística, hepatoma, cardiomegalia, doença de Alzheimer, diabetes, choque séptico, infecção de HIV, inflamações causadas por alergias e insuficiência cardíaca.

[000230] Em particular, um composto de fórmula (I) da presente invenção é útil como agente preventivo ou agente terapêutico (e particularmente um agente terapêutico) de cânceres em que PI3K, e particularmente a p110 α na classe Ia de PI3K, é altamente expressa.

[000231] Além disso, a presente invenção também refere-se a métodos para prevenir ou tratar as doenças proliferativas descritas acima, por exemplo, câncer. Outro aspecto da presente invenção inclui métodos para prevenir ou tratar cânceres relacionados com PI3K sólidos ou hematopoiéticos.

[000232] Estes métodos incluem uma etapa em que uma composição farmacêutica contendo como um ingrediente ativo deste, um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, é administrada a um paciente que requer tal tratamento ou um paciente sofrendo de uma tal doença ou condição.

[000233] Uma composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada e administrada oralmente ou parenteralmente (tal como intravenosamente, intramuscularmente, subcutaneamente, retalmente, nasalmente, intracisternalmente, vaginalmente, abdominalmente, intracisticamente ou localmente). Exemplos de preparações para administração oral incluem comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, pílulas, soluções e suspensões orais aquosas ou não-aquosas. Exemplos de preparações para administração parenteral incluem injeções, unguen-

tos, géis, cremes, supositórios, sprays orais ou nasais, emulsões, agentes oleosos e agentes de suspensão, bem como soluções parenterais carregadas em recipientes adequados para administração em pequenas doses individuais. Além disso, a forma de administração pode ser adaptada a vários métodos de administração incluindo formulações de liberação controlada da maneira de transplantes subcutâneos. As preparações anteriormente mencionadas podem ser produzidas de acordo com os métodos conhecidos utilizando aditivos ordinariamente utilizados em preparações farmacêuticas, exemplos dos quais incluem veículos, lubrificantes (agentes de revestimento), aglutinantes, agentes desintegrantes, estabilizantes, corretivos, diluentes, tensoativos e emulsificantes.

[000234] Exemplos de veículos incluem amidos tais como amido, amido de batata, e amido de milho, lactose, celulose cristalina e hidrogenofosfato de cálcio.

[000235] Exemplos de agentes de revestimento incluem etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, goma-laca, talco, cera de carnaúba e parafina.

[000236] Exemplos de aglutinantes incluem polivinilpirrolidona, Macrogol e os mesmos compostos como listado para os veículos anteriormente mencionados.

[000237] Exemplos de agentes de desintegração incluem os mesmos compostos daqueles listados para os veículos anteriormente mencionados e amidos e celulosos quimicamente modificados tal como croscarmelose sódica, amido de carboximetila sódica ou polivinilpirrolidona reticulada.

[000238] Exemplos de estabilizantes incluem ésteres de ácido para-oxibenzóico tal como metilparabeno ou propilparabeno; álcoois tais como clorobutanol, álcool benzílico ou álcool feniletílico; cloreto de benzalcônio; fenóis tais como fenol ou cresol; timerosal; ácido desidro-

acético; e ácido sórbico.

[000239] Exemplos de corretivos ordinariamente utilizados incluem adoçantes, aromatizantes de azedume e fragrâncias.

[000240] Exemplos de tensoativos e emulsificantes incluem Polissor-bato 80, Estearato de Polioxil 40 e Lauromacrogol.

[000241] Além disso, exemplos de solventes capazes de ser utilizados para produzir preparações líquidas incluem etanol, fenol, clorocresol, água purificada e água destilada.

[000242] No caso de utilização de uma composição farmacêutica da presente invenção como um inibidor de PI3K ou agente terapêutico ou agente preventivo de uma doença proliferativa tal como câncer, a quantidade de composto de fórmula (I) da presente invenção, ou sal farmaceuticamente aceitável utilizados, pode ser adequadamente alterada de acordo com sintomas, idade, peso corporal, estado de saúde relativo, presença de outros fármacos, método de administração e similares. Por exemplo, a quantidade típica eficaz para um paciente (animal de sangue quente e particularmente um ser humano) como um composto de fórmula (I) no caso em que uma preparação oral é preferivelmente de 0,1 a 1000 mg, e mais preferivelmente de 1 a 100 mg, por kg de peso corporal por dia. No caso da administração parenteral, a quantidade típica eficaz é preferivelmente de 0,1 a 1000 mg e mais preferivelmente de 1 a 100 mg por kg de peso corporal por dia. Esta quantidade é preferivelmente administrada uma vez ao dia ou dividida em diversas administrações, de acordo com os sintomas.

[000243] A composição farmacêutica da presente invenção pode ser utilizada concomitantemente com outra radioterapia, quimioterapia, inibidores de vascularização e agentes anticâncer.

Exemplos

[000244] Aqui abaixo, a presente invenção é descrita em maiores detalhes por Exemplos, porém a presente invenção não está limitada a

estes Exemplos. Na presente especificação, "N" significa "normalidade", e "M" significa "mol/L".

[000245] Além disso, análise de RMN foi realizada utilizando JNM-EX270 (270 MHz), JNM-GSX400 (400 MHz) de JEOL, Ltd. ou RMN (400 MHz) de Bruker company, e os dados de RMN data são representados por ppm (partes por milhão). Um sinal de fechamento deuterado de um solvente de amostra foi referido, com o tetrametil silano sendo estabelecido como uma substância padrão interna (0 ppm).

[000246] Os dados de espectro de massa foram obtidos utilizando JMS-DX303, JMS-SX/SX102A de JEOL Ltd. ou Quttromicro de Micromass Ltd., e os dados de espectro de massa fornecidos com cromatografia líquida de alto desempenho foram obtidos utilizando um micromass (ZMD de Micromass Ltd.) equipado com cromatografia líquida de alto desempenho de gradiente 996-600E de Waters Corporation ou um micromass (ZQ de Micromass Ltd.) equipado com cromatografia líquida de alto desempenho gradiente 2525 de Waters Corporation.

[000247] Para a condição para cromatografia líquida de alto desempenho, qualquer das seguintes condições foi utilizada.

Condição 1 para cromatografia líquida de alto desempenho

Coluna: Combi ODS (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x50 mm, de Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), COSMOSIL (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D. x50 mm, de Nacalai Tesque, inc.), Inertsil C18 (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D.x50 mm, de GL SCIENCES inc.), ou SunFire C18 (ODS, 5 µm, 4,6 mm I.D.x50 mm, de Waters Corporation)

Fase móvel: uma água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (A) e acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (B)

Método de eluição: eluição gradiente de solvente em etapas de 10% de B a 95% de B (3,5 min.), de 95% de B a 10% de B (1 min.), mantido a 10% de B (0,5 min.)

Taxa de fluxo: 4,0 mL/min.

Condição 2 para cromatografia líquida de alto desempenho

Coluna: Combi ODS (ODS, 5 μ m, 4,6 mm I.D. x50 mm, Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), COSMOSIL (ODS, 5 μ m, 4,6 mm I.D. x50 mm, de Nacalai Tesque, inc.), Inertsil C18 (ODS, 5 μ m, 4,6 mm I.D. x50 mm, de GL SCIENCES inc.), ou SunFire C18 (ODS, 5 μ m, 4,6 mm I.D. x50 mm, de Waters Corporation)

Fase Móvel: uma água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (A) e acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (B)

Método de eluição: eluição gradiente de solvente em etapas eluição de 30% de B a 35% de B (0,2 min.), de 35% de B a 98% de B (3,3 min.), de 98% de B a 30% de B (1 min.), mantido a 30% de B (0,5 min.)

Taxa de fluxo: 4,0 mL/min.

Condição 3 para cromatografia líquida de alto desempenho

Coluna: Combi ODS (ODS, 5 μ m, 4,6 mm I.D. x50 mm, Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), ou SunFire C18 (ODS, 5 μ m, 4,6 mm I.D. x50 mm, de Waters Corporation)

Fase Móvel: uma água contendo 0,05% de ácido trifluoroacético A) e acetonitrila contendo 0,05% de ácido trifluoroacético (B).

Método de eluição: eluição gradiente de solvente em etapas de 10% de B a 95% de B (2 min.), mantido a 95% de B (1,5 min.), de 95% de B a 10% de B (1 min.), mantido a 10% de B (0,5 min.)

Taxa de fluxo: 4,0 mL/min.

[000248] A reação de síntese orgânica foi realizada sem também purificar um reagente comercialmente disponível.

[000249] Temperatura ambiente refere-se a uma faixa de cerca de 20 a 25°C.

[000250] Todas as reações de proibição de água foram realizadas sob uma atmosfera de argônio. Concentração ou destilação do solvente sob pressão reduzida foi, a menos que de outro modo mencionado, realizada utilizando um evaporador rotatório.

[000251] Na preparação do composto, um grupo funcional foi protegido por um grupo protetor quando necessário, e uma forma protegida da molécula alvo foi preparada, seguido por remoção do grupo protetor. Seleção e operação de dessorção do grupo protetor foram realizadas de acordo com o método descrito, por exemplo, em Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999.

Condição para reação de micro-ondas

[000252] Todas as reações de micro-ondas foram realizadas de acordo com o sistema de micro-ondas CEM Explorer utilizando um frascote de reação com tampa dentada. Fixação de Powermax inclui resfriamento por ar do vaso de reação para evitar que a temperatura se eleve devido à micro-onda.

[000253] Além disso, para reagentes ou equipamento a ser utilizados nos Exemplos, os seguintes foram utilizados, a menos que de outro modo mencionado.

Resina SCX (BOND ELUT® SCX de VARIAN, inc.)

Irradiação de onda ultrassônica: UT-105T de Sharp Corporation

WSCl (cloridrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida).

Método de Desproteção

[000254] Além disso, métodos de desproteção típicos a serem utilizados nos seguintes 1-D-01 a 1-D-335 são mostrados abaixo. No caso onde um grupo protetor é geralmente um grupo fraco para um ácido (por exemplo, grupo PMB (4-metóxi-benzil), grupo BOC, ou grupo THP (tetraidropiran-2-il), etc.), para uma etapa de desproteção, por exemplo, métodos de desproteção por um ácido como mencionado abaixo podem ser utilizados.

[Método de Desproteção 1]

[000255] O composto concernido é dissolvido em uma quantidade de solvente de TFA, e uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico con-

centrado é adicionada, seguido por agitação a 40°C durante algumas horas. Após conclusão da reação, TFA é concentrado seguido por destilação sob pressão reduzida, e água é adicionada seguido por neutralização com 1M solução aquosa de NaOH. Após o sólido resultante ser filtrado, agitação é realizada em, por exemplo, diclorometano ou um solvente misto de diclorometano/hexano em temperatura ambiente, e o sólido é filtrado novamente para obter o composto desejado.

[Método de Desproteção 1']

[000256] O composto concernido é dissolvido em uma quantidade de solvente de TFA, e uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado é adicionada, seguido por agitação a 40°C durante algumas horas. Após conclusão da reação, TFA é concentrado seguido por destilação sob pressão reduzida, e água é adicionada seguido por neutralização com 1M de solução aquosa de NaOH. Após o sólido resultante ser filtrado, foi realizada purificação por cromatografia de sílica-gel, etc. (eluente de desenvolvimento: por exemplo, diclorometano/2M amônia metanol), para obter o composto desejado.

[Método de Deproteção 2]

[000257] O composto concernido é dissolvido em uma quantidade de solvente de TFA, seguido por aquecimento até o refluxo durante algumas horas. Após conclusão da reação, a mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de sílica-gel, etc. (solvente de desenvolvimento: por exemplo, diclorometano/metanol), para obter o composto desejado.

[Método de Desproteção 3]

[000258] O composto concernido é dissolvido em uma quantidade de solvente de TFA, seguido pela adição de mais do que uma quantidade equivalente de N-Acetilcisteína, seguido por aquecimento até o refluxo durante algumas horas. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de co-

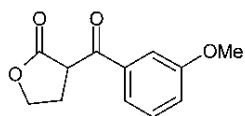
luna de sílica-gel, etc., para obter o composto desejado.

Exemplo 1-A-01

Síntese de 4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-01)

Etapa A

3-(3-Metoxibenzoil)-diidrofuran-2-ona



[000259] Uma solução de γ -butirolactona (2 g, 23,3 mmols) em tetraidrofurano desidratado (250 ml) foi resfriada para -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e solução de tetraidrofurano desidratado de cloreto de 3-metoxibenzoíla (4,17 g, 24,5 mmols) foi adicionada, seguida por lenta adição de hexametildisilazida de lítio (LHMDS, 1M de solução de tetraidrofurano, 46,6 ml, 46,6 mmols). Após agitar durante 1 hora, solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada (50 ml) foi adicionada a -78°C seguida por extinção. Após extração com acetato de etila (200 ml), a camada orgânica foi lavada com salmoura (2x200 ml), secada sobre sulfato de sódio, e subsequentemente o solvente foi removido sob pressão reduzida, para obter um produto bruto como um óleo amarelo. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila = 50/50), para obter o composto desejado como um sólido amarelo (1,84 g, 36%).

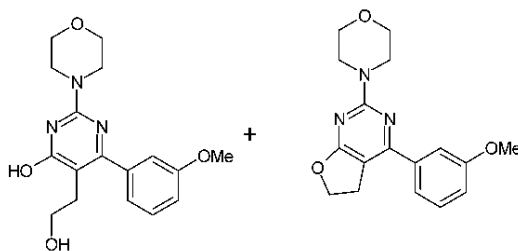
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,66 (1H, td, $J = 7,7, 1,1\text{Hz}$), 7,57 (1H, dd, $J = 2,5, 1,7\text{Hz}$), 7,42 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,16 (1H, ddd, $J = 8,3, 2,7, 0,9\text{Hz}$), 4,48-4,58 (2H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 3,86 (3H, s), 2,80-2,90 (1H, m), 2,48-2,57 (1H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B

5-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol e 4-(3-

metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina



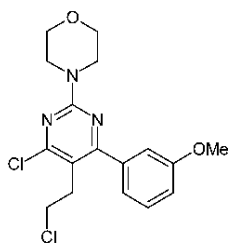
[000260] Sal de bromato de morfolinoformamidina (200 mg, 0,952 mmol), 3-(3-metoxibenzoil)-diidrofuran-2-ona (419 mg, 1,904 mmol) e t-butóxido de sódio (183 mg, 1,904 mmol) foram adicionados em um tubo de reação de micro-ondas, em seguida sendo dissolvidos em t-butanol (3 ml). Após irradiação de micro-ondas (200W, 120°C) durante 1 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida, para obter um produto bruto como um sólido marrom. O bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH = 95/5), para obter 5-(2-hidroxi-etil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol, e 4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina como sólido incolor.

5-(2-hidroxi-etil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol (88 mg, 28%): ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,33 (1H, t, 7,8Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,74-3,81 (6H, m), 3,67-3,73 (4H, m), 2,70 (2H, t, $J = 5,5\text{Hz}$); ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina (93 mg, 31%): ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm) 7,51 (1H, dd, $J = 2,5,1,6\text{Hz}$), 7,45 (1H, td, $J = 7,7,1,2\text{Hz}$), 7,34 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,96 (1H, ddd, $J = 8,2, 2,7, 0,9\text{Hz}$), 4,60 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,84 (3H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,70-3,77 (4H, m), 3,36 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$); ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas C

4-Cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidina



[Metódo C-1]

[000261] 5-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol (220 mg, 0,66 mmol) foi dissolvido em oxicloreto de fósforo (5 ml), seguido por aquecimento para 110°C durante 24 horas em um tubo selado. Após concentração sob pressão reduzida, um bruto foi obtido como um óleo marrom. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila = 90/10), para obter o composto desejado como um óleo amarelo (244 mg, 100%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,40 (1H, t, J = 8,1Hz), 7,03-7,08 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,75-3,81 (4H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,06 (2H, t, J = 8,0Hz).

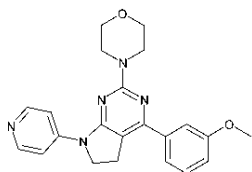
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 368[M+H]⁺.

[Metódo C-2]

[000262] 4-(3-Metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina (515 mg, 1,65 mmol) foi dissolvido em oxicloreto de fósforo (12 ml), seguido por aquecimento para 110°C durante 96 horas em um tubo selado. Após concentração sob pressão reduzida, um bruto foi obtido como um óleo marrom. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila = 90/10), para obter o composto desejado como um óleo amarelo (550 mg, 91%).

Etapas D

4-(3-Metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



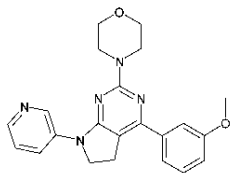
[000263] 4-[4-Cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina (300 mg, 0,82 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 mg, 0,04 mmol), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (53 mg, 0,12 mmol), t-butóxido de sódio (183 mg, 1,904 mmol), e 4-aminopiridina (192 mg, 2,05 mmols) foram adicionados em um tubo de reação de micro-ondas, e purgado com gás de nitrogênio seguido por dissolução em dioxano (3 ml). Após irradiação de micro-ondas (300 W, 160°C, potência máxima em) durante 1 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida, para obter um produto bruto como um óleo amarelo. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 9/1), para obter um produto como um cristal amarelo. Este foi recristalizado de metanol, para obter o composto desejado como um cristal incolor (150 mg, produção de 39%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,51 (2H, dd, $J = 4,9, 1,5\text{Hz}$), 7,73 (2H, dd, $J = 4,9, 1,5\text{Hz}$), 7,39 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,44-7,50 (2H, m), 6,95-7,02 (1H, m), 4,05 (2H, m), 3,86 (11H, m), 3,36 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 1-A-02

4-(3-Metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (A-02)



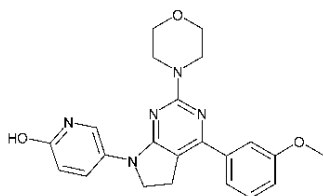
[000264] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-aminopiridina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,11 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,29 (1H, dd, $J = 4,6, 1,1\text{Hz}$), 8,14 (1H, ddd, $J = 8,4, 2,6, 1,3\text{Hz}$), 7,47-7,51 (1H, m), 7,42-7,47 (1H, m), 7,37 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,30, 1H, dd, $J = 8,5, 4,7\text{Hz}$), 6,97 (1H, dd, $J = 8,1, 1,9\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,82-3,89 (7H, m), 3,76-3,82 (4H, m), 3,36 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 1-A-03

5-[4-(3-Metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-03)



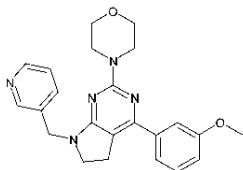
[000265] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-hidróxi-piridin-5-ilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,01 (1H, dd, $J = 9,8, 3,0\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 7,42-7,50 (2H, m), 7,39 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,01 (1H, ddd, $J = 8,1, 2,6, 1,0\text{Hz}$), 6,42 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,65 (8H, s), 3,25 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 406 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-04

4-(3-Metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-04)



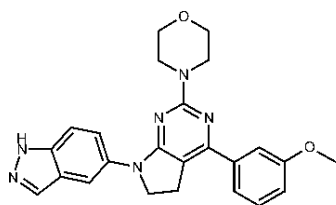
[000266] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-aminometilpiridina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,74 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,67-7,77 (1H, m), 7,49 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,18-7,26 (2H, m), 7,15 (1H, ddd, $J = 8,3, 2,5, 0,8\text{Hz}$), 4,90 (2H, s), 3,75-3,89 (13H, m), 3,15 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 404 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-05

7-(1H-indazol-5-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-05)



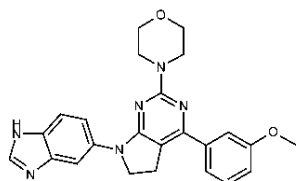
[000267] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 1H-indazol-5-ilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,10 (1H, s), 8,17 (1H, dd, $J = 9,1, 2,1\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J = 1,0\text{Hz}$), 7,77 (1H, dd, $J = 2,0, 0,5\text{Hz}$), 7,48-7,54 (2H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,37 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,96 (1H, ddd, $J = 8,2, 2,6, 1,0\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,82-3,90 (7H, m), 3,76-3,82 (4H, m), 3,34 (2H, J = t, 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 429 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-06

7-(1H-benzimidazol-5-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-06)



[000268] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 1H-benzimidazol-5-

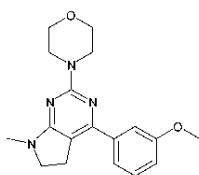
ilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,40 (1H, s), 7,74-8,25 (2H, m), 7,44-7,69 (4H, m), 7,40 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J = 7,6, 2,1\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,81 (3H, s), 3,72 (4H, s), 3,69 (4H, s), 3,30 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 429 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-07

4-(3-Metóxi-fenil)-7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (A-07)



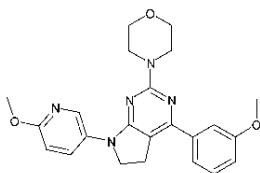
[000269] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e metilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,43-7,52 (1H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,13 (1H, ddd, $J = 8,4, 2,6, 0,9\text{Hz}$), 3,86 (3H, s), 3,73-3,85 (10H, m), 3,13 (3H, s), 3,06-3,14 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 327 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-08

4-(3-Metóxi-fenil)-7-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (A-08)



[000270] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-metóxi-piridin-5-ilamina, o composto desejado foi obtido.

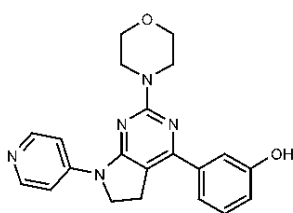
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,43 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,19 (1H,

dd, $J = 9,0,2,9\text{Hz}$), 7,49 (1H, dd, $J = 2,5, 1,6\text{Hz}$), 7,44 (1H, dt, $J = 7,8, 1,3, 1,1\text{Hz}$), 7,36 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,95 (1H, ddd, $J = 8,1, 2,7, 1,0\text{Hz}$), 6,78 (1H, dd, $J = 9,1, 0,5\text{Hz}$), 4,02 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,93 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,80-3,85 (4H, m), 3,75-3,80 (4H, m), 3,32 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 420 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-A-09

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-09)



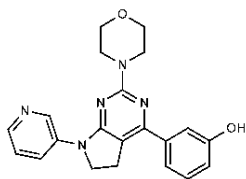
[000271] Uma solução do composto A-01 (50 mg, 0,13 mmol) preparada no Exemplo 1-A-01 em dimetilformamida (3 ml) foi aquecida para 150°C , e uma gota de etanotiolato de sódio (105 mg, 0,123 mmol) foi adicionada a cada 15 minutos em 3 porções. Após aquecimento a 150°C durante 15 minutos seguido por resfriamento, 1 ml de água foi adicionado seguido por extinção. Este foi concentrado sob pressão reduzida, e purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 94/6), para obter um cristal incolor. Este foi lavado com água, para obter o composto desejado (13 mg, 27%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, s), 8,44 (2H, dd, $J = 4,9, 1,5\text{Hz}$), 7,81 (2H, dd, $J = 5,0, 1,6\text{Hz}$), 7,40 (1H, t, $J = 1,7\text{Hz}$), 7,34 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,85 (1H, ddd, $J = 7,9, 2,3, 1,0\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,66-3,79 (8H, m), 3,28 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-A-10

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-10)



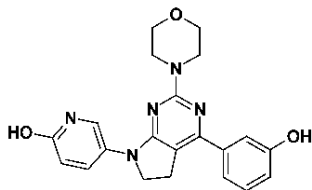
[000272] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido do composto A-02.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,31 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,78 (1H, dd, $J = 5,8, 1,9\text{Hz}$), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,32-7,36 (1H, m), 7,28 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,07 (2 H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,25-3,32 (3H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-11

5-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-11)



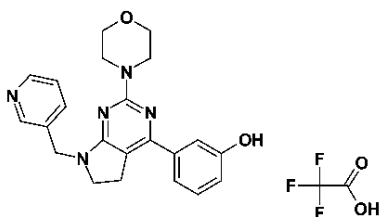
[000273] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido do composto A-03.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,45 (1H, s), 9,52 (1H, s), 8,01 (1H, dd, $J = 9,8, 3,1\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 7,34-7,39 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,25 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,81 (1H, ddd, $J = 7,9, 2,5, 1,1\text{Hz}$), 6,41 (1H, d, $J = 9,8\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,66 (8H, s), 3,22 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-12

sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-12)



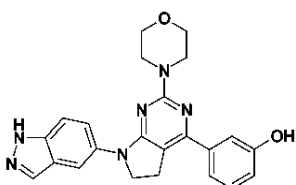
[000274] A reação foi realizada do composto A-04 da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, e o produto bruto de reação resultante foi novamente submetido à purificação por HPLC utilizando um eluente contendo ácido trifluoroacético, para obter o composto desejado como um sal de ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,59-8,99 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,82-8,02 (1H, m), 7,38 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,11 (1H, ddd, $J = 7,7, 1,7, 1,0\text{Hz}$), 7,06 (1H, t, $J = 2,0\text{Hz}$), 6,99 (1H, ddd, $J = 8,2, 2,4, 0,9\text{Hz}$), 4,96 (2H, s), 3,87 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,71-3,84 (8H, m), 3,16 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-13

3-[7-(1H-indazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-13)



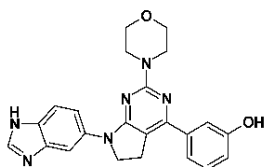
[000275] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido do composto A-05.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,11 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 1,4\text{Hz}$), 7,83 (1H, dd, $J = 9,1, 2,0\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,42 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,17 (1H, ddd, $J = 7,7, 1,6, 0,9\text{Hz}$), 7,08-7,14 (1H, m), 7,02 (1H, ddd, $J = 8,2, 2,4, 0,8\text{Hz}$), 4,40 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,77 (8H, s), 3,23-3,29 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-14

3-[7-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-14)



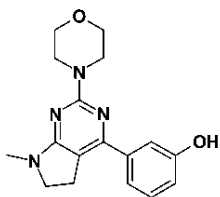
[000276] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido do composto A-06.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,40 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,14-8,22 (1H, m), 7,93-8,13 (1H, m), 7,46-7,86 (2H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 7,5,2,0\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,61-3,81 (8H, m), 3,28 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-15

3-(7-Metil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-15)



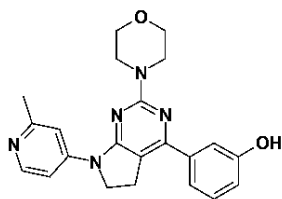
[000277] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido do composto A-07.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,19-7,30 (3H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,71-3,93 (10H, m), 3,11 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 2,66 (1H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 313 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-16

3-[7-(2-Metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-16)



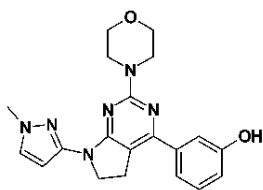
[000278] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-amino-1-metilpiridina, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(2-metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,31 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,78 (1H, dd, $J = 5,8, 1,9\text{Hz}$), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,32-7,36 (1H, m), 7,28 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,25-3,32 (3H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-17

3-[7-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-17)



[000279] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

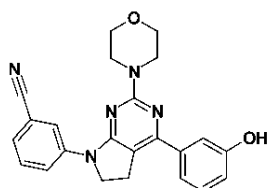
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, br.s.), 7,64 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 7,40 (1H, s), 7,33-7,35 (1H, m), 7,26 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,82

(1H, dd, J = 7,9, 1,5Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,2Hz), 4,05 (2 H, t, J = 8,3 Hz), 3,78 (3H, s), 3,71 (8H, d, J = 7,0Hz), 3,26 (2H, t, J = 8,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 379 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-18

3-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonitrila (A-18)



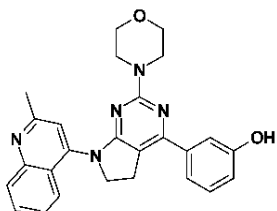
[000280] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-cianoanilina, 3-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonitrila foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,19 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,41-7,54 (2H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,28-7,34 (2 H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,9Hz), 4,06 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,84 (8H, dd, J = 14,4, 4,8Hz), 3,34 (2H, t, J = 8,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 379 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-19

3-[7-(2-Metil-quinolin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-19)



[000281] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-metil-quinolin-4-ilamina, 4-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-quinolina foi obtido, e subsequentemente, tam-

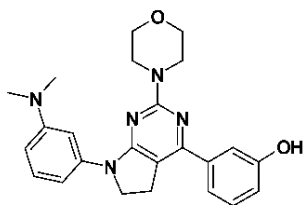
bém da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,92 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,70 (1H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 7,39-7,48 (3H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,30 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,86 (1H, dd, $J = 7,9, 1,3\text{Hz}$), 4,20 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,45 (8H, dd, $J = 31,9, 3,9\text{Hz}$), 3,31-3,33 (2H, m), 2,65 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 440 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-20

3-[7-(3-Dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-20)



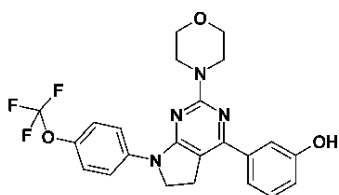
[000282] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-N,N-dimetilaminoanilina, {3-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-dimetil-amina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,57 (1H, s), 7,42 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,18-7,35 (2H, m), 6,87 (2H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,50 (1H, dd, $J = 8,1, 2,2\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,84 (8H, dd, $J = 19,5, 4,9\text{Hz}$), 3,28 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,99 (6H,s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-21

3-[2-Morfolin-4-il-7-(4-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-21)



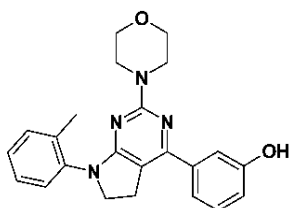
[000283] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-trifluorometoxianilina, 4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,47 (1H, s), 7,42 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,33 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,21-7,28 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,85 (8H, dd, $J = 13,2, 4,6\text{Hz}$), 3,34 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-22

3-(2-Morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-22)



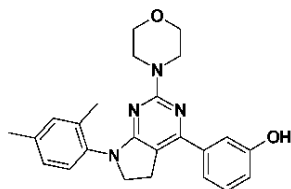
[000284] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-metilanilina, 4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,52 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,15-7,35 (6H, m), 6,83 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,96 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,55 (8H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,26-3,32 (2H, m), 2,21 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 389 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-23

3-[7-(2,4-Dimetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-23)



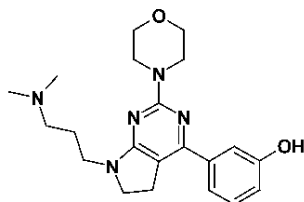
[000285] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2,4-dimetilanilina, 7-(2,4-dimetil-fenil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subseqüentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,47 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,30 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,1Hz), 3,93 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,72 (8H, s), 3,33 (2H, t, J = 8,1Hz), 2,36 (3H, s), 2,23 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 389 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-24

3-[7-(3-Dimetilamino-propil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-24)



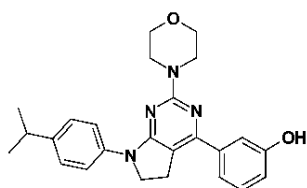
[000286] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, {3-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propil}-dimetil-amina foi obtido, e subseqüentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,48 (1H, brs), 7,35 (1H, s), 7,15-7,30 (2H, m), 6,79 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 3,66 (8H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 3,56 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,27 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,16 (6H, s), 1,63-1,75 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-25

3-[7-(4-Isopropil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-25)



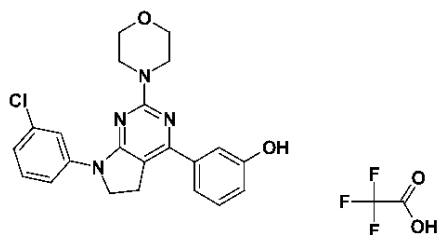
[000287] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-isopropilanilina, 7-(4-isopropil-fenil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,54 (1H, s), 7,75 (2H, d, 8,8Hz), 7,39 (1H, s), 7,31-7,36 (1H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5\text{Hz}$), 4,06 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,70 (8H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,81-2,92 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,19 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-26

sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(3-Cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-26)



[000288] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-

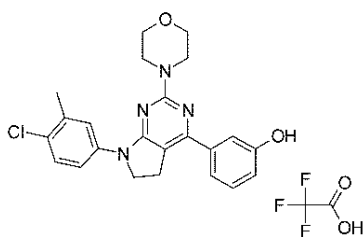
cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-cloroanilina, 7-(3-cloro-fenil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09 e por Purificação por HPLC, o composto desejado foi obtido como um sal de ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,72 (1H, s), 7,51-7,65 (3 H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,35 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,91-7,02 (1H, m), 4,21-4,38 (2H, m), 3,62-3,88 (8H, m), 3,43-3,53 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-27

sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-27)



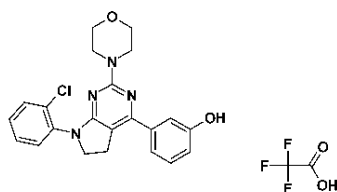
[000289] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-cloro-3-metilanilina, 7-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09 e por purificação por HPLC, o composto desejado foi obtido como um sal de ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,53-7,62 (2H, m), 7,39-7,45 (3H, m), 7,34 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,96 (1H, dd, $J = 7,3, 2,7\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,63-3,87 (8H, m), 3,47 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,46 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-28

sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-Cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-28)



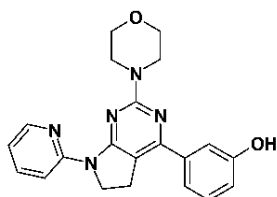
[000290] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-cloroanilina, 7-(2-cloro-fenil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, a reação foi realizada, seguida por Purificação por HPLC, para obter o composto desejado como um sal de ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,76 (1H, dd, $J = 7,6,1,7\text{Hz}$), 7,73 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5\text{Hz}$), 7,60-7,67 (1H, m), 7,55-7,60 (1 H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,35 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,95-7,00 (1H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 4,18-4,29 (1H, m), 3,77-3,88 (4H, m), 3,65-3,72 (4H, m), 3,49-3,58 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-29

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-29)



[000291] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-aminopirimidina, 4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

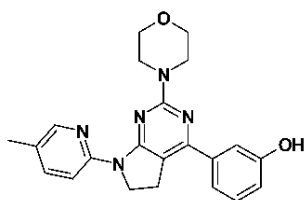
^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,57 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J =$

8,6Hz), 8,36 (1H, d, J = 3,8Hz), 7,82 (1H, t, J = 6,9Hz), 7,41 (1H, s), 7,33-7,38 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,02 (1H, dd, J = 7,1, 4,9Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,0, 1,6Hz), 4,24 (2H, t, J = 8,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-30

3-[7-(5-Metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-30)



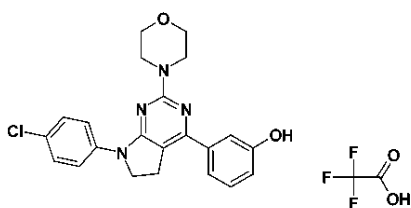
[000292] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-amino-5-metilpirimidina, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(5-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,45 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,16 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 8,6, 1,8Hz), 7,30 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 4,8Hz), 6,67-6,81 (1H, m), 4,13 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,69 (8H, d, J = 6,2Hz), 3,11-3,15 (2H, m), 2,24 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-31

sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-Cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-31)



[000293] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-

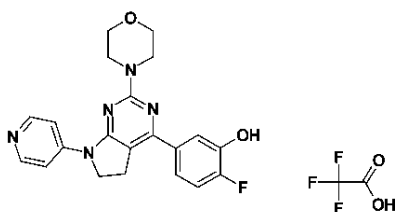
cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-cloroanilina, 7-(4-cloro-fenil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido. Também, da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, a reação foi realizada, seguida por Purificação por HPLC, para obter o composto desejado como um sal de ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,61 (4H, d, $J = 2,9\text{Hz}$), 7,39-7,46 (2H, m), 7,34 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,96 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,30 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,61-3,87 (8H, m), 3,48 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-32

sal de ácido trifluoroacético de 2-Fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-32)



[000294] Utilizando como um cloreto de ácido do material de partida um cloreto de ácido preparado de ácido 4-flúor-3-metóxi-benzóico e cloreto de tionila ao invés de cloreto de 3-metoxibenzoíla, da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, 4-(4-flúor-3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, do qual, a reação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, seguida por Purificação por HPLC, para obter o composto desejado.

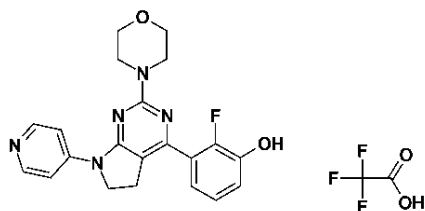
^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,19 (1H, brs), 8,65 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,28 (2H, brs), 7,67 (1H, dd, $J = 8,7, 2,1\text{Hz}$), 7,36-7,47 (1H, m), 7,27 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6\text{Hz}$), 4,23 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,76 (8H, dd, $J = 17,7, 5,0\text{Hz}$), 3,33-3,39 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-33

sal de ácido trifluoroacético de 2-Fluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-

6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-33)



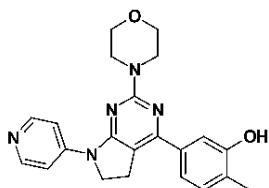
[000295] Utilizando como um cloreto de ácido do material de partida, um cloreto de ácido preparado de ácido 2-flúor-3-metóxi-benzóico e cloreto de tionila ao invés de cloreto de 3-metoxibenzoíla, da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, 4-(2-flúor-3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, do qual, a reação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, seguida por Purificação por HPLC, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,14 (1H, brs), 8,67 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,29 (2H, brs), 7,03-7,19 (2H, m), 6,99 (1H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,22 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 13,9, 4,8\text{Hz}$), 3,05 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-34

2-Metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-34)



[000296] Utilizando cloreto de ácido 4-metil-3-metóxi-benzóico durante a reação com γ -butirolactona da Etapa A no Exemplo 1-A-01, 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-metil-3-metóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

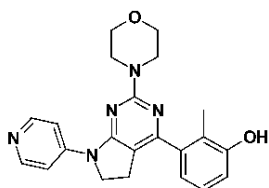
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,49 (1H, brs), 8,44 (2H, d, $J =$

6,3Hz), 7,82 (2H, d, J = 6,4Hz), 7,49 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,0Hz), 4,08 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,74 (8H, d, J = 7,7Hz), 3,24-3,32 (3H, m), 2,17 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-35

2-Metil-3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-35)



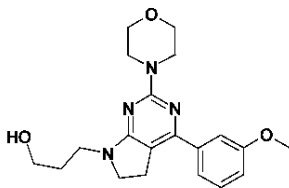
[000297] Utilizando cloreto de ácido 2-metil-3-metóxi-benzóico durante a reação com γ -butirolactona da Etapa A no Exemplo 1-A-01, 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(2-metil-3-metóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,50 (1H, brs), 8,45 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,81 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,7Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,3Hz), 4,03 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,68 (8H, s), 2,81-2,94 (2H, m), 2,04 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-A-36

3-[4-(3-Metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ol (A-36)



[000298] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-aminopropano-1-

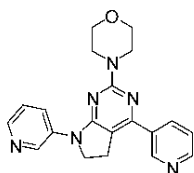
ol, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,32-7,49 (3H, m), 6,92-6,96 (1H, m), 4,60 (1H, brt), 3,86 (3H, s), 3,78 (8H, m), 3,49-3,64 (6H, m), 3,23 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,73-1,81 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 371 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-37

2-Morfolin-4-il-4,7-di-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-37)



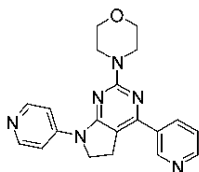
[000299] Utilizando cloreto de ácido nicotínico durante a reação com γ -butirolactona da Etapa A no Exemplo 1-A-01, 4-[4-cloro-5-(2-cloro-etil)-6-pirimidin-3-il-pirimidin-2-il]-morfolina foi obtido, que foi subsequentemente reagido com 3-aminopiridina, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,39 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,79-3,90 (8H, m), 4,13 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,33 (1H, dd, $J = 8,4, 4,8\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J = 8,1, 4,8\text{Hz}$), 8,15 (1H, dq, $J = 8,4, 1,3\text{Hz}$), 8,25 (1H, dt, $J = 8,1, 2,0\text{Hz}$), 8,30 (1H, m), 8,67 (1H, dd, $J = 4,8, 1,7\text{Hz}$), 9,14 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-38

2-Morfolin-4-il-4-piridin-3-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-38)



[000300] Utilizando 4-aminopiridina ao invés de 3-aminopiridina, da mesma maneira do Exemplo 1-A-37, o composto desejado foi obtido

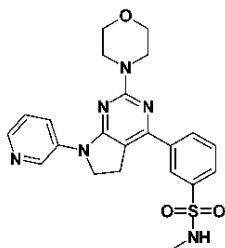
como um sólido amarelo (produção de 9%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,38 (2H, t, $J = 8,7\text{Hz}$), 3,80-3,92 (8H, m), 4,11 (2H, t, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,43 (1H, ddd, $J = 8,1, 4,8, 0,8\text{Hz}$), 7,75 (2H, dd, $J = 5,0, 1,7\text{Hz}$), 8,26 (1H, dt, $J = 8,1, 2,3\text{Hz}$), 8,53 (2H, dd, $J = 5,0, 1,7\text{Hz}$), 8,67 (1H, dd, $J = 4,8, 1,7\text{Hz}$), 9,12 (1H, dd, $J = 2,3, 0,8\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-39

N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (A-39)



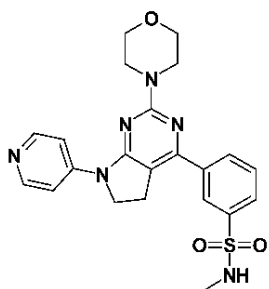
[000301] Utilizando 3-[6-cloro-5-(2-cloro-etil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N-metil-benzenossulfonamida ao invés de 4-[4-cloro-5-(2-cloro-etil)-6-fenil-pirimidin-2-il]-morfolina, da mesma maneira do Exemplo 1-A-37, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (Produção de 9%).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,10 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,32 (1H, t, $J = 1,6\text{ Hz}$), 8,28-8,24 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,87 (1H, dt, $J = 7,8, 1,6\text{Hz}$), 7,75 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,62 (1H, q, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,47-7,42 (1H, m), 4,17 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,78-3,66 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,46 (3H, d, $J = 4,9\text{ Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-40

N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (A-40)



[000302] Utilizando 4-aminopiridina ao invés de 3-aminopiridina, e 3-[6-cloro-5-(2-cloro-etil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N-metil-benzenossulfonamida ao invés de 4-[4-cloro-5-(2-cloro-etil)-6-fenil-pirimidin-2-il]-morfolina, da mesma maneira do Exemplo 1-A-37, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (produção de 9%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,49 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,31 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J = 7,9\text{ Hz}$), 7,87 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 7,76 (1H, td, $J = 7,9, 1,6\text{Hz}$), 7,63 (1H, q, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,78-3,72 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,45 (2H, d, $J = 4,9\text{Hz}$).

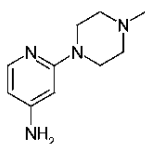
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-41

3-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-41)

Etapas A

2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina



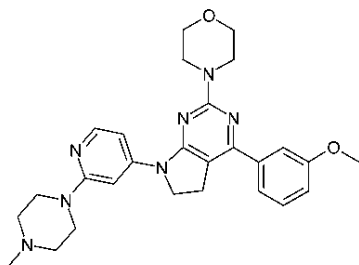
[000303] 4-Amino-2-cloropiridina (180 mg, 1,4 mmol) foi dissolvido em 1-metilpiperazina (1 ml), seguido por aquecimento a 135°C durante 16 horas em um vaso de pressão. Após resfriamento para temperatura ambiente, metanol (2 ml) e éter dietílico (2 ml) foram adicionados, e o precipitado depositado foi filtrado. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico resfriado seguido por secagem, para obter um pó de cris-

tal incolor (50 mg, 18,6% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,63 (1H, d, $J = 5,95\text{Hz}$), 6,09 (1H, dd, $J = 5,95, 1,92\text{Hz}$), 5,99 (1H, d, $J = 1,92\text{Hz}$), 3,37-3,42 (4H, m), 2,52-2,58 (4H, m), 2,34 (3H, s).

Etapas B

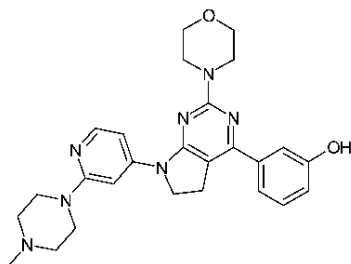
4-(3-Metóxi-fenil)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



[000304] Hidreto de sódio (108 mg, 60% de dispersão em óleo mineral, 2,72 mmols) foi colocado em um frasco seco sob uma atmosfera de nitrogênio, seguido por adição sequencial de tetraidrofurano anidro (10 ml) e 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilamina (62 mg, 0,32 mmol) com uma seringa, e a mistura resultante foi aquecida até o refluxo durante 2 horas. 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]morfolina (100 mg, 0,27 mmol) foi adicionada, seguida por aquecimento até o refluxo durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada, que foi subsequentemente adicionada gota a gota lentamente em água gelada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (10 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, para obter um produto bruto como um óleo vermelho (107 mg). ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 975 $[2\text{M}+\text{H}]$.

Etapas C

3-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol



[000305] 4-(3-Metoxifenil)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (107 mg, 0,22 mmol) foi aquecida a 150°C em dimetilformamida (1 ml), e etanotiolato de sódio (275 mg, 3,3 mmols) foi adicionado em intervalos de 15 minutos em 3 porções. Após aquecimento a 150°C durante mais 15 minutos seguido por resfriamento, água (1 ml) foi adicionada, seguida por lavagem com acetato de etila (2 ml). Após a camada aquosa foi deixada durante a noite, o precipitado depositado foi filtrado, e lavado com água seguido por secagem, desse modo um sólido incolor foi obtido (18 mg, 17,3% de produção).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,02 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,09 (1H, dd, J = 5,9, 1,6Hz), 6,85 (1H, dd, J = 7,5, 1,8Hz), 4,07 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,73 (8H, dd, J = 15,4, 4,8Hz), 3,44-3,51 (4H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 2,37-2,44 (4H, m), 2,22 (3H, s).

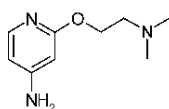
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 474 [M+H].

Exemplo 1-A-42

3-{7-[2-(2-Dimetilamino-etóxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-42)

Etapas A

2-(2-Dimetilamino-etóxi)-piridin-4-ilamina



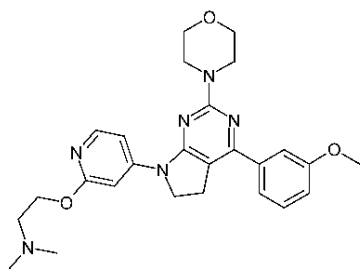
[000306] Hidreto de sódio (159 mg, 60% de dispersão em óleo mine-

ral, 3,98 mmols) foi colocado em um frasco seco sob uma atmosfera de nitrogênio, seguido por adição sequencial de tolueno anidroso (10 ml) e 2-dimetilaminoetanol (177 mg, 2,0 mmols) com uma seringa. Após a mistura resultante ser agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos, 4-amino-2-cloropiridina (203 mg, 1,59 mmol) foi adicionada, seguida por aquecimento até o refluxo durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada, que foi subsequentemente adicionada gota a gota lentamente em água gelada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (10 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, para obter um produto bruto como um sólido marrom pálido (180 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,78 (1H, d, $J = 5,76\text{Hz}$), 6,18 (1H, dd, $J = 5,72, 2,06\text{Hz}$), 5,96 (1H, d, $J = 2,01\text{Hz}$), 4,34 (2H, t, $J = 5,67\text{Hz}$), 4,14 (2H, br.s.), 2,63-2,73 (2 H, m), 2,31 (6H,s).

Etapas B

(2-{4-[4-(3-Metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilóxi}-etil)-dimetil-amina



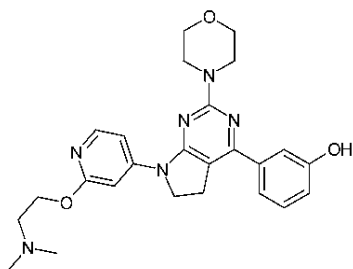
[000307] Hidreto de sódio (108 mg, 60% de dispersão em óleo mineral, 2,72 mmols) foi colocado em um frasco seco sob uma atmosfera de nitrogênio, seguida por adição sequencial de tetraidrofurano anidroso (10 ml) e 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilamina (62 mg, 0,32 mmol) com uma seringa. Após a mistura resultante ser agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]morfolina (100 mg, 0,27 mmol) foi adicionada, seguida por

aquecimento até o refluxo durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada, que foi subsequentemente adicionada gota a gota lentamente em água gelada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (10 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, para obter um produto bruto como um óleo vermelho (206 mg).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 477 $[M+H]$.

Etapas C

3-{7-[2-(2-Dimetilamino-etóxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol



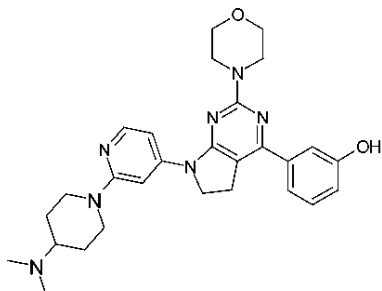
[000308] 4-(3-Metoxifenil)-7-[2-(2-dimetilaminoetóxi)piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (206 mg) foi aquecida a 150°C em dimetilformamida (1 ml), e etanotiolato de sódio (275 mg, 3,3 mmols) foi adicionado em intervalos de 15 minutos em 3 porções. Após aquecimento a 150°C durante mais 15 minutos seguida por resfriamento, água (1 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (2 ml). A camada orgânica foi separada, seguida por concentração sob pressão reduzida, o óleo resultante foi purificado por HPLC preparativa, para obter um sal de ácido trifluoroacético do composto desejado como um sólido amarelo pálido (14 mg, 9% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,17 (1H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J = 4,1\text{Hz}$), 7,37 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,22-7,30 (3H, m), 6,97 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,65-4,75 (2H, m), 4,24 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,85 (8H, dd, $J = 11,6, 3,7\text{Hz}$), 3,57-3,68 (2H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,01 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 463 [M+H].

Exemplo 1-A-43

3-[7-(4-Dimetilamino-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-43)



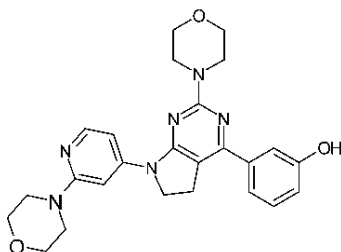
[000309] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-41, utilizando 4-dimetilaminopiperidina ao invés de 1-metilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,92 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,81 (1H, br.s.), 7,57 (1H, br.s.), 7,42 (1H, s), 7,36-7,40 (1H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,91 (1H, d, J = 6,5Hz), 4,18-4,36 (4H, m), 3,84 (8H, dd, J = 19,3,5,3Hz), 3,52-3,66 (1H, m), 3,40 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 2,93 (6H,s), 2,28 (2H, d, J = 13,4Hz), 1,77-1,99 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 [M+H].

Exemplo 1-A-44

3-[2-Morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-44)



[000310] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-41, utilizando morfolina ao invés de 1-metilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

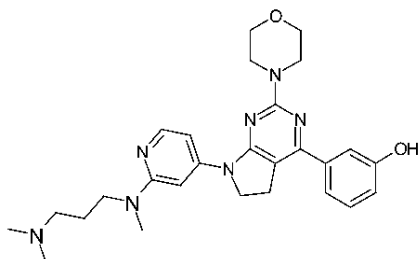
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,80-7,96 (2H, m), 7,35-7,51 (3H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,9Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,1Hz), 4,21 (2H, t, J =

8,2Hz), 3,72-3,94 (12H, m), 3,54- 3,63 (4H, m), 3,39 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 [M+H].

Exemplo 1-A-45

3-(7-{2-[(3-Dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-45)



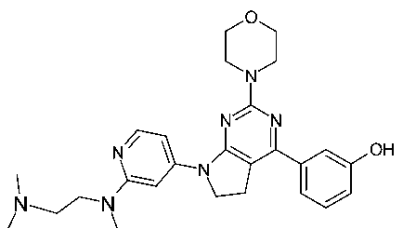
[000311] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-41, utilizando (3-dimetilaminopropil)-metil-amina ao invés de 1-metilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,87 (2H, s), 7,40 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,10 (1H, br.s.), 6,90 (1H, d, J = 9,4Hz), 4,20 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,83 (8H, dd, J = 16,5, 5,1Hz), 3,69 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,36 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,20-3,28 (5H, m), 2,93 (6H, s), 2,05-2,22 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 490 [M+H].

Exemplo 1-A-46

3-(7-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-46)



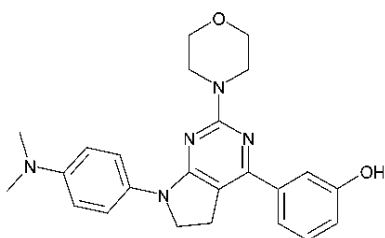
[000312] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-41, utilizando (2-dimetilaminoetil)-metil-amina ao invés de 1-metilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,90-8,07 (2H, m), 7,28-7,41 (3H, m), 7,05 (1H, br.s.), 6,96 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,84 (8H, dd, $J = 18,0, 5,1\text{Hz}$), 3,48 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,35 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,27 (3H, s), 3,00 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]$.

Exemplo 1-A-47

3-[7-(4-Dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-47)



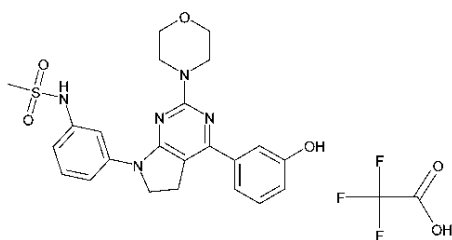
[000313] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-dimetilaminoanilina, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(4-dimetilaminofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,57 (1H, s), 8,78 (1H, s), 7,78 (1H, dd, $J = 8,3, 1,6\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,47 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,41 (1H, s), 7,34-7,38 (3H, m), 7,29 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 29,4, 4,8\text{Hz}$), 3,28-3,33 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 1-A-48

sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (A-48)



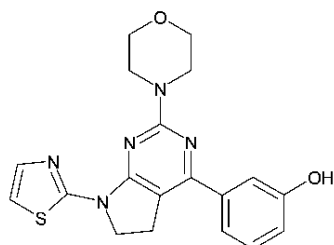
[000314] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-metanossulfonilaminoanilina, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(3-metanossulfonilaminofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, a reação foi realizada. O produto bruto de reação resultante foi novamente submetido à Purificação por HPLC utilizando um solvente de desenvolvimento incluindo ácido trifluoroacético, para obter o composto desejado como um sal de ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,06 (1H, s), 7,33-7,48 (3H, m), 7,17 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,12 (1H, t, $J = 2,0\text{Hz}$), 6,97-7,06 (2H, m), 4,32 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,83 (8H, dd, $J = 20,8, 5,3\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,99 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 468 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-49

3-(2-Morfolin-4-il-7-tiazol-2-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-49)



[000315] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2-aminotiazol, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(tiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-

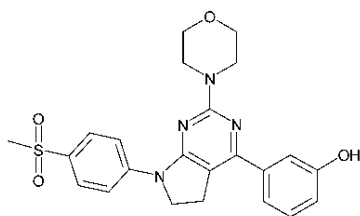
d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,68 (1H, brs), 7,42-7,56 (2 H, m), 7,38 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 7,21-7,33 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,31 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,78 (8H, dd, $J = 41,2, 4,0\text{Hz}$), 3,36 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 382 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-50

3-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-50)



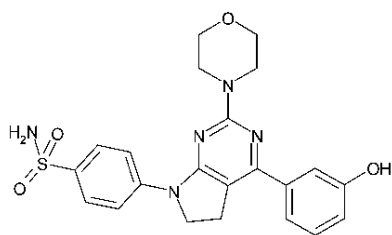
[000316] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-metanossulfonil-anilina, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(3-metanossulfonilfenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,58 (1H, s), 8,11 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,92 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,38-7,43 (1H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,29 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,82-6,90 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 15,2, 4,9\text{Hz}$), 3,28-3,33 (2H, m), 3,18 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-51

4-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonamida (A-51)



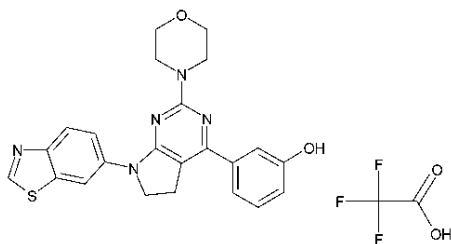
[000317] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 4-aminobenzenossulfonamida, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(4-aminossulfonilfenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, s), 7,98-8,06 (2H, m), 7,83 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,20-7,43 (5H, m), 6,85 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,67-3,80 (8H, m), 3,26-3,32 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 454 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-52

sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-Benzotiazol-6-il-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-52)



[000318] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 6-aminobenzotiazol, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(benzotiazol-6-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, a reação foi realizada. O produto bruto de reação resultante foi novamente submetido à Purificação por HPLC utilizando um solvente de desenvolvimento contendo ácido trifluoroacético, para obter o composto desejado como um

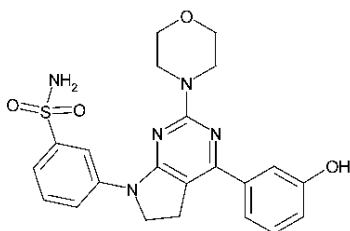
sal de ácido trifluoroacético.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,28 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,05-8,20 (2H, m), 7,43 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,19 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,13 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J = 9,7\text{Hz}$), 4,43 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,82 (8H, s), 3,26-3,29 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-53

3-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonamida (A-53)



[000319] Da mesma maneira do Exemplo 1-A-01, de 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 3-aminobenzenossulfonamida, 4-(3-metóxi-fenil)-7-(3-aminossulfonilfenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido, e subsequentemente, também da mesma maneira do Exemplo 1-A-09, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,56 (1H, s), 8,78 (1H, t, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,78 (1H, dd, $J = 8,2, 2,2\text{Hz}$), 7,57 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,45-7,49 (1H, m), 7,39-7,42 (1H, m), 7,33-7,37 (3H, m), 7,28 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,56, 0,91\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,66-3,79 (8H, m), 3,28-3,33 (2H, m).

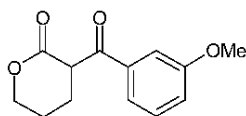
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 454 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-A-54

3-(2-Morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-54)

Etapas A

3-(3-Metoxibenzoil)diidropiran-2-ona



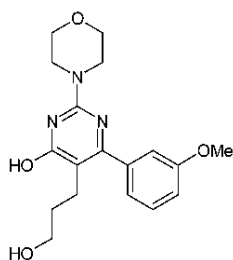
[000320] Uma solução de δ -valerolactona (2,0 g, 20 mmols) em tetraidrofurano anidroso (100 ml) foi resfriada para -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio, e cloreto de 3-metoxibenzoíla (3,58 g, 21 mmols) e hexametildisilazida de lítio (40 ml, 1M de solução de tetraidrofurano, 40 mmols) foram adicionados sequencialmente. Agitação foi realizada durante 2 horas, seguida por tratamento com água de bicarbonato de sódio saturado. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (100 ml), seguida por lavagem com solução salina saturada, e subsequentemente, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, para obter um produto bruto marrom. Purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila = 1/1) forneceu o composto desejado como um líquido amarelo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4,30-4,48 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,59 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 2,11-2,35 (2H, m), 1,83-2,06 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 235 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapas B

5-(3-Hidroxiopropil)-6-(metoxifenil)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-ol



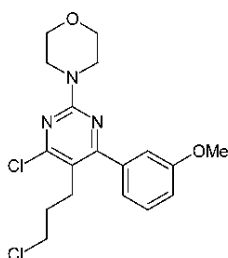
[000321] Sal de bromato de morfolinoformamidina (200 mg, 0,952 mmol), 3-(3-metoxibenzoil)diidropirano-2-ona (544 mg, 3,6mmols) e t-butóxido de sódio (230 mg, 2,32 mmols) foram adicionados em um tubo de reação de micro-ondas, e dissolvidos em t-BuOH (3 ml). Após irradiação de micro-ondas (200W, 120°C) durante 1 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida, para obter um produto bruto como

um sólido marrom. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 95/5), para obter 5-(2-hidroxietil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol e 4-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-5,6-furo[2,3-d]pirimidina como sólido incolor (Produção de 16%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 346 ([M+H]⁺).

Etapas C

4-Cloro-5-(3-cloropropil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidina

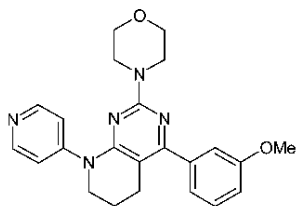


[000322] 5-(3-Hidroxipropil)-6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-ol (1,03 g, 2,97 mmols) foi dissolvido em POCl₃ (8 ml), seguida por aquecimento para 110°C durante 24 horas em um tubo selado. Após concentração sob pressão reduzida, o produto bruto foi obtido como um óleo marrom. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila = 90/10), para obter o composto desejado como um óleo amarelo (790 mg, 66%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 382 ([M+H]⁺).

Etapas D

4-(3-Metoxifenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidina



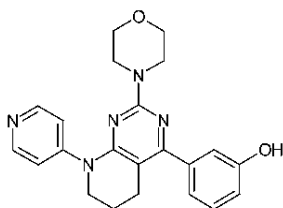
[000323] A uma mistura de Pd(OAc)₂ (46 mg, 0,21 mmol), S-Phos (176 mg, 0,41 mmol) e 4-aminopiridina (233 mg, 2,48 mmols), solução de 1,4-dioxano desaerada (48 ml) de 4-[4-cloro-5-(3-cloropropil)-6-(3-

metoxifenil)-pirimidin-2-il]-morfolina (790 mg, 2,07 mmols) foi adicionada. A mistura foi aquecida até o refluxo durante 18 horas seguida por resfriamento, e água (50 ml) foi adicionada. O produto foi extraído três vezes com acetato de etila (100 ml), e o extrato foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi recristalizado de acetato de etila/heptano, para obter o composto desejado como um cristal amarelo (500 mg, 69%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 404 $[M+H]^+$.

Etapa E

3-(2-Morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol



[000324] Uma solução de 4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-8-pirimidin-4-il-5,6,7,8-tetraidropirido[2,3-d]pirimidina (0,50 g, 1,24 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi aquecida para 150°C, e etanotiolato de sódio (1,04 g, 12,4 mmols) foi adicionado a cada 15 minutos em 3 porções. Após aquecimento a 150°C durante 2 horas, etanotiolato de sódio (1,04 g, 12,4 mmols) foi adicionado, seguido por aquecimento durante mais 15 minutos. Após resfriamento da mistura reacional, água (5 ml) e acetato de etila (20 ml) foram adicionados, para filtrar o precipitado depositado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (diclorometano/metanol = 95/5), para obter o composto desejado como um sólido marrom pálido (0,21 g, 43% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,54 (1H, s), 8,47 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,48 (2H, d, J = 6,2Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,9Hz), 6,90-6,99 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 7,0,2,0Hz), 3,78-3,85 (2H, m), 3,54 (8H, dd, J = 28,9, 4,8Hz), 2,63 (2H, t, J = 6,2Hz), 1,82-1,95 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390[M+H].

Exemplo 1-B

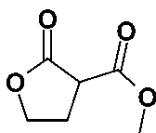
[000325] 4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina a ser usado nos seguintes Exemplos 1-B-05, 1-B-10, 1-B-12, 1-B-14, 1-B-21, 1-B-23, 1-B-24, 1-B-29, 1-B-31, 1-B-33, 1-B-50, e 1-B-51 foi preparado de acordo com Etapa A no Exemplo 1-B-02 descrita abaixo. Além disso, 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina a ser usado nos seguintes Exemplos 1-B-08, 1-B-11, 1-B-13, 1-B-15 a 20, 1-B-22, 1-B-25 a 28, 1-B-30, 1-B-32, 1-B-34 a 41, 1-B-43, 1-B-45, e 1-B-55 foi preparado de acordo com Etapa C no Exemplo 1-B-01 descrita abaixo.

Exemplo 1-B-01

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-01)

Etapa A

Éster metílico de ácido 2-Oxotetraidrofurano-3-carboxílico



[000326] À solução de tetraidrofurano (150 ml) de hexametildisilazida de lítio preparada a -78°C sob uma atmosfera de argônio de disilazano de hexametila (55,4 ml, 262 mmols) e butil lítio normal(2,62 M de solução de hexano, 100 ml, 262 mmols), a solução de tetraidrofurano (60 ml) de gama butirrolactona (9,84 ml, 128 mmols) foi adicionada gota a gota a -78°C. 10 minutos depois, carbonato de dimetila (11,3 ml, 134 mmols) foi adicionado, seguido por mais agitação em temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura reacional foi vertida em uma mistura de ácido clorídrico concentrado (44 ml) e gelo (500 g), seguida por extração duas vezes com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução salina saturada, e subsequentemente secado sobre sulfato de sódio. Após filtração do agente de secagem, o filtrado foi concentrado

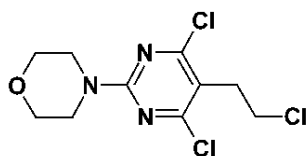
sob pressão reduzida, para obter o composto desejado (óleo marrom pálido, 15,1 g, 82%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,29-4,37 (1H, m), 4,13-4,22 (1H, m), 3,66 (s, 3H), 3,42 (1H, dd, $J = 7,8, 9,4\text{Hz}$), 2,47-2,62 (1H, m), 2,29-2,42 (1H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 145 $[(M+H)^+]$.

Etapas B

4-[4,6-Dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina



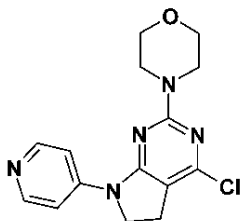
[000327] A 1M de solução de metóxido de sódio preparado de metal de sódio (3,19 g, 139 mmols) e metanol (140 ml), éster metílico de ácido 2-oxotetraidrofuran-3-carboxílico (13,3 g, 92 mmols) e cloridrato de morfolinoformamidina (15,3 g, 92 mmols) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em oxicloreto de fósforo (90 ml), seguido por agitação a 100°C durante 10 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e gelo (aproximadamente 100 g) foi adicionado ao resíduo, que foi neutralizado com 5M de solução de hidróxido de sódio aquosa, seguido por extração duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, e secada sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi filtrado e concentrado, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (n-hexano/acetato de etila = 20/0 a 10/1), para obter o composto desejado (pó amarelo, 8,4 g, 28%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,20 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,66 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,70-3,81 (8H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 296 $[(M+H)^+]$.

Etapas C

4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



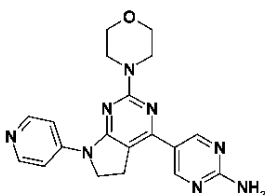
[000328] 60 % de hidreto de sódio em óleo (800 mg) foram lavados com hexano, e suspensos em tetraidrofurano (10 ml). A solução de tetraidrofurano (40 ml) de 4-aminopiridina (1,88g) foi adicionada à suspensão com resfriamento com gelo, seguida por refluxo durante 2 horas sob uma corrente de argônio. Após confirmar a mistura reacional tendo se tornado azul, solução de tetraidrofurano (8 ml) de 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (1,19 g) foi adicionada, seguida por mais agitação durante 10 horas. A mistura reacional foi vertida em água gelada (50 ml), seguida por extração duas vezes com acetato de etila (20 ml), e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seguida por secagem sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi filtrado e concentrado, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano), para obter o composto desejado (pó amarelo pálido, 727 mg, 54%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,51 (2H, dd, $J = 5,0, 1,6\text{Hz}$), 7,65 (2H, dd, $J = 5,0, 1,6\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,66-3,80 (8H, brs), 3,10 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 318 $[(M+H)^+]$.

Etapas D

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina



[000329] A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (119 mg, 0,374 mmol) obtido da Etapa C, bis-(4-metoxibenzil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina (207 mg, 0,449 mmol), acetato de paládio (4,2 mg, 0,0187 mmol), S-Phos (15 mg, 0,0374 mmol) e fosfato de potássio (159 mg, 0,748 mmol), dimetilformamida (3 ml) foi adicionada, em seguida sendo desgaseificada sob irradiação ultrassônica. Isto foi agitado a 100°C durante 5 horas, seguida por extração com acetato de etila com a adição de água, e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, concentração foi realizada sob pressão reduzida, seguida por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 100/1 a 40/1), para obter bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (199 mg, produção de 87%).

[000330] Ao bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina obtido, TFA (3 ml) e ácido sulfúrico concentrado (algumas gotas) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 6 horas. Este foi concentrado sob pressão reduzida, e água foi adicionada, seguida por neutralização com 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/2M de amônia metanol = 40/1 a 10/1), para obter o composto desejado como um sólido incolor (32,3 mg, produção de 26%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,83 (2H, s), 8,45 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,82 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,11 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,77-3,69 (8H, m), 3,32 (2H, t, J = 8,5Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 377 ([M+H]⁺).

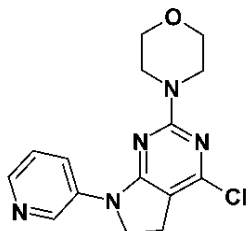
Exemplo 1-B-02

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

pirimidin-2-ilamina (B-02)

Etapas A

4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina



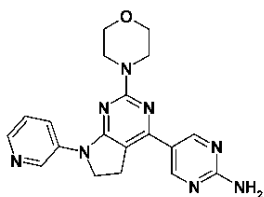
[000331] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-01, de 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (1,25 g) e 3-aminopiridina (1,97 g), o composto desejado (pó amarelo pálido, 1,07 mg, 88%) foi obtido.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,06 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,31 (1H, dd, $J = 4,7, 1,4\text{Hz}$), 8,06 (1H, dq, $J = 8,5, 1,4\text{Hz}$), 7,31 (1H, ddd, $J = 8,5, 4,7, 0,7\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,81-3,73 (8H, m), 3,11 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 318 $[(M+H)^+]$.

Etapas B

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina



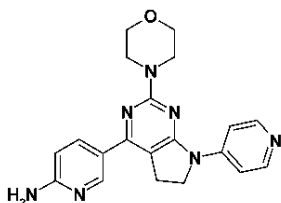
[000332] Da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-B-01, de 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (119 mg, 0,374 mmol) e bis-(4-metoxibenzil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (16,6 mg, produção de 12%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,08 (1H, s), 8,82 (2H, s), 8,25-8,23 (2H, brm), 7,41 (1H, dd, $J = 8,3, 4,9\text{Hz}$), 7,07 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 9,0\text{Hz}$), 3,71 (8H, d, $J = 4,4\text{Hz}$), 3,33 (2H, t, $J = 9,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 377 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-03

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-03)



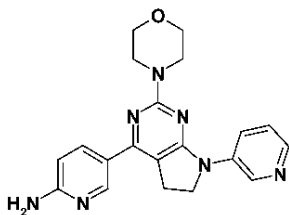
[000333] Da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-B-01, utilizando bis-(4-metoxibenzil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-amina como um éster de ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,55 (1,0H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 8,53 (2,0H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 8,08-8,03 (3,0H, m), 6,59-6,55 (3,0H, m), 4,14 (2,0H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,73 (8,0H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,38-3,33 (2,0H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-04

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (B-04)



[000334] Da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-B-02, utilizando bis-(4-metoxibenzil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-amina como um éster de ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo.

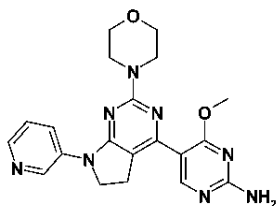
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,08 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,52 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,23 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0\text{Hz}$), 7,41 (1H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 6,67 (2H, brs), 6,62 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$),

3,71 (8H, d, $J = 3,4\text{Hz}$), 3,36-3,26 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-05

4-Metóxi-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-05)



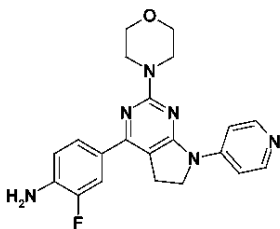
[000335] Da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-B-02, utilizando bis-(4-metoxibenzil)-[4-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina como um éster de ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,08 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,32-8,26 (1H, m), 8,15 (1H, dq, $J = 8,5, 1,3\text{Hz}$), 7,30 (1H, t, $J = 6,3\text{Hz}$), 5,10 (2H, s), 4,04 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,96 (3H, s), 3,83-3,76 (8H, m), 3,02 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 407 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-06

2-Fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-06)



[000336] Da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-B-01, utilizando [2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-bis-(4-metoxibenzil)-amina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo.

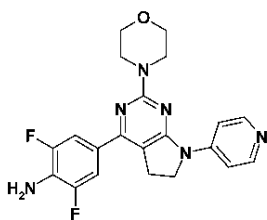
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,43 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 7,81 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J = 12,7\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 6,84 (1H, t, $J =$

9,3Hz), 5,65 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,76-3,68 (8H, m), 3,36-3,31 (2H, brm).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 393 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-07

2,6-Difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-07)



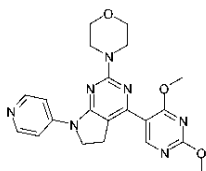
[000337] Da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-B-01, utilizando 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilbis-(4-metoxibenzil)-amina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,44 (2H, d, J = 6,3Hz), 7,82 (2H, d, J = 6,3Hz), 7,55 (2H, d, J = 10,7Hz), 5,73 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,75-3,70 (8H, brm), 3,35 (2H, t, J = 8,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 411 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-08

4-(2,4-Dimetóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-08)



[000338] A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (40 mg, 0,126 mmol), 2,4-dimetóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (67 mg, 0,252 mmol), acetato de paládio (1,4 mg, 0,0063 mmol), S-Phos (5,2 mg, 0,0126 mmol) e fosfato de potássio (53,5 mg, 0,252 mmol), dimetilformamida (1 ml)

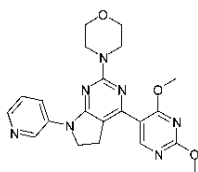
foi adicionada, em seguida sendo desgaseificada sob irradiação ultrassônica. Isto foi agitado a 100°C durante 12 horas, seguido por adição de água, e o sólido resultante foi filtrado, o qual foi lavado com acetato de etila, para obter o composto desejado como um sólido incolor (15,7 mg, produção de 30%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,56 (1H, s), 8,51 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,72 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,06 (6H, s), 4,04 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,85-3,78 (8H, m), 3,01 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-09

4-(2,4-Dimetóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-09)



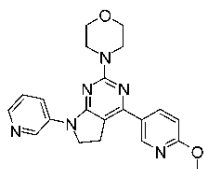
[000339] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-08, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,09 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,57 (1H, s), 8,30 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5\text{Hz}$), 8,14 (1H, dq, $J = 8,5, 1,5\text{Hz}$), 7,31 (1H, dd, $J = 8,5, 4,9\text{Hz}$), 4,06 (6H, s), 4,05 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,84-3,74 (8H, m), 3,02 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-10

4-(6-Metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-10)



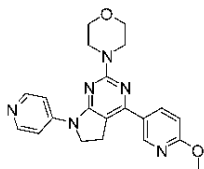
[000340] A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,0629 mmol), 2-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (29,6 mg, 0,126 mmol), acetato de paládio (1,4 mg, 0,00630 mmol), S-Phos (5,2 mg, 0,0126 mmol) e fosfato de potássio (26,7 mg, 0,126 mmol), dimetilformamida (1 ml) foi adicionada, em seguida sendo desgaseificada sob irradiação ultrassônica. Desaeração sob irradiação de onda, ultrassônica. Isto foi agitado a 100°C durante 3 horas, seguido por extração com acetato de etila com a adição de água, e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, concentração foi realizada sob pressão reduzida, seguida por eluição com 2M de solução de amônia metanol através de resina SCX e em seguida concentração. Purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (clorofórmio) forneceu o composto desejado como um pó amarelo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,11 (1H, d, J = 2,5Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,30 (1H, dd, J = 4,5, 1,3 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,9, 2,5Hz), 8,15 (1H, dq, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,4, 4,5Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,11 (2H, t, J = 8,2Hz), 4,00 (3H, s), 3,87-3,78 (8H, m), 3,36 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ([M+H]⁺)

Exemplo 1-B-11

4-(6-Metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-11)



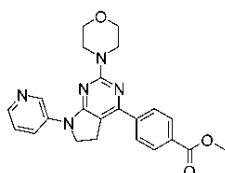
[000341] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e 2-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,71 (1H, dd, $J = 2,5, 0,6\text{Hz}$), 8,51 (2H, dd, $J = 4,9, 1,5\text{Hz}$), 8,23 (1H, dd, $J = 8,7, 2,5\text{Hz}$), 7,73 (2H, dd, $J = 4,9, 1,5\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J = 8,7, 0,6\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,00 (3H, s), 3,86-3,83 (8H, m), 3,35 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-12

éster metílico de ácido 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (B-12)



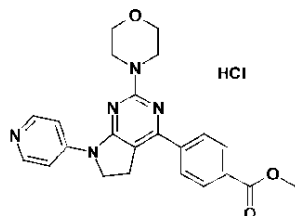
[000342] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 4-metoxycarbonilfenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,37 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,65-3,75 (8H, m), 3,89 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,43 (1H, m), 8,08 (4H, s), 8,23 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 9,10 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-13

cloridrato de éster metílico de ácido 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (B-13)



[000343] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 4-metoxycarbonilfenilborônico como um ácido borônico, o composto

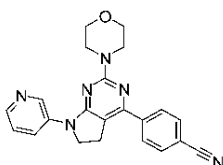
desejado foi sintetizado, e mais 1 equivalente de 1M de ácido clorídrico foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente, que foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 3,38-3,46 (2H, brs), 3,73-3,82 (8H, m), 3,90 (3H, s), 4,27 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 8,11 (4H, s), 8,26-8,38 (2H, m), 8,68 (2H, d, $J = 7,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-14

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrila (B-14)



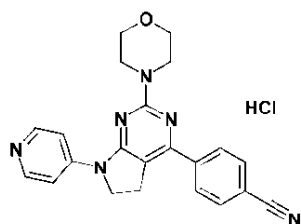
[000344] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrila como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 3,37 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,67-3,77 (8H, m), 4,16 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,44 (1H, dd, $J = 8,3, 4,9\text{Hz}$), 7,97 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,12 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,24-8,28 (2H, m), 9,09 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 385 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-15

Cloridrato de 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrila (B-15)



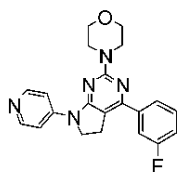
[000345] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina, e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrila como um ácido borônico, 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrila foi obtido, e subsequentemente 1 equivalente de 1M de ácido clorídrico foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente, que foi concentrada sob pressão reduzida, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 3,44 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,70-3,84 (8H, m), 4,28 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 8,02 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,15 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,32 (2H, m), 8,68 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 385 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-16

4-(3-flúor-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-16)



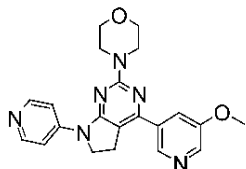
[000346] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina, e ácido 3-fluorofenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, d, $J = 6,2\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 6,2\text{Hz}$), 7,66 (2H, m), 7,46 (1H, m), 7,12 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,86 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 378 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-17

4-(5-Metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-17)



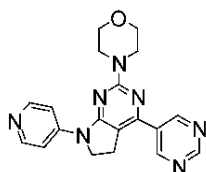
[000347] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e 3-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,68 (1H, m), 8,52 (2H, d, J = 6,5Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,81 (1H, m), 7,73 (2H, d, J = 6,5Hz), 4,10 (2H, t, 7,8Hz), 3,94 (3H, s), 3,85 (8H, m), 3,49 (2H, t, J = 7,8Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-18

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-pirimidin-5-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-18)



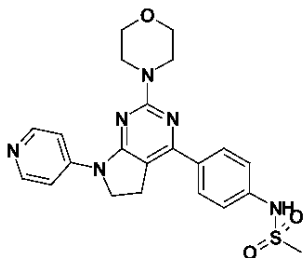
[000348] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido pirimidin-5-borônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 9,31 (2H, s), 9,24 (1H, s), 8,45 (2H, d, J = 6,5Hz), 7,87 (2H, d, J = 6,5Hz), 4,21 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,87 (8H, m), 3,45 (2H, t, J = 8,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 362 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-19

N-[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanossulfonamida (B-19)



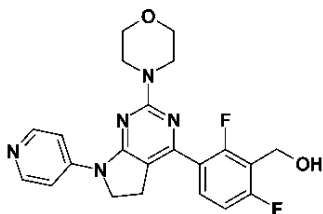
[000349] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)metanossulfonamida como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,49-8,43 (1H, brm), 7,96 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,86-7,82 (2H, brm), 7,74-7,66 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 9,8Hz), 4,10 (2H, t, J = 9,0Hz), 3,78-3,70 (8H, m), 3,10-3,07 (2H, m), 3,07 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-20

[2,6-Difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-20)



[000350] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 2,4-difluoro-3-formilfenilborônico como um ácido borônico, 2,6-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzaldeído foi obtido. Metanol e boroidreto de sódio foram adicionados, que foram agitados em temperatura ambiente du-

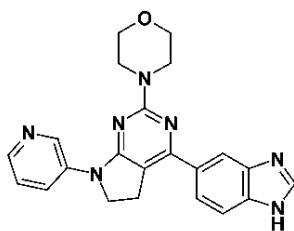
rante 1 hora, seguidos por eluição com 2M de solução de amônia metanol através de resina SCX e em seguida concentração. Purificação por TLC preparativa forneceu o composto desejado como um sólido incolor.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8,49 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 8,18 (1H, s), 7,95-7,86 (2H, brn), 7,65-7,51 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,71 (8H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 426 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-21

4-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-21)



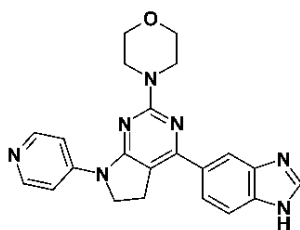
[000351] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzimidazol como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 9,55 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 9,44 (1H, s), 8,71 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 8,52 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 8,37 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,00-7,92 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,82-3,73 (8H, m), 3,45 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-22

4-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-22)



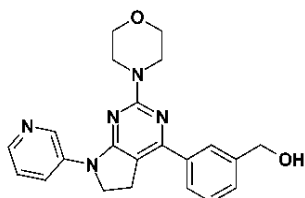
[000352] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-benzimidazol como um ácido borônico, 4-(1-benziloximetil-1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (16 mg, 21%) foi obtido. Em seguida, o composto acima obtido foi dissolvido em clorofórmio (1 ml), e trimetilsililiodeto (23 µl, 5 equivalentes) foi adicionado, seguido por refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em metanol (5 ml). Subsequentemente, um cristal foi precipitado com éter (5 ml), e filtrado, para obter o composto desejado como um sólido amarelo (10 mg, 82%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,45 (1H, s), 8,69 (2H, d, J = 7,3Hz), 8,35-8,30 (2H, m), 8,18-8,14 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J = 8,7, 2,8Hz), 4,29 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,83-3,75 (8H, m), 3,47 (2H, t, J = 7,7Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 400 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-23

[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-23)



[000353] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 3-(hidroximetil)fenilborônico como um ácido borônico, o composto

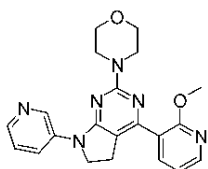
desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,48 (2,0H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,91 (1,1H, s), 7,81 (1,1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,73 (1,8H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,49-7,43 (2,0H, m), 4,78 (2,0H, s), 4,04 (2,1H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,90-3,81 (8,4H, m), 3,34 (2,0H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-24

4-(2-Metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-24)



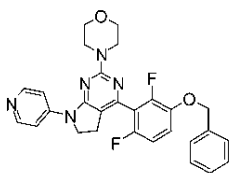
[000354] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina, e 2-metóxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,11 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 8,30 (1H, dd, $J = 4,6, 1,3\text{Hz}$), 8,25 (1H, dd, $J = 4,9, 2,5\text{Hz}$), 8,16 (1H, dq, $J = 8,5, 1,3\text{Hz}$), 7,89 (1H, dd, $J = 7,3, 1,9\text{Hz}$), 7,32 (1H, dd, $J = 8,5, 4,9\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J = 7,1, 4,9\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 4,01 (3H, s), 3,78-3,84 (8H, m), 3,03 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-25

4-(3-Benzilóxi-2,6-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-25)



[000355] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina, e áci-

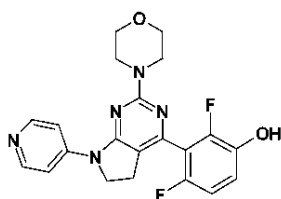
do 3-benzilóxi-2,6-difluorofenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,40 (5H, m), 7,00 (1H, m), 6,87 (1H, m), 5,14 (2H, s), 4,05 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,81 (8H, m), 2,98 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-26

2,4-Difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-26)



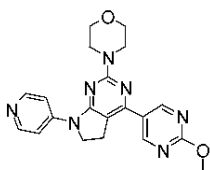
[000356] Composto B-25 obtido no Exemplo 1-B-25 foi dissolvido em metanol, e uma quantidade catalítica de paládio carbono foi adicionada, seguida por agitação em temperatura ambiente sob uma atmosfera de gás de hidrogênio. O catalisador de paládio foi filtrado, e subsequentemente concentrado sob pressão reduzida. Purificação por TLC preparativa forneceu o composto desejado.

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,43 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 8,02 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,01 (1H, m), 6,89 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,79 (8H, m), 2,99 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 412 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-27

4-(2-Metóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-27)



[000357] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-

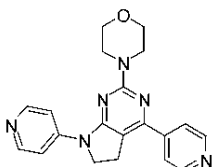
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 2-metoxipirimidin-5-borônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,09 (2H, s), 8,53 (2H, d, 6,2Hz), 7,73 (2H, d, 6,2Hz), 4,13 (2H, t, 7,8Hz), 4,08 (3H, s), 3,85 (8H, m), 3,35 (2H, t, 7,8Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-28

2-Morfolin-4-il-4,7-di-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-28)



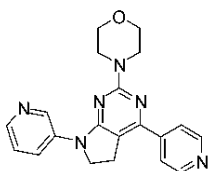
[000358] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,75 (2H, m), 8,53 (2H, m), 7,78 (2H, m), 7,74 (2H, m), 4,12 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,86 (8H, m), 3,39 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-29

2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-29)



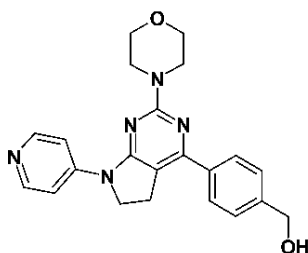
[000359] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, m), 8,73 (2H, m), 8,33 (1H, m), 8,16 (1H, m), 7,79 (2H, m), 7,34 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,86 (8H, m), 3,40 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-30

[4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-30)



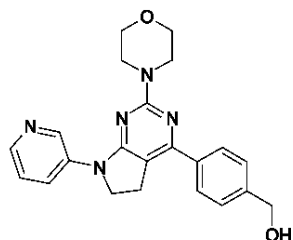
[000360] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 4-(hidroximetil)fenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6+\text{TFA}$) δ : 8,65 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,34 (2H, m), 7,95 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,61 (2H, s), 4,27 (2H, brt), 3,80 (8H, m), 3,44 (2H, brt).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-31

[4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-31)



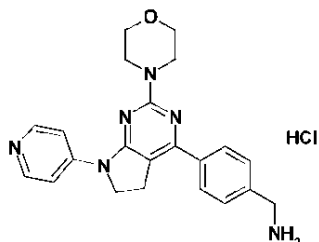
[000361] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 4-(hidroximetil)fenilborônico como um ácido borônico, o composto

desejado foi obtido.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$) δ : 9,59 (1H, m), 8,64-8,80 (2H, m), 8,13 (1H, m), 7,55 (4H, m), 4,84 (2H, brs), 4,44 (2H, brt), 3,92 (8H, m), 3,35 (2H, brt).
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-32

Cloridrato de 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzilamina (B-32)



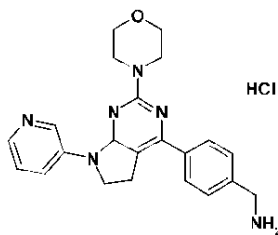
[000362] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina, e ácido [4-(N-Boc-aminometil)fenil]borônico como um ácido borônico, 4-(4-terc-butoxicarbonilaminometil-fenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d] pirimidina foi obtido. Isto foi dissolvido em 1M de ácido clorídrico - ácido acético, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 40 minutos, e éter dietílico foi adicionado à mistura reacional, para filtrar um sólido, desse modo o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA}$) δ : ppm 8,58 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,34 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,01 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,65 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,29 (2H, brt), 4,16 (2H, s), 3,79 (8H, m), 3,40 (2H, brt).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 389 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-33

Cloridrato de 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzilamina (B-33)



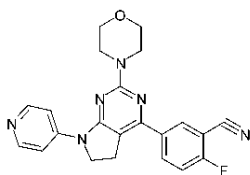
[000363] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina, e ácido [4-(N-Boc-aminometil)fenil]borônico como um ácido borônico, 4-(4-terc-butoxicarbonilaminometil-fenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido. Isto foi dissolvido em 1N de ácido clorídrico - ácido acético, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 40 minutos, e éter dietílico foi adicionado à mistura reacional, para filtrar um sólido, desse modo o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 +TFA) δ : ppm 9,63 (1H, m), 8,93 (1H, m), 8,69 (1H, m), 8,17 (1H, m), 7,92 (2H, m), 7,73 (2H, m), 4,45 (2H, m), 4,26 (2H, s), 3,83 (8H, m), 3,37 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-34

2-Fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrila (B-34)



[000364] A 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (10 mg, 0,0315 mmol), ácido 3-ciano-4-fluorofenilborônico (10,4 mg, 0,0630 mmol), acetato de paládio (1,4 mg, 0,0063 mmol), S-Phos (5,2 mg, 0,0126 mmol) e hidróxido de sódio (2,5 mg, 0,063 mmol), t-butanol (1 ml) foi adicionado, em seguida sendo degaseificado sob irradiação ultrassônica. Desaeração sob irradi-

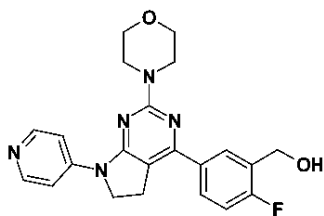
ação de onda ultrassônica. Isto foi agitado a 100°C durante 3 horas, seguido por extração com acetato de etila com a adição de água, e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, concentração foi realizada sob pressão reduzida, seguida por eluição com 2M de solução de amônia metanol através de resina SCX e em seguida concentração. Purificação por TLC preparativa forneceu o composto desejado como um sólido incolor (3,1 mg, produção de 12%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,54 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 8,22 (1H, dd, $J = 5,9, 2,4\text{Hz}$), 8,19-8,15 (1H, m), 7,74 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,93-3,81 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 403 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-35

[2-Fluoro-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-35)



[000365] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-34 (exceto não passando através de SCX), utilizando ácido 4-flúor-3-formilbenzenoborônico como um ácido borônico, 2-flúor-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzaldeído foi obtido. Isto foi dissolvido em metanol (1 ml), e boroidreto de sódio (1,2 mg, 0,0315 mmol, 1,0 equivalente) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A isto, solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada utilizando solução salina saturada. Após secagem com sulfato de sódio anidro,

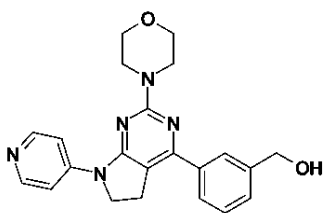
concentração foi realizada sob pressão reduzida. Purificação por TLC preparativa forneceu o composto desejado como um sólido incolor (7,0 mg, produção de 27%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8,46 (2H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,93-7,87 (1H, m), 7,83 (2H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, $J = 9,3\text{Hz}$), 5,39 (1H, s), 4,62 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,80-3,69 (8H, m), 3,37-3,33 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 408 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-36

[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-36)



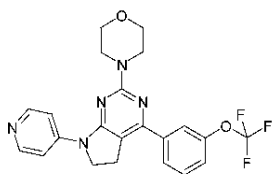
[000366] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-34, utilizando ácido 3-(hidroximetil)fenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,17 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,59 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,15 (1H, q, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,14 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,73 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,59-3,49 (8H, m), 3,03 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-37

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-37)



[000367] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-34, utilizando ácido 3-

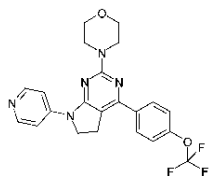
(trifluorometóxi)fenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo .

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,78 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,50 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,29 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,91-3,82 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-38

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-38)



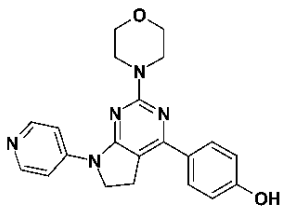
[000368] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-34, utilizando ácido 4-(trifluorometóxi)benzenoborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,95 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,31 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,90-3,81 (8H, m), 3,35 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-39

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-39)



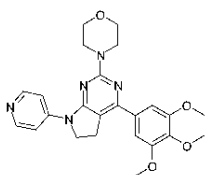
[000369] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-34, utilizando ácido 4-hidroxifenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,86 (1H, s), 8,59-8,35 (2H, m), 7,85 (4H, d, J = 8,8Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8Hz), 4,08 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,73 (8,0H, d, J = 6,8Hz), 3,30-3,27 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-40

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-40)



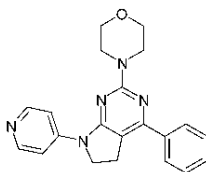
[000370] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-34, utilizando ácido 3,4,5-trimetoxifenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, d, J = 6,6Hz), 7,74 (2H, d, J = 6,6Hz), 7,15 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,93 (6H, s), 3,91 (3H, s), 3,90-3,82 (8H, m), 3,37 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 450 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-41

2-Morfolin-4-il-4-fenil-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-41)



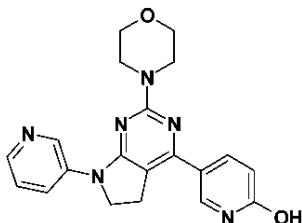
[000371] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-34, utilizando ácido fenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido como um sólido incolor.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, d, J = 5,7Hz), 7,94-7,88 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 5,7Hz), 7,49-7,45 (3H, m), 4,07 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,93-3,80 (8H, m), 3,37 (2H, t, J = 8,5Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 360 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-42

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-42)



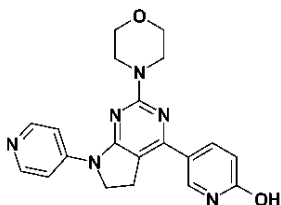
[000372] Composto B-10 obtido no Exemplo 1-B-10 foi dissolvido em clorofórmio, trimetilsililiodeto (5 equivalentes) foi adicionado, seguido por refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em metanol, para precipitar um cristal com éter, desse modo o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 9,46 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 8,52 (1H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,11 (1H, dd, $J = 9,6, 2,6\text{Hz}$), 8,04-7,98 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J = 9,6\text{Hz}$), 6,46 (1H, d, $J = 9,6\text{Hz}$), 4,18 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,72-3,78 (8H, m), 3,34 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 377 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-43

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-43)



[000373] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-42, utilizando composto B-11 obtido no Exemplo 1-B-11, o composto desejado foi obtido.

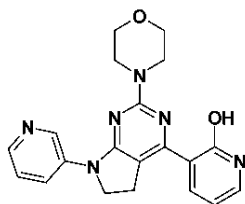
^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 12,06 (1H, s), 8,64 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 8,29 (2H, brs), 8,14 (1H, dd, $J = 9,7, 2,3\text{Hz}$), 7,99 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 6,46 (1H, d,

$J = 9,7\text{Hz}$), 4,22 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,73 (8H, m), 3,34 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 377 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-44

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-44)



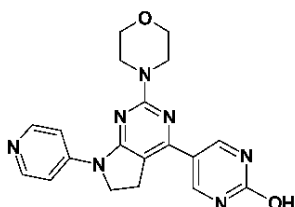
[000374] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 2-metóxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina como um ácido borônico, 4-(2-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido. Isto foi desmetilado da mesma maneira do Exemplo 1-B-42, para obter o composto desejado.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,19 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,53 (1H, dt, $J = 5,0, 1,5\text{Hz}$), 8,47 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,19 (1H, dd, $J = 7,6, 1,5\text{Hz}$), 7,87 (1H, dd, $J = 6,8, 1,5\text{Hz}$), 7,78-7,72 (1H, m), 6,66 (1H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,36 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,78-3,68 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 377 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-B-45

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ol (B-45)



[000375] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, e ácido 2-metoxipirimidin-5-borônico como um ácido borônico, 4-(2-metóxi-

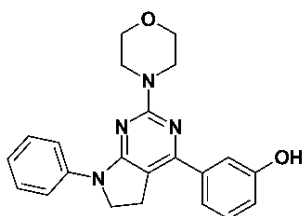
pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido. Este foi desmetilado da mesma maneira do Exemplo 1-B-42, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8,48 (4H, m), 7,87 (2H, m), 4,11 (2H, t, 7,8Hz), 3,72 (8H, m), 3,33 (2H, t, 7,8Hz)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 378 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-46

3-(2-Morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-46)



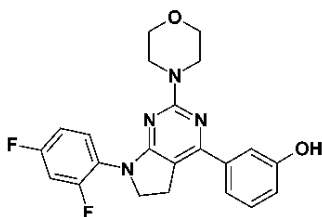
[000376] Da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-B-01, utilizando anilina como uma amina, 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido (Produção de 78%). Em seguida, da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando ácido 3-hidroxifenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido (Produção de 16%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,80-7,76 (1H, m), 7,41-7,38 (2H, m), 7,35 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,12 (1H, dt, $J = 7,6, 1,3\text{Hz}$), 7,07 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,90-6,78 (1,0H, m), 6,39 (1H, dd, $J = 8,0, 2,2\text{Hz}$), 6,33 (1H, t, $J = 2,2\text{Hz}$), 4,06 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,89-3,81 (8H, m), 3,27 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 375 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-47

3-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (B-47)



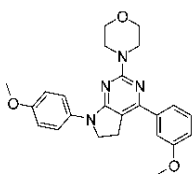
[000377] Da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-B-01, utilizando 2,4-difluoroanilina como uma amina, 4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido (Produção de 82%). Em seguida, da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando ácido 3-hidroxifenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido (Produção de 17%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,58 (1H, m), 7,43 (1H, dt, $J = 7,3,3,8\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,15-7,01 (1H, m), 6,87 (2H, m), 6,38 (1H, m), 4,03 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,75 (8H, brs), 3,33 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 393 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-B-48

4-(3-Metóxi-fenil)-7-(4-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-48)



[000378] Da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-B-01, utilizando 4-metoxianilina como uma amina, 4-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido (Produção de 22%). Em seguida, da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando ácido 3-metoxifenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido (Produção de 37%).

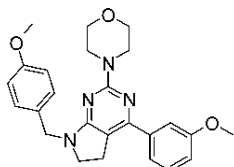
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,69 (2H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 7,51 (1H, t, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,46 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,36 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,97-6,95 (1H, m), 6,94 (2H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,87 (3H, s), 3,85-3,76 (8H,

m), 3,82 (3H, s), 3,30 (2H, t, J = 8,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 419 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-49

7-(4-Metóxi-benzil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (B-49)



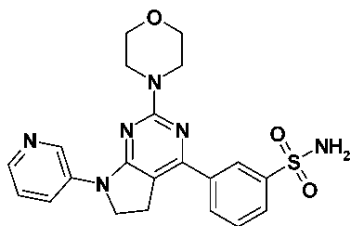
[000379] Da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-B-01, utilizando 4-metoxibenzilamina como uma amina, 4-cloro-7-(4-metoxibenzil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido. Em seguida, da mesma maneira do Exemplo 1-B-10, utilizando ácido 3-metoxifenilborônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,50 (1H, t, J = 1,8Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,0,2,7Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5Hz), 4,55 (2H, s), 3,87-3,78 (8H, m), 3,85 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,14 (2H, t, J = 8,0Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 433 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-B-50

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (B-50)



[000380] 4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (48 mg), acetato de paládio (1 mg), S-Phos (3,7 mg), N,N-

bis-(4-metóxi-benzil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzenossulfonamida (118 mg) e fosfato de potássio (64 mg) foram dissolvidos em dimetilformamida (1,5 ml), e desgaseificando sob irradiação ultrassônica, e substituição com argônio foi repetida três vezes. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 10 horas, e subsequentemente diluída com água/acetato de etila (50 ml/50 ml). As camadas orgânicas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina saturada, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após filtração do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1), para obter um cristal amarelo (20 mg, 20%).

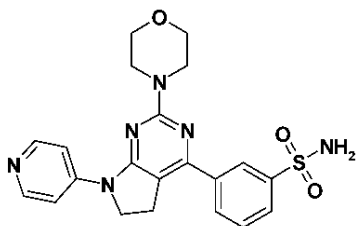
[000381] Este foi dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml), seguido por agitação a 40°C durante 1 hora. À mistura reacional, água (1 ml) foi adicionada, seguida por neutralização com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio. O precipitado foi filtrado, seguido por recristalização de metanol/éter, para obter o composto desejado como um pó cinza (6 mg, 46%).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,40 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,49 (2H, s), 7,44 (2H, m), 4,17 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,74 (8H, m), 3,37 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 439 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-B-51

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (B-51)



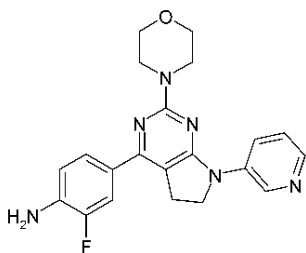
[000382] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-50, de 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina e N,N-bis-(4-metóxi-benzil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzenossulfonamida, o composto desejado foi obtido como um pó cinza.

^1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,47 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 8,40 (1H, s), 8,15 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 7,84 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,72 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,50 (1H, s), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,79-3,70 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 439 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-B-52

2-Fluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-52)



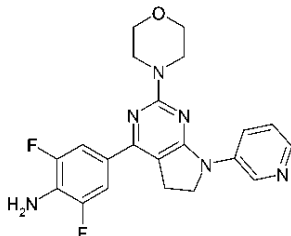
[000383] Da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-B-02, utilizando [2-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-bis-(4-metoxibenzil)-amina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,07 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,23 (2H, dd, $J = 7,8, 2,4\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J = 13,7, 2,0\text{Hz}$), 7,55 (1H, dd, $J = 8,5, 1,7\text{Hz}$), 7,42-7,38 (1H, m), 6,84 (1H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,59 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,75-3,67 (8H, m), 3,33 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 411 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-B-53

2,6-Difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-53)



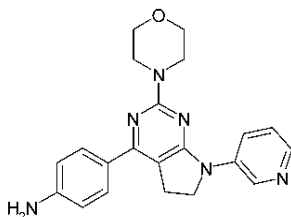
[000384] Da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-B-02, utilizando [2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-bis-(4-metoxibenzil)-amina como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,26 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,1Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,5, 5,1Hz), 7,55 (2H, dd, J = 8,3, 2,4Hz), 4,15 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,72 (8H, d, J = 5,4Hz), 3,38 (2H, t, J = 8,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 411 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-B-54

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-54)



[000385] Da mesma maneira do Exemplo 1-B-08, utilizando cloridrato de ácido (4-aminofenil)borônico como um ácido borônico, o composto desejado foi obtido.

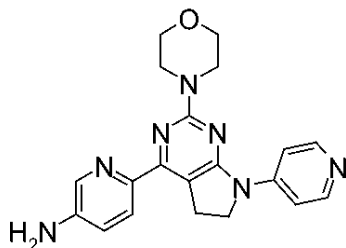
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 9,03 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,23 (1H, d, J = 3,9Hz), 8,10 (1H, dq, J = 8,4, 1,3Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,32 (2H, t, J = 8,1Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,3Hz), 4,02 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,78 (8H,

s), 2,86 (2H, t, J = 8,5Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 375 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-B-55

6-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-ilamina (B-55)



[000386] A uma solução de n-butil lítio(1,56M de solução de hexano, 0,23 ml, 0,363 mmol) em tetraidrofurano (2 ml), a 0°C, cloreto isopropil magnésio (2M de solução de tetraidrofurano, 0,09 ml, 0,182 mmol) foi adicionado, seguido por agitação durante 15 minutos. A este, uma solução de (6-bromo-piridin-3-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (50 mg, 0,121 mmol, 1,0 equivalent) em tetraidrofurano (1 ml) foi adicionada, seguida por agitação durante 1,5 horas. Cloreto de zinco (1M de solução de éter dietílico, 0,55 ml, 0,545 mmol) foi adicionado, e a temperatura foi elevada para temperatura ambiente, seguida por agitação durante 1 hora. 4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (38,4 mg, 0,121 mmol) foi adicionada, seguida por refluxo durante 2 horas. Água foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada. Após secagem sobre sulfato de sódio, concentração foi realizada sob pressão reduzida. Purificação por TLC preparativa (diclorometano/metanol = 40/1) forneceu bis-(4-metóxi-benzil)-[6-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-amina (5,3 mg, produção de 7%).

[000387] A este, TFA (1 ml) e ácido sulfúrico concentrado (1 gota) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 1,5 horas. Este foi concentrado sob pressão reduzida, e água foi adicionada, se-

guida por neutralização com 1M de ácido clorídrico. O sólido resultante foi lavado com água, para obter o composto desejado como um sólido amarelo (1,5 mg, produção de 46%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,41 (2H, brs), 8,10 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,03 (1H, brs), 7,83-7,79 (2H, brm), 7,00 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,77 (2H, s), 4,02 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,78-3,67 (8H, brm), 3,45 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$).

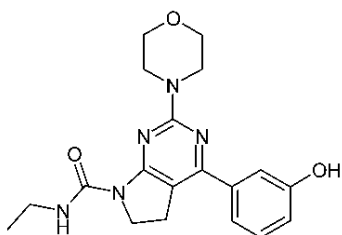
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C

[000388] Nos seguintes Exemplos 1-C-42, 1-C-43, 1-C-44, 1-C-50, 1-C-51, 1-C-53, 1-C-54, 1-C-55 e 1-C-56, o produto bruto de reação resultante foi novamente submetido à purificação por HPLC utilizando um eluente contendo TFA, para obter o composto desejado como um sal de ácido trifluoroacético. Além disso, 4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina a ser usado nos seguintes Exemplos 1-C-01, 1-C-03 e 1-C-07 foi preparado de acordo com Exemplo 1-J-01 descrito posteriormente.

Exemplo 1-C-01

4-(3-Hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(etilaminocarbonil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (C-01)



[000389] 4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,056 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (1 mL), e diisopropiletilamina (29 μL , 3 equivalentes) e isocianato de etila (13 μL , 3 equivalentes) foram adicionados, seguidos por agitação a 60°C durante 2 dias. A mistura reacional foi vertida em água, seguida por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após filtragem do agente de secagem, concentra-

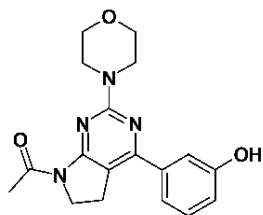
ção foi realizada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos em ácido trifluoroacético. Concentração foi realizada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano), para obter o composto desejado (pó incolor, 1,7 mg, 9%).

^1H -RMN (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,99 (1H, m), 7,27-7,41 (3H, m), 6,92 (1H, m), 4,08 (2H, br), 3,82 (8H, m), 3,42 (2H, m), 3,25 (2H, br), 1,27 (3H, t, 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 370 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Exemplo 1-C-02

1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-02)



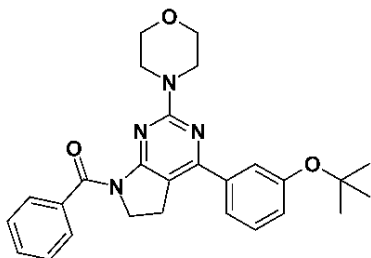
[000390] 1-[4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (20 mg) preparado de acordo com Etapa E no Exemplo 1-J-01 descrito posteriormente foi dissolvido em ácido trifluoroacético (500 μl), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e ao resíduo resultante, água (5 ml) e metanol (1 ml) foram adicionados, seguidos por neutralização com solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa. O precipitado depositado foi filtrado, seguido por secagem sob pressão reduzida, para obter um pó incolor (11 mg, 64%).

^1H -RMN (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,72 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,34-7,25 (2H, m), 6,86 (1H, dt, J = 7,4, 1,8Hz), 3,93 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,74-3,67 (8H, m), 3,13 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,58 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 341 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-03

[4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-03)



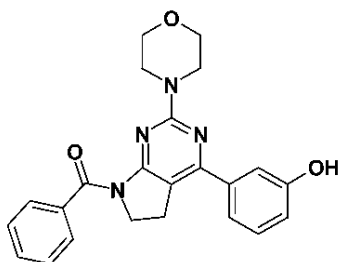
[000391] A uma solução de acetonitrila (2 ml) de 4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (36 mg), uma solução de acetonitrila (1 ml) de piridina (25 µl, 3 equivalentes), dimetilaminopiridina (aproximadamente 2 mg, quantidade catalítica) e cloreto de benzoíla (28 mg, 2 equivalentes) foram adicionados sob resfriamento por gelo, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 10 horas. À mistura reacional, água (20 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (10 mlx2). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa e solução salina saturada, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. Após filtragem do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (n-hexano/acetato de etila = 2/1), para obter o composto desejado como um pó incolor (42 mg, 90%).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,58-7,65 (3H, m), 7,52 (1H, t, J = 1,8Hz), 7,29-7,48 (4H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 4,26 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,50-3,60 (8H, m), 3,30 (2H, t, J = 8,4Hz), 1,42(9H,s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-04

[4-(3-Hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-04)



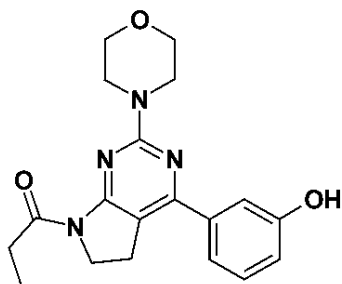
[000392] Composto C-03 (42 mg) obtido no Exemplo 1-C-03 foi dissolvido em ácido trifluoroacético (1 ml). 30 minutos depois, quantidades excessivas de solvente foram concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em metanol (1 ml), seguido por adição de água (2 ml). A suspensão resultante foi neutralizada com água de bicarbonato de sódio saturado, e o precipitado resultante foi filtrado, e lavado com água, e em seguida com éter, para obter a pó incolor (22 mg, 60%).

^1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,49-7,44 (6H, m), 7,33 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J = 7,1, 4,3\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,40-3,34 (8H, m), 3,21 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-05

1-[4-(3-Hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]propan-1-ona (C-05)



[000393] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-03 e 1-C-04, utilizando cloreto de propionila, o composto desejado foi obtido como um pó incolor.

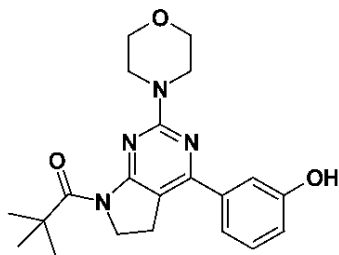
^1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,36 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,32 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,86 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,94

(2H, t, J = 8,2Hz), 3,70 (8H, brs), 3,14 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,04 (2H, q, J = 7,3Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 355 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-06

1-[4-(3-Hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (C-06)



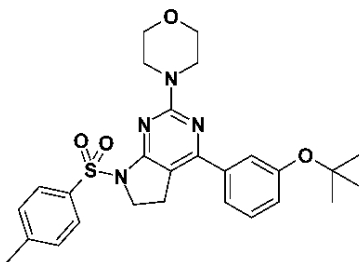
[000394] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-03 e 1-C-04, utilizando cloreto de pivaloíla, o composto desejado foi obtido como um pó incolor.

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,63 (1H, d J = 7,7Hz), 7,51 (1H, t, J = 2,0Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,30 (1H, d, J = 0,7Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,10-7,13 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,2, 2,6Hz), 4,25 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,85 (3H, s), 3,56-3,64 (8H, m), 3,30 (2H, t, J = 8,2Hz), 1,42 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 489 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-07

4-(3-t-Butóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-07)



[000395] A uma solução de dimetilformamida (1 ml) de 4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (11 mg), hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 1,5 mg, 1,2 equi-

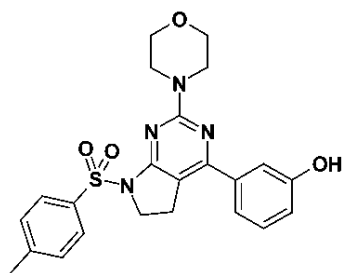
valentes) foi adicionado com resfriamento por gelo, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. Com resfriamento por gelo, cloreto de tosila (6,6 mg, 1,1 equivalentes) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 10 horas. À mistura reacional, água (5 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (5 mlx2). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa e solução salina saturada, seguida por secagem sobre sulfato de sódio. Após filtragem do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (n-hexano/acetato de etila = 2/1), para obter o composto desejado como um pó incolor (11 mg, 70%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,95 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,51 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,39 (1H, t, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,28 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,04 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,74-3,89 (8H, m), 3,19 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,42 (3H, s), 1,35 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 509 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-08

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-08)



[000396] Composto C-07 (11 mg) obtido no Exemplo 1-C-07 foi dissolvido em ácido trifluoroacético (1 ml). 30 minutos depois, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e subsequentemente água (2 ml) foi adicionada ao resíduo. A suspensão resultante foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado aquoso, e o precipitado resultante foi filtrado, e lavado com água, e em seguida com éter, para obter a pó

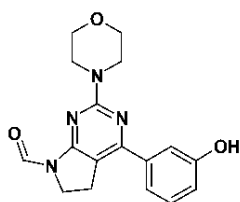
incolor (6 mg, 61%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,95 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,27-7,32 (6H, m), 6,86-6,91 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J = 8,2$), 3,85 (4H, m), 3,75-3,79 (4H, m), 3,18 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,41 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-09

4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-carbaldeído (C-09)



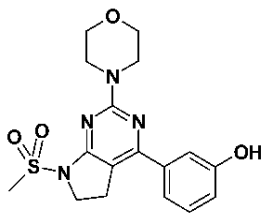
[000397] 4-(3-t-Butóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-carbaldeído (5 mg) obtido de Exemplo 1-C-07 como um sub-produto foi tratado com ácido trifluoroacético (1 ml), e o solvente foi destilado, que foi subsequentemente diluído com água (1 ml), e extraído com diclorometano (3 mlx3), seguido por concentração sob pressão reduzida, para obter um pó incolor (2 mg, 47%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,35 (1H, s), 7,46-7,43 (2H, m), 7,34 (1H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 6,94 (1H, dq, $J = 7,8, 1,2\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,88-3,78 (8H, m), 3,29 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 327 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-10

3-(7-Metanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-10)



[000398] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utili-

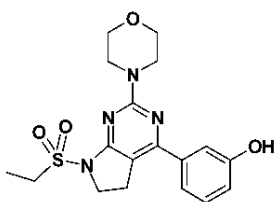
zando cloreto de metanossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,00 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,82-3,96 (8H, m), 3,36 (3H, s), 3,17 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 377 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-11

3-(7-Etanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-11)



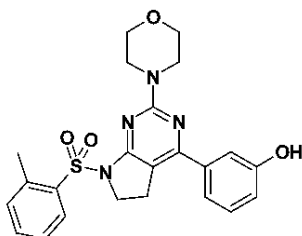
[000399] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de etanossulfonila, o composto desejado foi obtido de acordo com o mesmo método.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33 (1H, m), 7,09 (1H, m), 6,99 (2H, m), 4,24 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,82-3,95 (8H, m), 3,56 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,18 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,48 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-12

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tolueno-2-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-12)



[000400] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de o-tolilsulfonila, o composto desejado foi obtido.

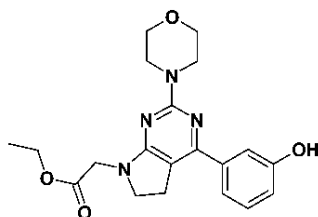
^1H -RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,16 (2H, dd, $J = 7,8, 1,2\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,61 (1H, dt, $J = 7,6, 1,5\text{Hz}$), 7,44 (1H, t, $J =$

8,2Hz), 7,30-7,25 (2H, m), 6,86-6,84 (1H, m), 4,21 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,66-3,56 (8H, m), 3,30 (2H, t, J = 8,1Hz), 2,55 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-13

Éster de acetato de [4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etila (C-13)



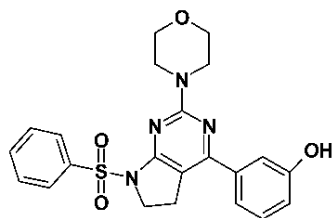
[000401] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando bromoacetato de etila, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38-7,34 (2H, m), 7,26 (1H, t, J = 4,0Hz), 6,82 (1H, dq, J = 8,0, 1,2Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,18 (2H, s), 3,81-3,77 (8H, m), 3,67 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,19 (2H, t, J = 8,1Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 385 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-14

3-(7-Benzenossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-14)



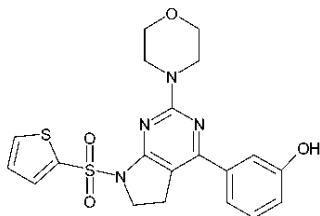
[000402] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de fenilsulfonila, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,01-8,06 (2H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 6,82-6,86 (1H, m), 4,09 (2H, t, J = 8,05Hz), 3,61-3,74 (8H, m), 3,20 (2H, t, J = 8,14Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 439 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-15

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tiofeno-2-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-15)



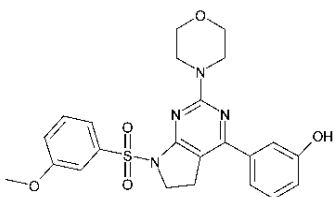
[000403] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de tiofeno-2-sulfonila, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,60 (1H, brs.), 8,05 (1H, dd, 5,03, J = 1,37Hz), 7,86 (1H, dd, 3,84, J = 1,46Hz), 7,21-7,32 (4H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 8,05Hz), 3,76-3,82 (4H, m), 3,67-3,71 (4H, m), 3,20 (2H, t, J = 8,05Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 445 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-16

3-[7-(3-Metóxi-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-16)



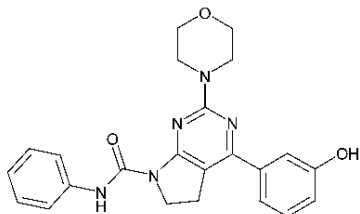
[000404] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 3-metóxi-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,60 (1H, brs.), 7,44-7,70 (3H, m), 7,18-7,33 (4H, m), 6,70-6,91 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 8,14Hz), 3,82 (3H, s), 3,59-3,77 (8H, m), 3,19 (2H, t, J = 8,05Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 469 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-C-17

fenilamida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-17)



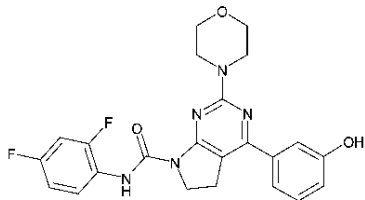
[000405] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando fenilisocianato, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 11,02 (1H, s), 9,63 (1H, s), 7,53 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,40-7,45 (1H, m), 7,36 (3H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,30 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,07 (1H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,77 (8H, d, $J = 3,0\text{Hz}$), 3,21 (H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-18

(2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-18)



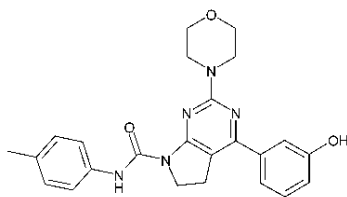
[000406] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando 2,4-difluorofenilisocianato, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,91 (1H, s), 9,63 (1H, brs.), 8,18-8,30 (1H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,29 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,10 (1H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, $J = 7,9, 1,4\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 20,9, 5,0\text{Hz}$), 3,19 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 454 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-19

p-tolilamida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-19)



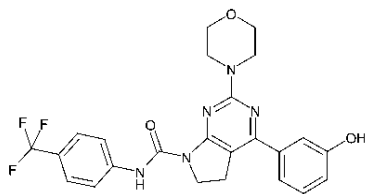
[000407] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando 4-metilfenilisocianato, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,94 (1H, s), 9,64 (1H, brs.), 7,38-7,46 (3H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,30 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,16 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5\text{Hz}$), 4,03 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,76 (8H, brs.), 3,20 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,27 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 432 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-20

(4-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-20)



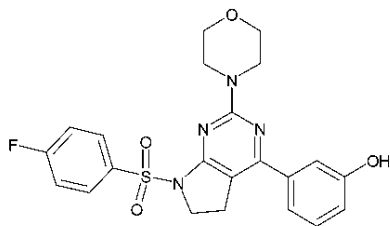
[000408] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando 4-trifluorometilfenilisocianato, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,30 (1H, s), 9,64 (1H, brs.), 7,72 (4H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,29 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J = 7,9, 1,4\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,83 (8H, brs.), 3,20 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 486 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-21

3-[7-(4-Fluoro-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-21)



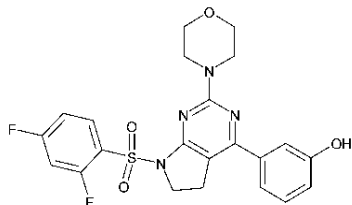
[000409] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-flúor-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, brs.), 8,06-8,15 (2H, m), 7,44-7,53 (2H, m), 7,21-7,30 (3H, m), 6,81-6,88 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J = 8,05\text{Hz}$), 3,67 (8H, dd, $J = 16,83, 4,94\text{Hz}$), 3,20 (2H, t, $J = 8,05\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 457 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-22

3-[7-(2,4-Difluoro-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-22)



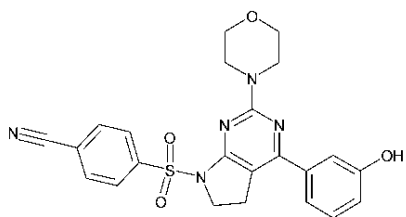
[000410] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 2,4-difluoro-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, s), 8,15-8,25 (1H, m), 7,53-7,63 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 7,21-7,33 (3H, m), 6,81-6,89 (1H, m), 4,20 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$), 3,56 (8H, s), 3,27 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-23

4-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-sulfonil]-benzonitrila (C-23)



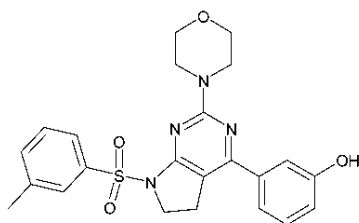
[000411] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-ciano-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 8,10-8,23 (4H, m), 7,23-7,30 (3H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$), 3,66 (8H, d, $J = 6,77\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 464 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-24

3-[2-Morfolin-4-il-7-(tolueno-3-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-24)



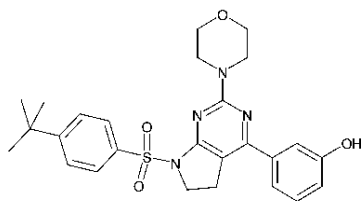
[000412] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 3-metil-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, brs.), 7,87 (1H, s), 7,79-7,85 (1H, m), 7,47-7,57 (2H, m), 7,21-7,30 (3H, m), 6,81-6,87 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J = 8,05\text{Hz}$), 3,68 (8H, dd, $J = 16,92, 4,85\text{Hz}$), 3,19 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$), 2,39 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-25

3-[7-(4-terc-Butil-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-25)



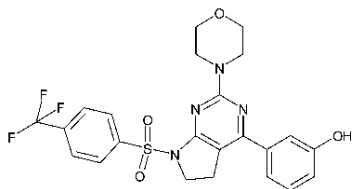
[000413] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-terc-butil-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J = 8,60\text{Hz}$), 7,64 (2H, d, $J = 8,60\text{Hz}$), 7,20-7,30 (3H, m), 6,79-6,86 (1H, m), 4,06 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$), 3,58-3,75 (8H, m), 3,19 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$), 1,28 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 495 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-26

3-[2-Morfolin-4-il-7-(4-trifluorometil-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-26)



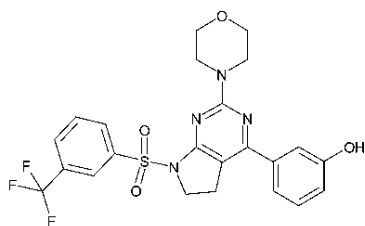
[000414] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-trifluorometil-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, brs.), 8,25 (2H, d, $J = 8,23\text{Hz}$), 8,04 (2H, d, $J = 8,42\text{Hz}$), 7,21-7,32 (3H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$), 3,66 (8H, dd, $J = 17,11, 4,85\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J = 8,05\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-27

3-[2-Morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-27)



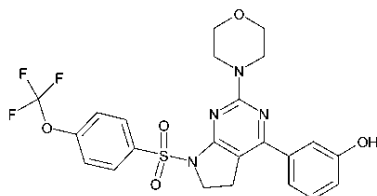
[000415] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 3-trifluorometil-benzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, brs.), 8,31-8,37 (2H, m), 8,14 (1H, d, $J = 7,68\text{Hz}$), 7,90 (1H, t, $J = 7,78\text{Hz}$), 7,22-7,32 (3H, m), 6,81-6,88 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J = 8,05\text{Hz}$), 3,65 (8H, d, $J = 1,83\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J = 8,05\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-28

3-[2-Morfolin-4-il-7-(4-trifluorometóxi-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-28)



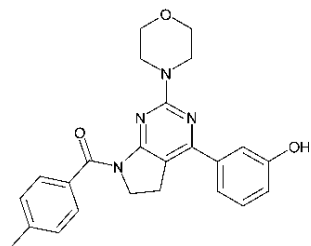
[000416] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-trifluorometoxibenzenossulfonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, brs.), 8,14-8,22 (2H, m), 7,64 (2H, d, $J = 7,87\text{Hz}$), 7,21-7,32 (3H, m), 6,81-6,89 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J = 8,05\text{Hz}$), 3,58-3,73 (8H, m), 3,22 (2H, t, $J = 8,14\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 523 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-29

[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-p-tolil-metanona (C-29)



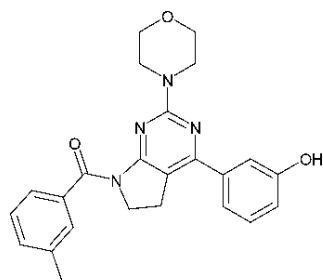
[000417] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-metil-benzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, s), 7,13-7,48(7H, m), 6,78-6,93 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 2,97-3,53 (10H, m), 2,34 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-30

[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-m-tolil-metanona (C-30)



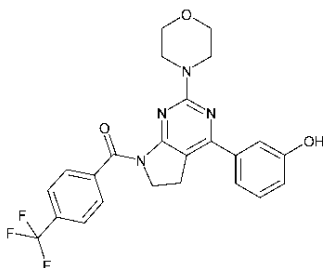
[000418] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 3-metilbenzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,63 (1H, brs.), 7,15-7,42(7H, m), 6,72-6,97 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,98-3,58 (10H, m), 2,32 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-31

[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (C-31)



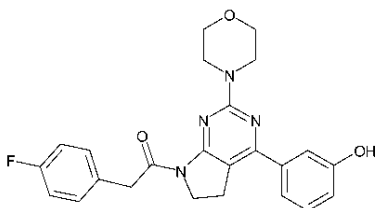
[000419] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-trifluorometilbenzoíla, o composto desejado foi obtido de acordo com o mesmo método.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,85 (1H, brs.), 7,82 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,70 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,22-7,39 (3H, m), 6,78-6,93 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,38 (8H, brs.), 3,22 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 471 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-32

2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-32)



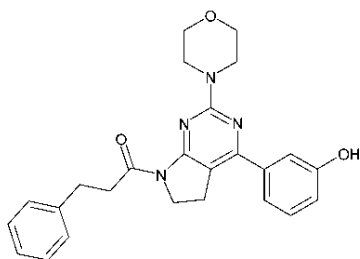
[000420] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de (4-fluorofenil)acetila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,80 (1H, brs.), 7,21-7,46 (5H, m), 7,13 (2H, t, $J = 8,9\text{Hz}$), 6,82-6,92 (1H, m), 4,47 (2H, s), 3,96 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,68 (8H, d, $J = 6,2\text{Hz}$), 3,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 435 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-33

1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenil-propan-1-ona (C-33)



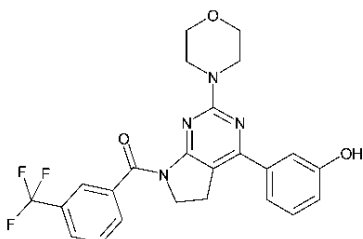
[000421] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 3-fenilpropionila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,03-7,47 (8H, m), 6,73-6,92 (1H, m), 3,91 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,59 (8H, brs.), 3,40 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,92 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 431 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-34

[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
(3-trifluorometil-fenil)-metanona (C-34)



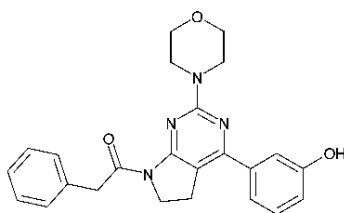
[000422] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 3-trifluorometilbenzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,85 (1H, brs.), 7,74-7,94 (3H, m), 7,69 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 7,24-7,31 (2H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,38 (8H, brs.), 3,22 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 471 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-35

1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fenil-etanona (C-35)



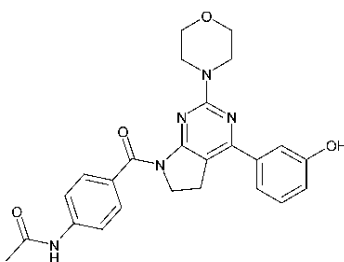
[000423] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de fenilacetila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, s), 7,19-7,42 (8H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 4,49 (2H, s), 3,98 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,67 (8H, dd, 20,5, $J = 5,0\text{Hz}$), 3,15 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-36

N-{4-[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-fenil}-acetamida (C-36)



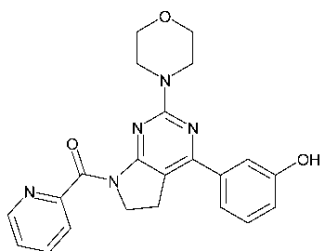
[000424] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-acetilaminobenzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,14 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,46 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,33 (1H, s), 7,26 (2H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 6,79-6,94 (1H, m), 4,05 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,41 (8H, brs.), 3,18 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,08 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 460 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-37

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il-metanona (C-37)



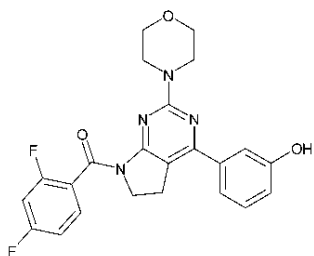
[000425] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de piridina-2-carbonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 7,93 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,47 (1H, dd, $J = 8,2,5,4\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 7,24-7,33 (2H, m), 6,82-6,91 (1H, m), 4,13 (3H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,40 (8H, brs.), 3,25 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-38

(2,4-Difluoro-fenil)-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-38)



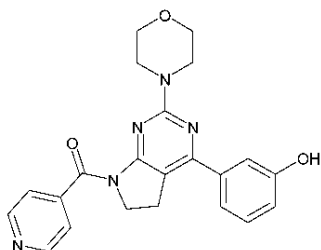
[000426] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 2,4-difluorobenzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,67 (1H, brs.), 7,50-7,65 (1H, m), 7,24-7,44 (4H, m), 7,20 (1H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,83-6,92 (1H, m), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,46 (8H, brs.), 3,20-3,27 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 439 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-39

[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-4-il-metanona (C-39)

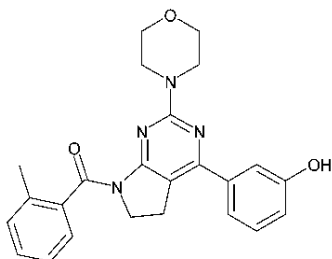


[000427] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de piridina-4-carbonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,64 (1H, s), 8,67 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,45 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,35 (1H, s), 7,25-7,32 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,41 (8H, brs.), 3,23 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-40

[4-(3-Hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-o-tolil-metanona (C-40)



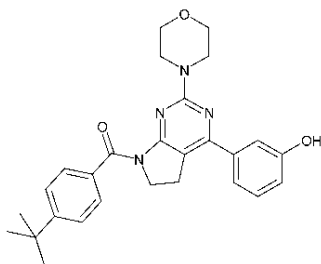
[000428] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 2-metilbenzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,70 (1H, brs.), 7,12-7,41 (7H, m), 6,76-6,92 (1H, m), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,37 (8H, d, $J = 3,7\text{Hz}$), 3,23 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,17 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-41

(4-terc-Butil-fenil)-[4-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-41)



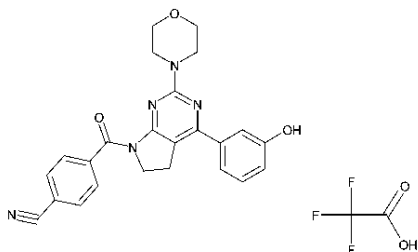
[000429] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-terc-butilbenzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,60 (1H, s), 7,44 (4H, s), 7,23-7,37 (3H, m), 6,79-6,91 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,21 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,09-3,50 (8H, m), 1,30(9H,s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-42

sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-benzonitrila (C-42)



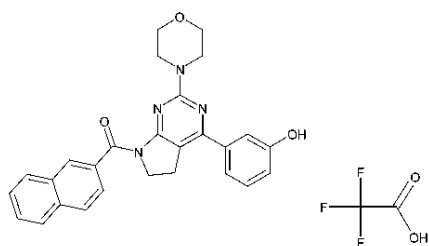
[000430] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 4-cianobenzoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, brs.), 7,95 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,19-7,41 (3H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,32-3,69 (8H, m), 3,24 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 428 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-43

sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il-metanona (C-43)



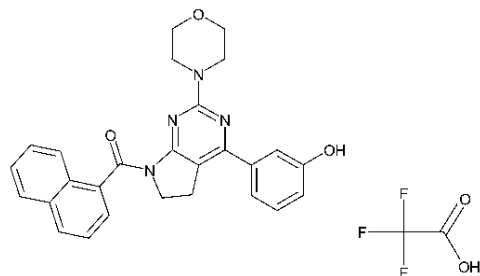
[000431] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de naftaleno-2-carbonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,92-8,04 (3H, m), 7,53-7,65 (3H, m), 7,24-7,38 (3H, m), 6,79-6,94 (1H, m), 4,17 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,04 (8H, brs.).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-44

sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-1-il-metanona (C-44)



[000432] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de naftaleno-1-carbonila, o composto desejado foi obtido.

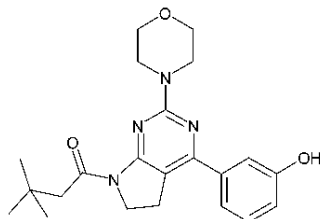
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, brs.), 7,99 (2H, dd, $J = 7,8, 4,3\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,44-7,60 (4H, m), 7,22-7,36 (3H, m), 6,81-6,92 (1H, m), 4,30 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,54 (4H, brs.), 3,28 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,11 (4H, brs.).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-45

1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-

il]-3,3-dimetil-butan-1-ona (C-45)



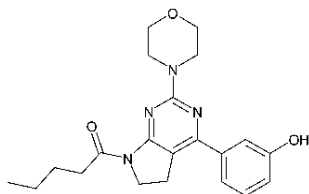
[000433] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de 3,3-dimetilbutirila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 7,23-7,40 (3H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,96 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,72 (8H, dd, $J = 16,3,4,9\text{Hz}$), 3,18 (2H, s), 3,12 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 1,02 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 397 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-46

1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-pentan-1-ona (C-46)



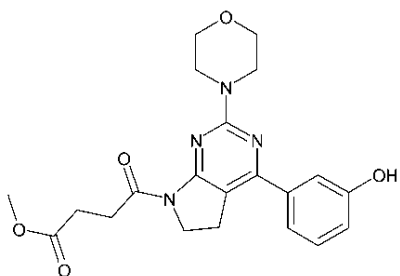
[000434] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de pentanoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, brs.), 7,23-7,41 (3H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,93 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,70 (8H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,13 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,05 (2H, t, $J = 15,1\text{Hz}$), 1,54-1,66 (2H, m), 1,26-1,42 (2H, m), 0,90 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 383 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-47

éster metílico de ácido 4-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (C-47)



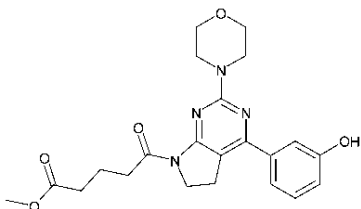
[000435] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando éster metílico de ácido 3-clorocarbonil-propiónico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, brs.), 7,22-7,41 (3H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,71 (8H, dd, $J = 14,7, 4,7\text{Hz}$), 3,60 (3H, s), 3,28-3,32 (2H, m), 3,16 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 2,64 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 413 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-48

Éster metílico de ácido 5-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-oxo-pentanóico (C-48)



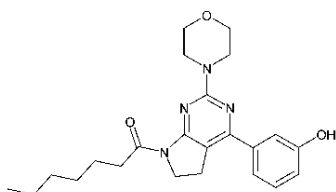
[000436] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando éster metílico de ácido 4-clorocarbonil-butírico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, s), 7,24-7,40 (3H, m), 6,87 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,70 (8H, d, $J = 3,6\text{Hz}$), 3,58 (3H, s), 3,01-3,21 (4H, m), 2,40 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,80-1,94 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 427 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-49

1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-heptan-1-ona (C-49)



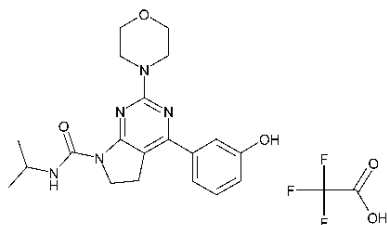
[000437] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de heptanoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,62 (1H, brs.), 7,17-7,42 (3H, m), 6,86 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,93 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,70 (8H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,13 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,04 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 1,55-1,67 (2H, m), 1,30 (3H, t, $J = 13,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 411 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-50

sal de ácido trifluoroacético de isopropilamida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-50)



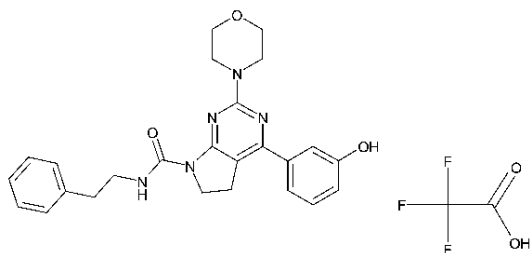
[000438] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando isocianato de isopropila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 7,23-7,44 (3H, m), 6,86 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,93 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,81-3,90 (1H, m), 3,69 (8H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,15 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 1,18 (6H, d, $J = 6,5\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 384 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-51

sal de ácido trifluoroacético de fenetil-amida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-51)



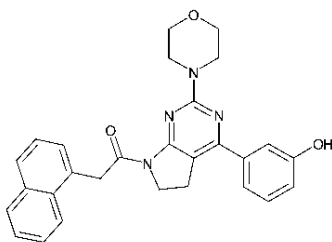
[000439] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando 2-fenilisocianato de etila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, brs.), 8,61 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 7,14-7,44 (8H, m), 6,86 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,95 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,31-3,65 (10H, m), 3,14 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,81 (2H, J = t, 6,6Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 446 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-52

1-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-naftalen-1-il-etanona (C-52)



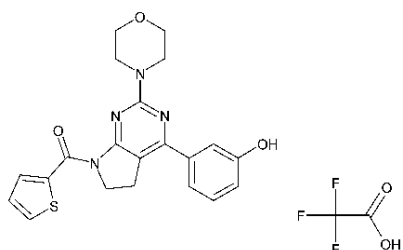
[000440] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de naftalen-1-il-acetila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,63 (1H, brs.), 7,90-8,03 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,22-7,59 (7H, m), 6,88 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 4,91 (2H, s), 4,05 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,49 (8H, dd, $J = 16,8, 4,0\text{Hz}$), 3,21 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 467 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-53

sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiofen-2-il-metanona (C-53)



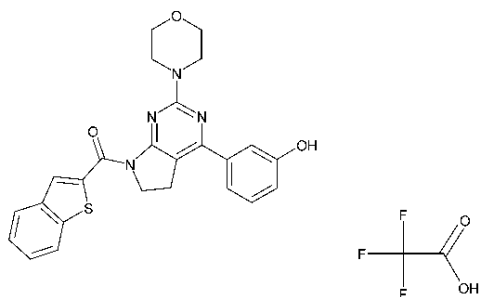
[000441] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de tiofeno-2-carbonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,61 (1H, brs.), 7,85 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,70 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,24-7,43 (3H, m), 7,15 (1H, dd, $J = 4,9,3,8\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,39-3,58 (8H, m), 3,20 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 409 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-54

sal de ácido trifluoroacético de Benzo[β]tiofen-2-il-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-54)



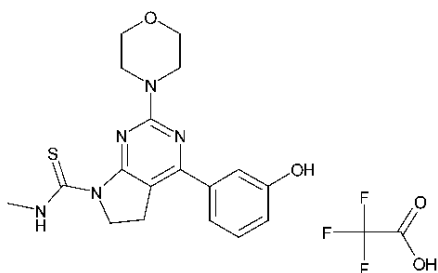
[000442] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de benzo[β]tiofeno-2-carbonila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,63 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,98 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 7,41-7,53 (2H, m), 7,26-7,37 (3H, m), 6,88 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,14-3,32 (10H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-55

sal de ácido trifluoroacético de metilamida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (C-55)



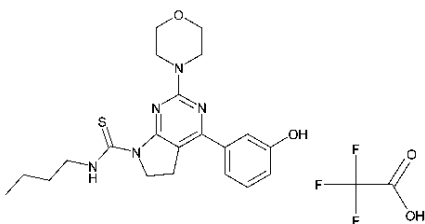
[000443] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando isotiocianatometano, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,88 (1H, s), 9,63 (1H, brs.), 7,23-7,45 (3H, m), 6,88 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,70 (8H, d, $J = 3,0\text{Hz}$), 3,15-3,23 (2H, m), 3,14 (3H, d, $J = 4,5\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 372 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-56

sal de ácido trifluoroacético de butilamida de ácido 4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (C-56)



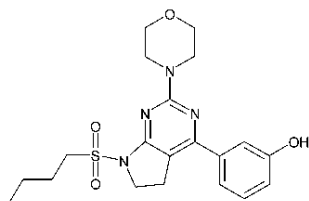
[000444] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando isotiocianatobutano, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,96 (1H, s), 7,23-7,45 (3H, m), 6,88 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,28 (2H, t, $J = 8,7\text{Hz}$), 3,69 (8H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,59-3,65 (2H, m), 3,17 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 1,56-1,67 (2H, m), 1,30-1,43 (2H, m), 0,91 (3H, t, $J = 7,4\text{ Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 414 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-C-57

3-[7-(Butano-1-sulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-57)



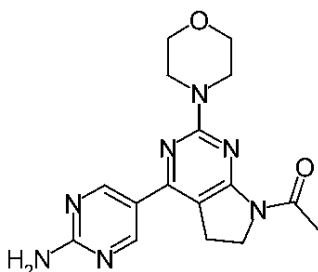
[000445] Da mesma maneira dos Exemplos 1-C-07 e 1-C-08, utilizando cloreto de butilsulfonila, o composto desejado foi obtido.

Exemplo 1-D

Bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina a ser usado nos seguintes Exemplos 1-D-01, 1-D-02, 1-D-03, 1-D-04, 1-D-07, 1-D-08, 1-D-16, 1-D-17, 1-D-18, 1-D-19, 1-D-21, 1-D-23 a 1-D-335 foi preparado de acordo com Exemplo 1-J-02 descrito posteriormente.

Exemplo 1-D-01

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (D-01)



[000446] A solução de dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), piridina (45 µl, 0,556 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (2,3 mg, 0,0185 mmol) foram adicionados, e mais anidrido acético (52 µl, 0,556 mmol) foi adicionado, seguido por refluxo durante 3 horas. Este foi resfriado para temperatura ambiente, seguido por adição de solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e passado através de um tubo Whatman. A fase orgânica resultante foi concentrada sob pressão reduzida, para obter 1-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-

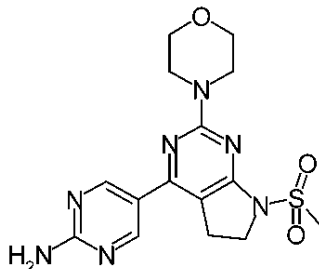
d]pirimidin-7-il)-etanona como um produto bruto. A este, TFA (2 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 4 horas. Após concentração de TFA sob pressão reduzida, água foi adicionada, seguida por neutralização com 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa. Após filtrar o sólido, diclorometano (5 ml) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos, e o sólido foi filtrado, para obter o composto desejado como um sólido incolor (29,3 mg, produção de 46%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,15 (2H, s), 3,93 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,73-3,65 (8H, m), 3,16 (2H, t, J = 8,3Hz), 2,57 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 342 [(M+H) $^+$].

Exemplo 1-D-02

5-(7-Metanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-02)



[000447] À solução de tetraidrofurano (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), 60% de hidreto de sódio (222 mg, 5,56 mmols) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A estes, cloreto de mesila (430 μ l, 5,56 mmols) foi adicionado, seguido por refluxo durante 6 horas. Este foi resfriado para temperatura ambiente, seguido por adição de solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e passado através de um tubo Whatman. A fase orgânica resultante foi concentrada sob pressão reduzida, seguida por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 200/1), para obter [5-(7-metanossulfonil-

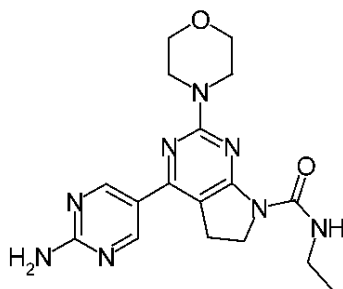
2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (80,2 mg, Produção de 70%). A este, ácido trifluoroacético (1 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 3 horas. Após concentração de ácido trifluoroacético sob pressão reduzida, água foi adicionada, seguida por neutralização com 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa. O sólido foi filtrado, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/2M de amônia metanol = 30/1), para obter o composto desejado como um sólido amarelo (14,9 mg, Produção de 31%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,79 (2H, s), 7,15 (2H, s), 3,98 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,74-3,65 (8H, m), 3,23 (3H, t, J = 8,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 378 [(M+H) $^+$].

Exemplo 1-D-03

etilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-03)



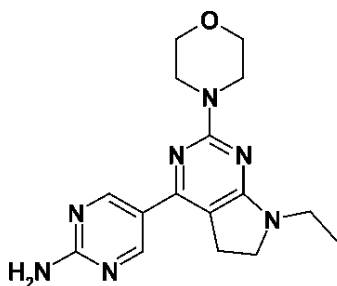
[000448] À solução de dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), trietilamina (780 μl , 5,56 mmols) e etili-socianato (780 μl , 5,56 mmols) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 6 horas. Estes foram resfriados para temperatura ambiente, seguidos por adição de solução de cloreto de amônio aquosa saturada, e passados através de um tubo Whatman. A camada orgânica resultante foi concentrada sob pressão reduzida, seguida por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol =

100/1), para obter etilamida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (110,1 mg, Produção de 97%). A este, ácido trifluoroacético (1 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 3 horas. Após concentração de TFA sob pressão reduzida, água foi adicionada, seguida por neutralização com 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa. O sólido foi filtrado, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/2M de amônia metanol = 50/1), para obter o composto desejado como um sólido amarelo (20,9 mg, Produção de 31%).
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,62 (1H, t, J = 4,9Hz), 7,13 (2H, s), 3,94 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,72-3,64 (8H, m), 3,37-3,33 (3H, m), 3,17 (2H, t, J = 8,5Hz), 1,14 (2H, t, J = 7,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 371 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-D-04

5-(7-Etil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-04)



[000449] Bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (54 mg) foi dissolvido em dimetilformamida (5 ml), e hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 5 mg) foi adicionado sob resfriamento por gelo, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após adição gota a gota de iodeto de etila (9 µl), a mistura reacional foi também agitada durante 10 horas, e subsequentemente diluída com água (20 ml), seguida por extração com acetato de etila (10 mlx2). As camadas

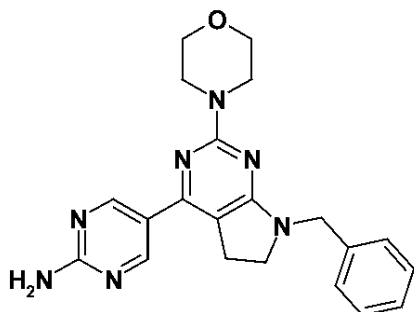
orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina saturada, e secadas com sulfato de sódio. Após filtragem do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila = 20/0 a 10/1), para obter [5-(7-etil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-bis-(4-metóxi-benzil)-amina como um sólido incolor (49 mg, 86%). O sólido incolor acima foi dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml), e ácido sulfúrico concentrado (1 gota) foi adicionado, seguido por agitação a 100°C durante 1 hora. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi diluído com água (2 ml), para filtrar o resultante precipitado, seguido por lavagem com água. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano), para obter um pó incolor (18 mg, 64%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 5,23 (2H, s), 3,83-3,74 (8H, m), 3,59 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,45 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,18 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 328 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-05

5-(7-Benzil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-05)



[000450] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-04, utilizando brometo de benzila, o composto desejado foi obtido como um pó incolor.

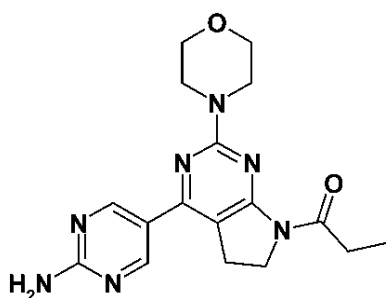
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,86 (1H, s), 7,32 (5H, m), 5,22 (2H, s), 4,61

(2H, s), 3,85-3,76 (8H, m), 3,50 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,12 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-D-06

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ona (D-06)



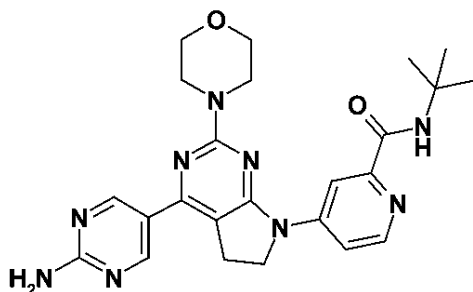
[000451] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-01, utilizando cloreto de propionila, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 5,28 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,75-3,80 (8H, m), 3,16 (2H, d, J = 8,3Hz), 3,10 (2H, q, J = 7,3Hz), 1,24 (2H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 356 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-D-07

terc-butilamida de ácido 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridina-2-carboxílico (D-07)



[000452] Bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg), acetato de paládio (1,7 mg), S-Phos (6,2 mg), t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico (64 mg) e fosfato de potássio (64 mg) foram agitados em dimetilfor-

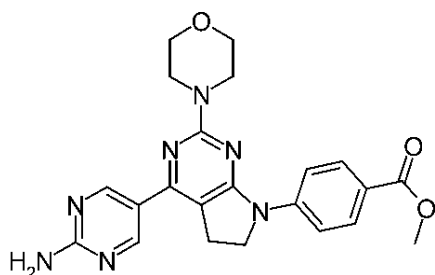
mamida (1,5 ml) sob uma atmosfera de argônio a 100°C durante 2 dias. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e subsequentemente diluída com água (20 ml), seguida por extração com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, e secada sobre sulfato de sódio. Após filtragem do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila = 5/0 a 3/1), para obter terc-butilamida de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridina-2-carboxílico como um sólido amarelo pálido (44 mg, 41%). O composto acima foi dissolvido em ácido trifluoroacético (3 ml), e refluxado durante 5 horas na presença de N-acetilcisteína (33 mg, 3,3 equivalentes). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e água (2 ml) foi adicionada ao resíduo resultante, seguida por neutralização com água de bicarbonato de sódio saturado. O precipitado resultante foi filtrado e secado, e purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano), para obter um pó incolor (17 mg, 58%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,47 (1H, m), 8,09-8,05 (1H, m), 7,16 (1H, s), 4,16 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,72 (8H, m), 3,25 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 1,42 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 476 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-08

Éster metílico de ácido 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-08)



[000453] Uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg, 0,370 mmol), éster metílico de ácido 4-bromobenzóico (95 mg, 0,444 mmol), acetato de paládio (10,0 mg, 0,0444 mmol), S-Phos (36,4 mg, 0,0888 mmol) e fosfato de potássio (157 mg, 0,740 mmol) em dimetilformamida (3 ml) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, e agitada a 100°C durante 3 horas. Sob atmosfera de argônio a esta, água foi adicionada, e o precipitado foi filtrado, que foi subsequentemente dissolvido em diclorometano, e secado sobre sulfato de sódio, seguido por concentração sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 200/1) forneceu éster metílico de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico como um pó amarelo (143,5 mg, Produção de 57%).

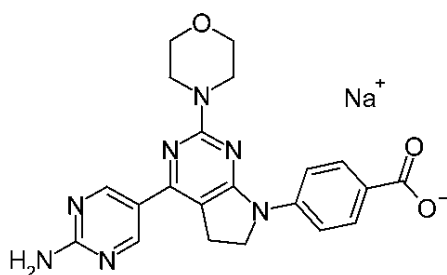
[000454] A um produto da reação anterior (43,5 mg), TFA (1 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 4 horas. Concentração foi realizada sob pressão reduzida, e água foi adicionada, seguida por neutralização com 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa. Após o sólido resultante ser filtrado, diclorometano foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos, e o sólido foi filtrado, para obter o composto desejado (17,6 mg, produção de 63%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,99-7,98 (4H, brm), 7,08 (2H, s), 4,13 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,83 (3H, s), 3,76-3,67 (8H, m), 3,32-3,29 (2H, brm).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 434 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-09

Sal de sódio de ácido 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-09)



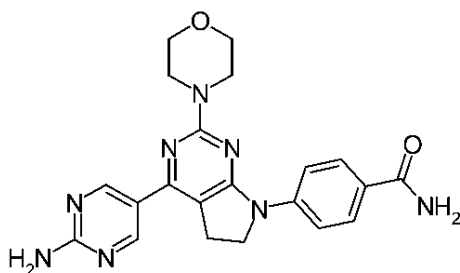
[000455] Tetraidrofurano/5M de solução de hidróxido de sódio aquosa /30% de solução de peróxido de hidrogênio = 4/2/1 solução de éster metílico de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico obtida no Exemplo 1-D-08 foi refluxada durante a noite, seguida por neutralização com 6M de ácido clorídrico. Após filtrar o precipitado, ácido trifluoroacético (1 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 4 horas. Concentração foi realizada sob pressão reduzida, e água foi adicionada, seguida por neutralização com 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa. Após filtrar o sólido resultante, diclorometano/hexano = 9/1 foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos, para filtrar o sólido. A este, 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa correspondendo a 1 equivalente de hidróxido de sódio foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos, e subsequentemente a concentração foi realizada sob pressão reduzida, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,85 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,70 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,03 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,75-3,65 (8H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 420 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-10

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida (D-10)



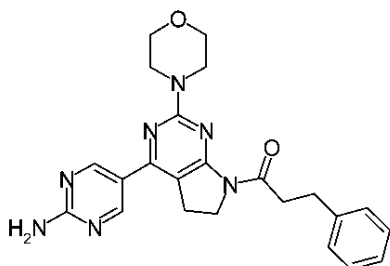
[000456] A uma solução de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (30 mg, 0,0468 mmol) obtido no Exemplo 1-D-09 em dimetilformamida (1 ml), base de Hunig (41 μ l, 0,234 mmol), monoidrato de HOBt (8,3 mg, 0,0468 mmol), cloridrato de WSC (17,6 mg, 0,0702 mmol) e cloreto de amônio (5,0 mg, 0,0936 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação a 80°C durante 3 horas. A estes, água (5 ml) foi adicionada, e o sólido foi filtrado. A este, ácido trifluoroacético (1 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) foram adicionados, seguidos por agitação a 40°C durante 3 horas. Após concentração de TFA sob pressão reduzida, água foi adicionada, seguida por neutralização com 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa. O sólido foi filtrado, e subsequentemente suspenso em diclorometano/hexano = 9/1, que foi agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por filtração do sólido, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,95-7,82 (4H, m), 7,22-7,06 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,76-3,67 (8H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,5Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 419 [(M+H) $^+$].

Exemplo 1-D-11

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona (D-11)



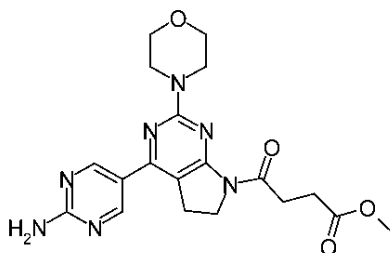
[000457] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-01, utilizando cloreto de 3-fenilpropanoíla, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (TFA-d) δ (ppm): 9,22 (2H, s), 7,30-7,15 (5H, m), 4,34 (2H, br.t), 4,02-3,91 (8H, m), 3,33 (4H, m), 3,07 (2H, br.t).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 432 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-12

Éster metílico de ácido 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-12)



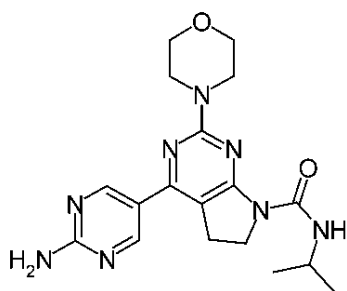
[000458] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-01, utilizando 4-cloro-4-oxobutilato de metila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (TFA-d) δ (ppm): 9,25 (2H, s), 4,42 (2H, m), 4,04 (8H, m), 3,81 (3H, s), 3,38-3,27 (4H, m), 2,90 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 414 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-13

isopropilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-13)



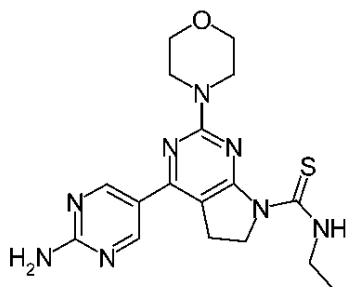
[000459] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-03, utilizando isopropilisocianato, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,71 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 5,32 (2H, s), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,07 (1H, m), 3,79 (8H, m), 3,17 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,25 (6H, d, $J = 6,5\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 385 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-14

etilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-tiocarboxílico (D-14)



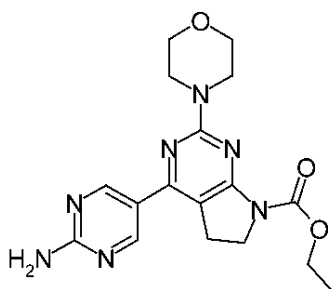
[000460] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-03, utilizando etiltioisocianato, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (TFA-d) δ (ppm): 9,20 (2H, s), 4,59 (2H, br.t), 4,07-3,95 (8H, m), 3,71 (2H, m), 3,29 (2H, br.t), 1,30 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 387 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-15

éster etílico de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-15)



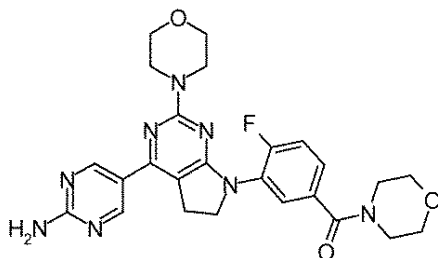
[000461] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-01, utilizando clorofórmioato de etila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 5,28 (2H, s), 4,33 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,89-3,76 (8H, m), 3,18 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 1,38 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 372 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-D-16

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-16)



[000462] À solução de diclorometano (4 ml) de ácido 3-bromo-4-fluorobenzóico (200 mg, 0,694 mmol), WSCI (262 mg, 1,37 mmol), morfolina (95,5 μl , 1,10 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (112 mg, 0,917 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 15 horas. Esta foi diluída com acetato de etila (10 ml), e a camada orgânica foi secada sequencialmente com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (10 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de (3-bromo-4-flúor-fenil)-morfolin-4-il-metanona foi obtido como um sólido incolor (274 mg).

[000463] Uma solução de dimetilformamida (2 ml) do produto bruto de(3-bromo-4-flúor-fenil)-morfolin-4-il-metanona obtido (56,1 mg), bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), acetato de paládio (2,9 mg, 0,013 mmol), X-Phos (12,4 mg, 0,0261 mmol) e fosfato de potássio (55,1 mg, 0,260 mmol) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, seguida por agitação a 100°C durante 6 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, seguida por diluição com diclorometano (10 ml), que foi lavado com salmoura (10 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, seguida por concentração sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 50/1), para obter [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-flúor-fenil]-morfolin-4-il-metanona como um sólido marrom pálido (90,0 mg, 93%).

[000464] Este foi dissolvido em TFA (2 ml), e N-acetilcisteína (43,3 mg, 0,265 mmol) foi adicionada, seguida por refluxo durante 5 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 20/1), para obter {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona como um pó amarelo (44,0 mg, 67%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,78 (2H, s), 7,70 (1H, dd, J = 7,4, 1,8Hz), 7,48-7,18 (4H, m), 4,12 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,83-3,50 (16H, m), 3,33 (2H, t, J = 7,7Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 (M+H)⁺.

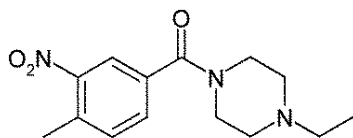
Exemplo 1-D-17

4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico [5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-

amida de ácido (D-17)

Etapa A

(4-etil-piperazin-1-il)-(4-metil-3-nitro-fenil)-metanona

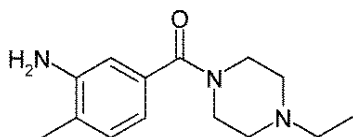


[000465] Ao ácido 4-metil-3-nitro-benzóico (730 mg, 4,03 mmols), WSCI (930 mg, 4,85 mmols), HOBt (110 mg, 0,674 mmols) e N-etilpiperazina (608 µl, 4,79 mmol), diclorometano (8 ml) foi adicionado, seguido por agitação durante 13 horas. A mistura reacional foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. Após filtrar sulfato de sódio, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter (4-etil-piperazin-1-il)-(4-metil-3-nitro-fenil)-metanona (1,06 g, 95%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 278 (M+H)⁺.

Etapa B

(4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona



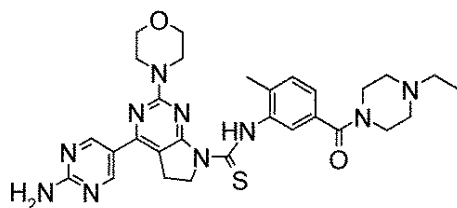
[000466] (4-etil-piperazin-1-il)-(4-metil-3-nitro-fenil)-metanona (1,06 g, 3,82 mmols) obtido na etapa A foi agitado durante 16 horas em metanol (20 ml) sob uma atmosfera de hidrogênio na presença de 10% de paládio carbono. Após a mistura reacional ser filtrada, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona (1,0 g, quantidade).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 248 (M+H)⁺.

Etapa C

[5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-

carbotióico (D-17)



[000467] Uma solução de diclorometano (3 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), piridina (30 μ l, 0,37 mmol) e tiofosgeno (28 μ l, 0,37 mmol) foi agitada durante 40 minutos. Esta foi concentrada e secada sob pressão reduzida, e subsequentemente (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona (90 mg, 0,390 mmol) obtida na etapa B foi adicionada, seguida por agitação em diclorometano (3 ml) durante 16 horas. A mistura reacional foi lavada com solução de cloreto de amônio aquosa, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido, seguido por concentração e secagem. A este, TFA (2 ml) foi adicionado, seguido por agitação a 80°C durante 4 horas. Após TFA ser removido sob pressão reduzida, diclorometano foi adicionado, seguido por lavagem com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada, para obter um produto bruto. Purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 10/1) forneceu [5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (42 mg, 39%) como um pó amarelo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,5 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,54 (1H, s), 7,30 (2H, s), 5,32 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,75-3,61 (12H, m), 3,25 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,49-2,41 (6H, m), 2,32 (3H, s), 1,10 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

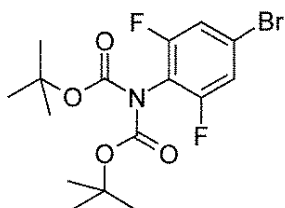
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-18

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-18)

Etapas A

N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina



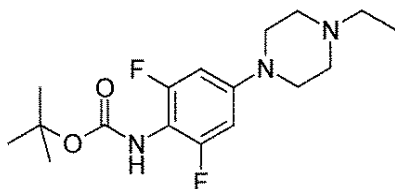
[000468] 4-Bromo-2,6-difluoro-fenilamina (10 g, 48 mmols) foi dissolvido em DMF (100 ml), e (Boc)₂O (23,1 g, 106 mmol) e DMAP (176 mg, 1,44 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 14 horas. 200 ml de água foram adicionados, e o sólido resultante foi filtrado, para obter um produto bruto como um sólido incolor (18,3 g, 93%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,14 (2H, ddd, J = 11,2, 3,2, 2,1Hz), 1,43 (18H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 408,410 (M+H)⁺.

Etapas B

N-Boc-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina



[000469] A uma solução de N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (9,0 g, 22,0 mmols) obtida na Etapa A, acetato de paládio (49 mg, 0,218 mmol), S-Phos (181 mg, 0,441 mmol), e potássio de terc-butóxi (4,45 g, 39,7 mmols) em tolueno (100 ml), 1-etil-piperazina (4,20 ml, 33,1 mmols) foi adicionada, seguida por agitação a 60°C durante 14 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, 100 ml

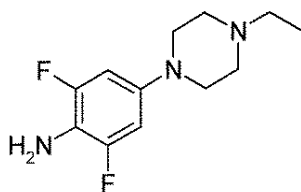
de água foram adicionados, seguidos por extração com acetato de etila (100 ml×2). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1), desse modo o composto desejado foi obtido (2,4 g, 32%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,42 (2H, dt, $J = 17,4, 3,3\text{Hz}$), 5,74 (1H, s), 3,21-3,15 (4H, m), 2,60-2,54 (4H, m), 2,46 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,49 (9H, s), 1,12 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas C

4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina



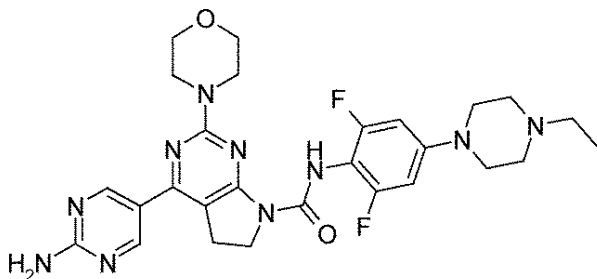
[000470] A uma solução de N-Boc-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina (2,4 g, 7,03 mmols) obtida na Etapa B em acetato de etila (20 ml), solução aquosa de 6M-HCl (10 ml) foi adicionada, seguida por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A esta, solução aquosa de 5M-NaOH, foi adicionada para ajustar o pH para 8, seguida por extração com acetato de etila (50 ml×2). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 50/1 a 20/1), seguido por mais dissolução em uma quantidade mínima de diclorometano. n-Hexano foi adicionado, e um componente oleoso foi removido, para obter o composto desejado como um sólido marrom (1,33 g, 78%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,44 (2H, ddd, $J = 20,4, 10,7, 2,9\text{Hz}$), 3,37 (2H, s), 3,07-3,04 (4H, m), 2,61-2,55 (4H, m), 2,46 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,12 (3H, t, $J = 7,2\text{ Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 242 ($M+H$)⁺.

Etapa D

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-18)



[000471] A uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (2,48 g, 4,59 mmols) em diclorometano (50 ml), piridina (743 μ l, 9,19 mmols) foi adicionada, seguida por resfriamento para 0°C. A esta, trifosgeno (2,73 g, 9,19 mmols) foi adicionado, que foi elevado para temperatura ambiente, seguido por agitação durante 1 hora. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e dissolvido novamente em diclorometano (50 ml), ao qual uma solução de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina (1,33 g, 5,51 mmols) obtida na Etapa C em diclorometano (50 ml) foi adicionada gota a gota durante 30 minutos, seguida por agitação durante 1 hora. Diclorometano (100 ml) foi adicionado, seguido por mais agitação em temperatura ambiente durante 19 horas. 100 ml de diclorometano foram adicionados, seguidos por adsorção a sílica-gel, e subsequentemente o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 50/1 a 10/1), para obter [4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um produto bruto. Este foi dissolvido em TFA (45 ml), e N-acetilcisteína (1,49 g, 9,15 mmols) foi adicionada, seguida por re-

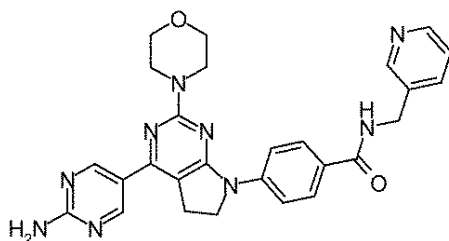
fluxo durante 6 horas. Após o solvente ser destilado sob pressão reduzida, solução aquosa de 5M-NaOH foi adicionada para ajustar o pH para 8, e o sólido resultante foi lavado com bicarbonato de sódio aquoso (50 ml), água (50 ml) e metanol (50 ml), seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1), para obter o composto desejado como um sólido incolor (1,34 g, 52%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 10,15 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,22 (2H, s), 6,73 (2H, d, $J = 11,7\text{Hz}$), 4,01 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,67 (8H, s), 3,26 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,22-3,16 (4H, m), 2,48-2,44 (4H, m), 2,36 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,03 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

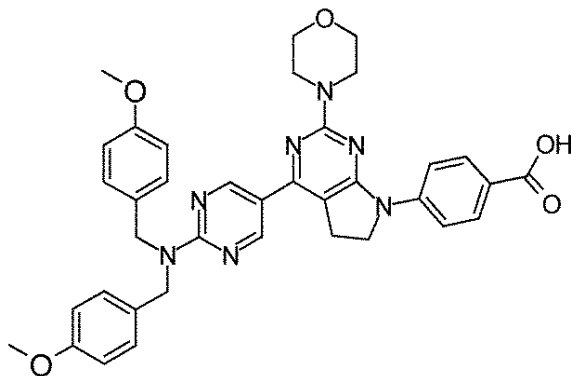
Exemplo 1-D-19

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-19)



Etapa A

ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico



[000472] Uma solução de dimetilformamida (15 ml) de bis-(4-metóxi-

benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (700 mg, 1,30 mmol), ácido 4-bromobenzóico (313 mg, 1,56 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (29,7 mg, 0,0324 mmol), X-Phos (61,8 mg, 0,130 mmol) e fosfato de potássio (881 mg, 4,15 mmol) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, e agitada a 100°C durante 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a mistura reacional ser resfriada para temperatura ambiente, 6M de ácido clorídrico (2 ml) e água (15 ml) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido precipitado foi filtrado, e acetato de etila (10 ml) foi adicionado, seguido por irradiação de onda ultrassônica. O sólido foi filtrado, e lavado com acetato de etila, desse modo ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico foi obtido como um sólido amarelo (855 mg, 100%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 660 (M+H)⁺.

Etapas B

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-19)

[000473] A uma solução de DMF (2 ml) de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtido na Etapa A, 3-(aminometil)piridina (18,4 µl, 0,182 mmol), WSCI (34,9 mg, 0,182 mol), HOBt (12,3 mg, 0,0909 mmol) e N-etildiisopropilamina (63,4 µl, 0,364 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (10 ml), e lavada com água (10 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida foi obtido como um sólido

marrom (115 mg).

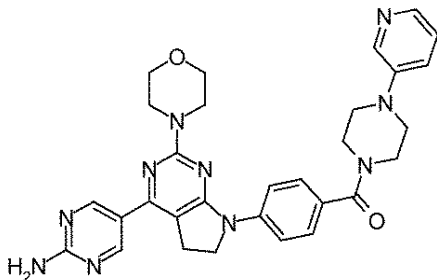
[000474] Este foi dissolvido em TFA (2 ml), e N-acetilcisteína (32,7 mg, 0,200 mmol) foi adicionada, seguida por refluxo durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 15/1), para obter 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetilbenzamida como um pó amarelo (34,0 mg, 73%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,04 (1H, m), 8,82 (2H, s), 8,64 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 4,3\text{Hz}$), 7,95 (4H, s), 7,87 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,14 (2H, brs), 4,53 (2H, d, $J = 4,3\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,78-3,66 (8H, m), 3,32 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

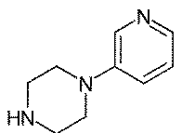
Exemplo 1-D-20

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20)



Etapas A

1-piridin-3-il-piperazina



[000475] Uma solução de tolueno (6 ml) de 3-bromopiridina (300 mg, 1,89 mmol), éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (389 mg, 2,09 mmols), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (43,4 mg, 0,0474 mmol), Xantphos (54,9 mg, 0,0949 mmol) e terc-butoxido de potássio

(469 mg, 4,18 mmols) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, e agitada a 80°C durante 17 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a mistura reacional ser resfriada para temperatura ambiente, água (20 ml) foi adicionada, seguida por extração duas vezes com diclorometano (20 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, seguida por concentração sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=30/1), para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-piridin-3-il-piperazina-1-carboxílico como um líquido amarelo (510 mg).

[000476] A este, TFA (5 ml) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi adsorvido para resina SCX, e lavado com metanol (20 ml), seguido por eluição com 2M de solução de amônia metanol (20 ml). O eluente foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 1-piridin-3-il-piperazina como um líquido amarelo (181 mg, 58%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 164 (M+H)⁺.

(É também possível sintetizar este composto com referência a Chem. Pharm. Bull. 49(19)1314-1320)

Etapas B

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20)

[000477] A uma solução de DMF (2 ml) de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtida na Etapa A no Exemplo 1-D-19, 1-piridin-3-il-piperazina (29,7 mg, 0,182 mmol), WSCI (34,9 mg, 0,182mmol), HOBt (12,3 mg, 0,0909 mmol) e N-etildisopropilamina (63,4 µl, 0,364 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura re-

acional foi diluída com diclorometano (10 ml), e lavada com água (10 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de (4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona foi obtido como um sólido marrom (121 mg).

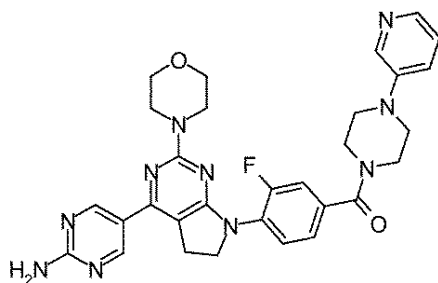
[000478] Este foi dissolvido em TFA (2 ml), e N-acetilcisteína (32,7 mg, 0,200 mmol) foi adicionada, seguida por refluxo durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=15/1), para obter {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona como um pó amarelo (39,7 mg, 77%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,16 (2H, s), 8,78-8,47 (2H, m), 8,27 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 8,23-7,94 (2H, m), 7,85 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,46 (2H, brs), 4,53-3,59 (20H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 565 ($M+H$) $^+$.

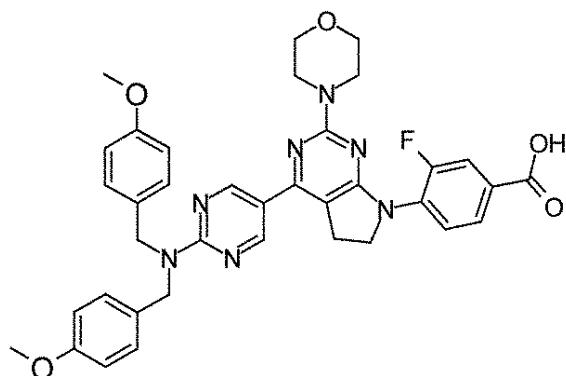
Exemplo 1-D-21

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21)



Etapas A

ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico



[000479] Uma solução de dimetilformamida (15 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (700 mg, 1,30 mmol), ácido 4-bromo-3-fluorobenzóico (341 mg, 1,56 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (29,7 mg, 0,0324 mmol), X-Phos (61,8 mg, 0,130 mmol) e fosfato de potássio (881 mg, 4,15 mmols) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, seguida por agitação a 100°C durante 24 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a mistura reacional ser resfriada para temperatura ambiente, 6M de ácido clorídrico (2 ml) e água (15 ml) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido precipitado foi filtrado, e acetato de etila (15 ml) foi adicionado, seguido por irradiação de onda ultrassônica. O sólido foi filtrado, e lavado com acetato de etila, desse modo ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico foi obtido como um sólido amarelo (679 mg, 77%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 678 (M+H)⁺.

Etapa B

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21)

[000480] A uma solução de DMF (2 ml) de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtida na Etapa A, 1-piridin-3-il-piperazina (38,5 mg, 0,235 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-20, WSCI (45,3 mg, 0,236 mol), HOBt (16,0 mg, 0,118 mmol) e N-etildiisopropilamina (102 µl, 0,472 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (10 ml), e lavada com água (10 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-fenil]-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona foi obtido como um sólido marrom (145 mg).

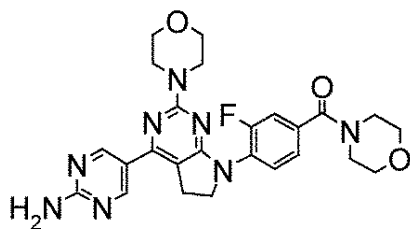
[000481] Este foi dissolvido em TFA (2 ml), e N-acetilcisteína (42,4 mg, 0,260 mmol) foi adicionado, seguido por refluxo durante 20 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=15/1), para obter {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona como um pó amarelo (60,2 mg, 88%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) (ppm): 8,81 (2H, s), 8,44 (1H, d, J = 2,5Hz), 8,20 (1H, d, J = 4,9Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,7, 2,5Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,7, 11,5Hz), 7,46 (1H, d, J = 11,5Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,16 (2H, brs), 4,12 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,77-3,41 (16H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 583 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-22

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-22)



[000482] A um ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (120 mg, 0,177 mmol) obtido na Etapa A em 1-D-21, WSCI (68 mg, 0,35 mmol), HOBT (24 mg, 0,15 mmol) e morfolina (31 µl, 0,35 mmol), diclorometano (4 ml) foi adicionado, seguido por agitação durante 1 hora. A mistura reacional foi lavada com água, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido, seguido por concentração e secagem. A este, TFA (2 ml) foi adicionado, seguido por agitação a 80°C durante 4 horas. Após TFA ser removido sob pressão reduzida, diclorometano foi adicionado, seguido por lavagem com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada, para obter um produto bruto. Purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=10/1) forneceu {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona como um sólido incolor (86 mg, 96%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,75 (1H, t, J = 8,1Hz), 7,41 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,09 (2H, s), 4,13-4,06 (2H, m), 3,71-3,45 (10H, m), 3,36-3,33 (8H, m).

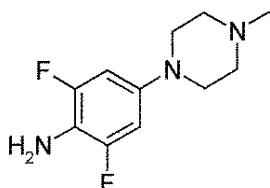
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-23

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-23)

Etapa A

4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina



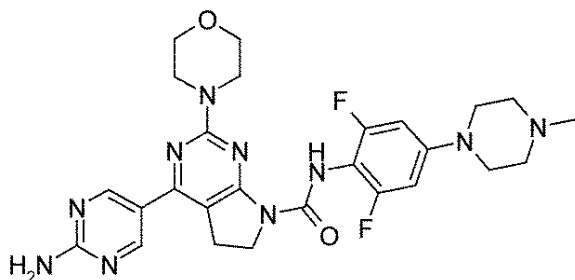
[000483] A uma solução de N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (5,59 g, 13,7 mmols) obtida na Etapa A no Exemplo 1-D-18, acetato de paládio (308 mg, 1,37 mmol), S-Phos (1,12 g, 27,4 mmols) e carbonato de cério (8,93 g, 27,4 mmols) em tolueno (100 ml), 1-metil-piperazina (6,08 ml, 54,8 mmols) foi adicionado, seguido por agitação a 100°C durante 16 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, 100 ml de acetato de etila foram adicionados, os quais foram lavados com água (100 ml) e solução de cloreto de amônio aquosa saturada (100 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e subsequentemente o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1 a 25/1), desse modo uma mistura de N-Boc-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina e 1-Boc-4-metilpiperazina foi obtida. Esta foi dissolvida em acetato de etila (60 ml), e solução aquosa de 6M-HCl (30 ml) foi adicionada, seguida por agitação em temperatura ambiente durante 3 horas. A esta, solução aquosa de 5M-NaOH foi adicionada para ajustar o pH para 8, seguida por extração com acetato de etila (100 ml×2), e a camada orgânica foi lavada com solução salina saturada. Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 50/1 a 20/1), para obter o composto desejado como um sólido marrom (2,16 g, 69%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ:6,51-6,38 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,09-3,03 (4H, m), 2,58-2,52 (4H, m), 2,34 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 228 (M+H)⁺.

Etapa B

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-23)



[000484] A uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (2,40 g, 4,45 mmols) em diclorometano (40 ml), piridina (719 µl, 8,89 mmols) foi adicionada, seguida por resfriamento para 0°C. A esta, trifosgeno (2,64 g, 8,89 mmols) foi adicionado, e a temperatura foi elevada para temperatura ambiente, seguida por agitação durante 2 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por dissolução novamente em diclorometano (50 ml). Uma solução de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina (1,52 g, 6,67 mmols) obtida na Etapa A acima em diclorometano (40 ml) foi adicionada gota a gota a ele durante 15 minutos, seguida por agitação durante 1 hora. Diclorometano (250 ml) foi adicionado, seguido por adsorção à sílica-gel, e subsequentemente o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 50/1 a 10/1), para obter [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um produto bruto. Este foi dissolvido em TFA (40 ml), e N-acetilcisteína (1,45 g, 8,90 mmols) foi adicionada, seguida por refluxo durante 13 horas. Após o solvente ser destilado sob pressão re-

duzida, solução aquosa de 5M-NaOH foi adicionada para ajustar o pH para 8, e o sólido resultante foi lavado com água (50 ml) e metanol (50 ml), seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 50/1 a 10/1), e também lavagem com metanol (100 ml), para obter o composto desejado como um sólido incolor (1,46 g, 59%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 10,15 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,23 (2H, s), 6,74 (2H, d, $J = 11,7\text{Hz}$), 4,01 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,67 (8H, s), 3,29-3,18 (6H, m), 2,46-2,40 (4H, m), 2,22 (3H, s).

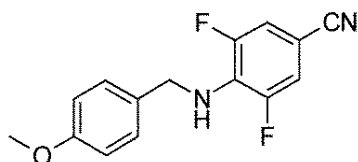
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-24

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-24)

Etapas A

3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-benzonitrila



[000485] À solução de acetonitrila (500 ml) de 3,4,5-trifluorobenzonitrila (15,0 g, 95,5 mmols), N-etildiisopropilamina (33,3 ml, 191 mmols) e 4-metóxi-benzilamina (24,9 ml, 191 mmols) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 21 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguida por dissolução em acetato de etila (500 ml), que foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (200 ml). Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano), para obter o composto desejado (26,2 g, quantidade).

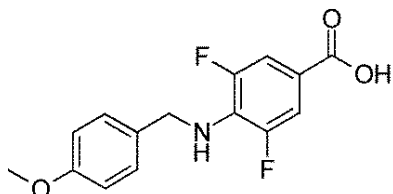
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,28-7,21 (2H, m), 7,10 (2H, dd, $J = 7,3, 2,5\text{Hz}$),

6,92-6,85 (2H, m), 4,55 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 4,34 (1H, brs), 3,80 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 275 ($M+H$)⁺.

Etapa B

ácido 3,5-Difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-benzóico



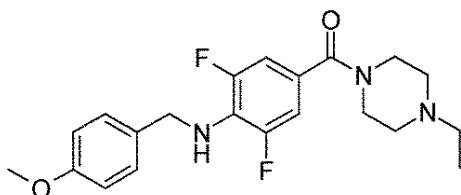
[000486] Ao 3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-benzonitrila (26,2 g, 95,5 mmols) obtido na Etapa A, metanol (300 ml) e solução aquosa de 5M-NaOH (150 ml) foram adicionados, seguidos por aquecimento até o refluxo durante 58 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e diclorometano (200 ml) foi adicionado, seguido por extração com solução aquosa de 1M-NaOH (200 ml×3). À camada aquosa, solução aquosa de 6M-HCl foi adicionada para ajustar o pH para 6, seguida por extração com acetato de etila (300 ml×2). Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com n-hexano, e o composto desejado foi obtido como um sólido incolor (25,6 g, 91%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,54 (2H, dd, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$), 7,26 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,89 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 4,57 (2H, s), 3,81 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 292 ($M-H$)⁺.

Etapa C

[3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona



[000487] A uma solução de ácido 3,5-difluoro-4-(4-metóxi-

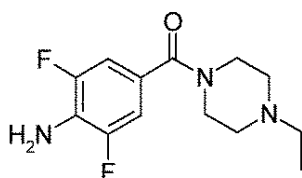
benzilamino)-benzóico (9,00 g, 30,7 mmols) obtido na Etapa B em acetonitrila (150 ml), N-etildiisopropilamina (16,0 ml, 92,1 mmols), HOBt (4,15 g, 30,7 mmols) e WSCI (5,88 g, 30,7 mmols) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos. A estes, 1-etil-piperazina (4,68 ml, 368 mmols) foi adicionada, seguida por agitação em temperatura ambiente durante 62 horas. N-Etildiisopropilamina (5,35 ml, 30,7 mmols), HOBt (2,07 g, 15,3 mmols) e WSCI (2,94 g, 15,3 mmols) foram adicionados em temperatura ambiente, seguidos por agitação durante 22 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por dissolução em acetato de etila (300 ml), que foi lavado com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (100 ml) e solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada (100 ml). Subsequentemente, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1 a 25/1), para obter o composto desejado como um óleo marrom (11,8 g, 99%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,25 (2H, dd, $J = 6,4, 2,0\text{Hz}$), 6,93 (2H, dd, $J = 8,1, 2,0\text{Hz}$), 6,90-6,85 (2H, m), 4,48 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,63 (4H, s), 2,49-2,41 (6H, m), 1,10 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa D

(4-Amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona



[000488] A uma solução de [3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (11,8 g, 30,4 mmols) obtida na Etapa C em metanol (150 ml), paládio preto foi adicionado, seguido por agitação durante 24 horas sob uma atmosfera de gás de hidrogênio.

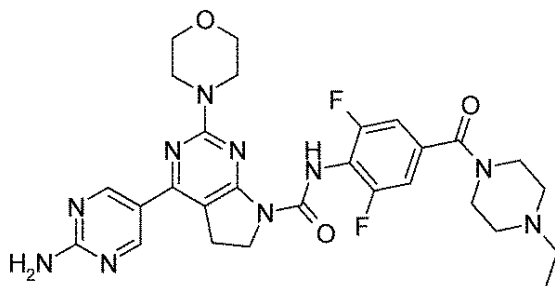
Ácido acético (15 ml) foi adicionado, seguido por mais agitação durante 17 horas em temperatura ambiente. Este foi filtrado através Celite, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1), para obter o composto desejado como um sólido marrom (7,42 g, 91%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,96 (2H, dd, $J = 6,6, 2,1\text{Hz}$), 3,95 (2H, s), 3,63 (4H, brs), 2,51-2,39 (6H, m), 1,10 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa E

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-24)



[000489] A uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (2,50 g, 4,63 mmols) em diclorometano (50 ml), piridina (749 ml, 9,27 mmols) foi adicionada, e trifosgeno (2,75 g, 9,27 mmols) foi adicionado sob resfriamento por gelo. Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. A este, dicloroetano (100 ml) foi adicionado, e (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (4,99 g, 18,5 mmols) obtida na Etapa D foi adicionada, seguida por refluxo durante 14 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol = 50/1 a 10/1), para obter uma mistura de [4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-

amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico e (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona. Esta foi dissolvida em TFA (40 ml), e N-acetilcisteína (1,13 g, 6,95 mmols) foi adicionada, seguida por refluxo durante 14 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. Solução aquosa de 5M-NaOH foi adicionada para ajustar o pH para 8, e 500ml de água foram adicionados, seguidos por extração com diclorometano (1l×3). O solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=40/1 a 10/1), seguido por mais lavagem com metanol (100 ml), para obter o composto desejado como um sólido amarelo (1,31 g, 51%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,88 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,07 (2H, dd, $J = 11,2, 3,6\text{Hz}$), 5,33 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,84-3,73 (10H, brm), 3,56-3,49 (2H, brm), 3,26 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,59-2,38 (6H, m), 1,11 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

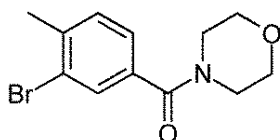
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 595 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-25

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-25)

Etapas A

(3-Bromo-4-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona



[000490] À solução de diclorometano (2 ml) de ácido 3-bromo-4-metilbenzóico (50 mg, 0,23 mmol), WSCI (67 mg, 0,348 mmol), morfolina (24 μl , 0,278 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,232 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 16 horas. À mistura reacional, solução de cloreto de

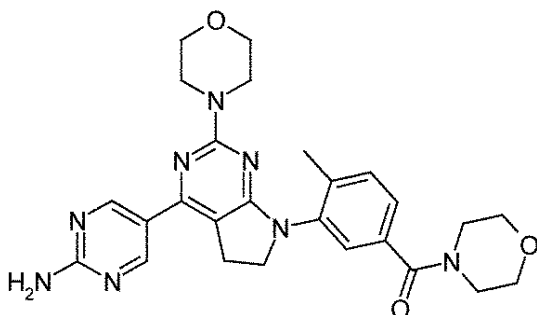
amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (10 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), desse modo (3-bromo-4-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona foi obtido como um sólido marrom amarelado (68 mg, 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,59 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,26 (1H, s), 7,25 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 3,69 (8H, s), 2,42 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 284,286 (M) $^+$.

Etapa B

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-25)



[000491] Uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg, 0,093 mmol), (3-bromo-4-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (68 mg, 0,232 mmol) obtida na Etapa A, Pd_2dba_3 (8,5 mg, 0,0093 mmol), S-Phos (7,6 mg, 0,0186 mmol) e fosfato de potássio (39 mg, 0,186 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, seguida por agitação a 100°C durante 4 horas sob atmosfera de argônio. Após a mistura reacional ser resfriada para temperatura ambiente, solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica

nica foi lavada com solução salina saturada (10 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), desse modo [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona foi obtida como um óleo marrom (70 mg, 100%).

[000492] Esta foi dissolvida em TFA (2 ml), seguida por refluxo durante 4 horas na presença de N-acetilcisteína (30 mg, 0,184 mmol). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano/acetona=5/1 a 2/1), desse modo o composto desejado foi obtido como um pó marrom amarelado (20 mg, 43%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,27 (1H, d, J = 0,7Hz), 7,25 (2H, dd, J = 7,7, 1,5Hz), 5,39 (2H, s), 3,98 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,68 (16H, brs), 3,32 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,29 (3H, s).

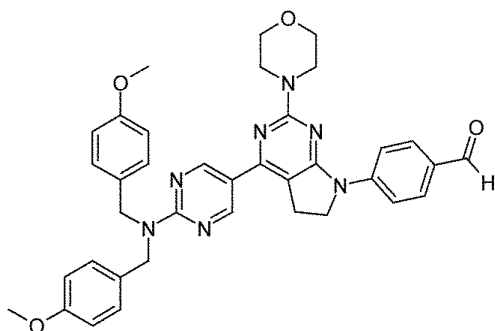
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-26

5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-26)

Etapas

4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzaldeído



[000493] Uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-

diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (300 mg, 0,556 mmol), 2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano (178 mg, 0,778 mmol), Pd₂dba₃(13 mg, 0,014 mmol), X-Phos (27 mg, 0,056 mmol) e fosfato de potássio (236 mg, 1,112 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi des-gaseificada sob irradiação ultrassônica seguida por agitação a 100°C durante 14 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (50 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de {5-[7-(4-[1,3]dioxolano-2-il-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um óleo marrom (367 mg, 96%).

[000494] Este foi dissolvido em THF(6 ml), e 1M de ácido clorídrico (2 ml) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura reacional, solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (50 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=30/1), desse modo o composto desejado foi obtido como um pó marrom escuro (345 mg, 96% 2 etapas).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ (ppm): 9,87 (1H, s), 8,99 (2H, s), 8,06 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,21 (4H, d, J = 8,3Hz), 6,89 (4H, d, J = 8,3Hz), 4,79 (4H, s), 3,73 (6H, s), 3,34 (4H, s).

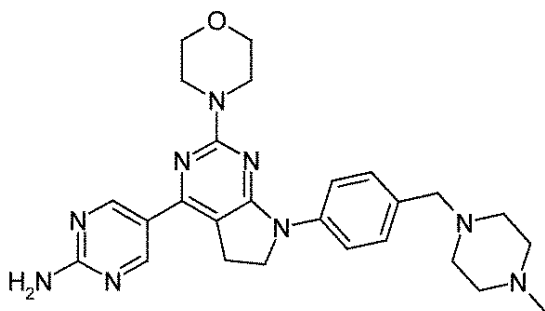
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 644 (M+H)⁺.

[000495] O composto desejado na Etapa A pode também ser sintetizado pelo seguinte método.

[000496] Uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg, 0,093 mmol), 4-bromo-benzaldeído (22 mg, 0,121 mmol), Pd_2dba_3 (8,5 mg, 0,0093 mmol), S-Phos (7,6 mg, 0,0186 mmol) e fosfato de potássio (39 mg, 0,186 mmol) em dimetilformamida (1 ml) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, seguida por agitação a 100°C durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (10 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado com éter, desse modo o composto desejado foi obtido como um pó marrom escuro (29 mg, 49%).

Etapas B

5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-26)



[000497] A uma solução de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzaldeído (76 mg, 0,118 mmol) em diclorometano (2 ml), 1-metilpiperazina (40 µl, 0,354 mmol), boroidreto de triacetóxi de sódio (100 mg, 472 mmols) e ácido acético (12,6 µl, 0,236 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 40 horas. À mistura reacional, solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração duas vezes com acetato de

etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada (10 ml), e secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/2M-amônia metanol=100/1 a 30/1), desse modo bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido como um pó marrom (44 mg, 51%).

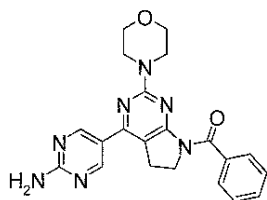
[000498] Este foi dissolvido em TFA (1 ml), seguido por refluxo durante 4 horas na presença de N-acetilcisteína (20 mg, 120 mmols). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/2M-amônia metanol = 100/1 a 10/1), desse modo o composto desejado foi obtido como um pó marrom amarelado (26 mg, 90%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,08 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,70 (4H, s), 3,56 (2H, s), 3,34 (10H, brs), 3,00 (4H, s), 2,63 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-27

[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil-metanona (D-27)



[000499] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e cloreto de benzoíla (32 µl) ao invés de anidrido acético, da mesma maneira do Exemplo 1-D-01, um produto bruto de (4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-

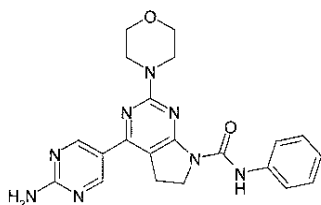
amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-27) como um sólido amarelo (3,8 mg, 20%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,79 (2H, s), 7,49-7,39 (5H, m), 7,15 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,42-3,27 (8H m), 3,24 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 404 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-28

fenilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-28)



[000500] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e fenilisocianato (30 μl) ao invés de etilisocianato, da mesma maneira do Exemplo 1-D-03, um produto bruto de fenilamida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com Método 1' de desproteção, para obter o composto desejado (D-28) como um sólido amarelo (4,2 mg, 25%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,85 (2H, s), 7,53 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,36 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,19 (2H, s), 7,07 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,79-3,73 (8H, m), 3,23 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$).

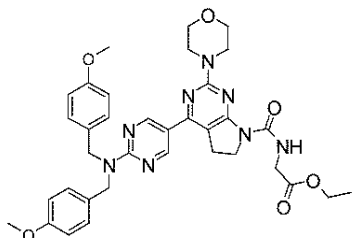
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 419 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-29

éster de acetato de {[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-etila (D-29)

Etapas A

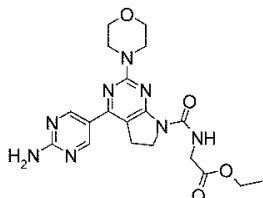
éster de acetato de [(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-etila



[000501] A uma solução de dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg), trietilamina (260 µl) e éster de acetato de etila de isocianato (208 µl) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 3 horas. Após estes serem resfriados para temperatura ambiente, solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, e passada através de um tubo Whatman. A camada orgânica resultante foi concentrada sob pressão reduzida, seguida por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=1/0 a 100/1), para obter um produto bruto do composto desejado (127 mg, quantidade).

Etapas B

éster de acetato de {[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-etila (D-29)



[000502] Utilizando éster de acetato de [(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-etila (30 mg) obtido na Etapa A, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o

composto desejado (D-29) como um sólido amarelo (8,5 mg, produção de 31%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,98 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,82 (2H, s), 7,15 (2H, s), 4,15 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,11 (2H, d, $J = 3,9\text{Hz}$), 3,95 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,71 (8H, dd, $J = 16,6, 4,9\text{Hz}$), 3,20 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 1,21 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

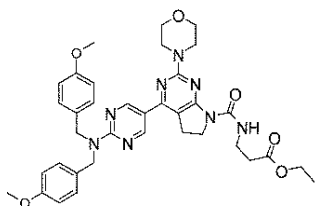
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 429 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-30

éster etílico de ácido 3-[[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino]-propiónico (D-30)

Etapas A

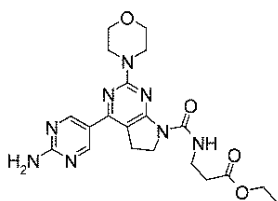
éster etílico de ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-propiónico



[000503] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e éster etílico de ácido 3-isocianato-propiónico (244 μl) ao invés de éster etílico de ácido isocianato-acético, da mesma maneira do Exemplo 1-D-29 na Etapa A, um produto bruto do composto desejado foi obtido (114 mg, quantidade).

Etapas B

éster etílico de ácido 3-[[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino]-propiónico (D-30)



[000504] Utilizando éster etílico de ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-propiónico (30 mg) obtido na Etapa A, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, o composto desejado (D-30) foi obtido como um sólido amarelo (3,7 mg, 19%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,80 (2H, s), 7,15 (2H, s), 4,07 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,70 (8H, s), 3,51 (2H, q, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,17 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 2,56 (2H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 1,17 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

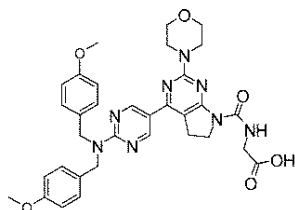
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-31

carbamoilmetil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-31)

Etapa A

ácido [(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-acético

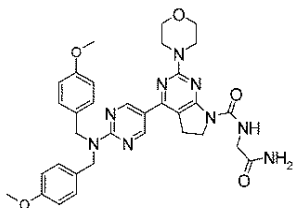


[000505] A uma solução de THF (3 ml) de éster de acetato de [(4-{2'-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-[2,5']bipirimidinil-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-etila (97 mg) obtida na Etapa A no Exemplo 1-D-29, solução aquosa de 5M-NaOH (1,5 ml) foi adicionada, seguida por refluxo durante 1 hora. O sólido resultante foi filtrado, para obter um produto bruto do composto desejado (51 mg,

54%).

Etapa B

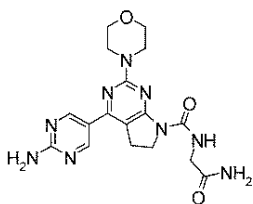
carbamoilmetil-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico



[000506] A uma solução de DMF (1 ml) de ácido [(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-acético (30 mg) obtida na Etapa A, cloreto de amônio (5,0 mg), N-etildisopropilamina (41 µl), HOBt (6,3 mg) e WSCI (13,4 mg) foram adicionados, seguidos por agitação a 80°C durante 3 horas. A estes, água foi adicionada, e o sólido resultante foi filtrado, para obter um produto bruto do composto desejado (27 mg, 91%).

Etapa C

carbamoilmetil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-31)



[000507] Utilizando carbamoilmetil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (27 mg) obtido na Etapa B, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-31) como um pó amarelo (13,8 mg, produção de 81%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,10 (1H, t, J = 4,4Hz), 8,81 (2H, s), 7,54 (1H, brs), 7,23 (1H, brs), 7,13 (2H, s), 3,94 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,90 (2H, d, J = 4,4Hz), 3,81 (4H, t, J = 4,4Hz), 3,67 (4H, t, J = 4,4Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,5 Hz).

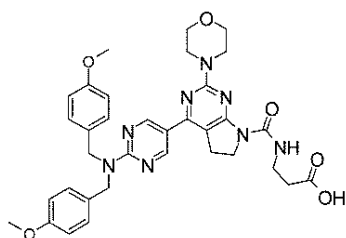
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 400 (M+H) $^+$.

Exemplo 1-D-32

(2-carbamoil-etil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-32)

Etapas A

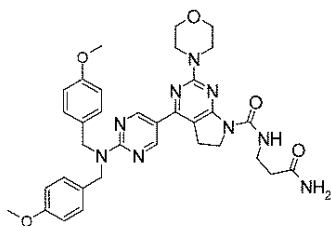
ácido 3-[(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-propiónico



[000508] A uma solução de THF (3 ml) de éster etílico de ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-propiónico (84 mg) obtida na Etapa A no Exemplo 1-D-30, solução aquosa de 5M-NaOH (1,5 ml) foi adicionada, seguida por refluxo durante 1 hora. O sólido resultante foi filtrado, para obter um produto bruto do composto desejado (78,2 mg, 97%)

Etapas B

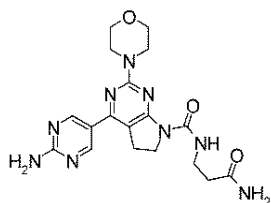
(2-carbamoil-etil)-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico



[000509] A uma solução de DMF (1 ml) de ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-propiãoico (40 mg) obtida na Etapa A, cloreto de amônio (6,5 mg), N-etildisopropilamina (53 µl), HOBt (8,3 mg) e WSCI (17,6 mg) foram adicionados, seguidos por agitação a 80°C durante 3 horas. A estes, água foi adicionada, e o sólido resultante foi filtrado, para obter um produto bruto do composto desejado (33,5 mg, 84%).

Etapa C

(2-carbamoil-etil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-32)



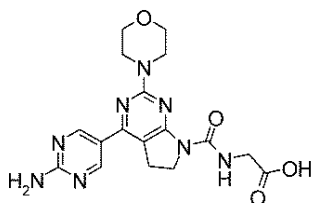
[000510] Utilizando (2-carbamoil-etil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (33,5 mg) obtido na Etapa B, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-32) como um pó amarelo (17,5 mg, produção de 83%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,80 (2H, s), 8,75 (1H, t, J = 5,6Hz), 7,34 (1H, brs), 7,13 (2H, s), 6,83 (1H, brs), 3,93 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,69 (8H, brs), 3,48-3,43 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 8,5Hz), 2,33-2,31 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 414 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-33

ácido {[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-acético (D-33)



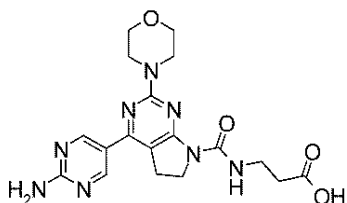
[000511] Utilizando ácido [(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-acético (20 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-31, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, o composto desejado (D-33) foi obtido como um sólido amarelo (10,8 mg, rendimento de 86%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,02 (1H, s), 8,81 (2H, s), 7,14 (2H, s), 3,97-3,91 (4H, m), 3,80-3,75 (4H, m), 3,69-3,65 (4H, m), 3,18 (2H, t, J = 8,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 401 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-34

ácido 3-{[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-propiónico (D-34)



[000512] Utilizando ácido 3-[(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-propiónico (38 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-32, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-34) como um sólido amarelo (12,5 mg, produção de 52%).

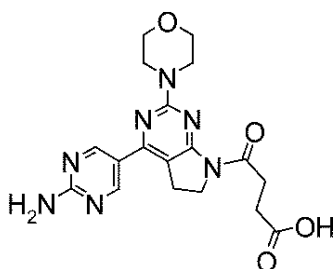
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,80 (2H, s), 7,13 (2H, s), 3,93 (2H, t, J =

8,5Hz), 3,68 (8H, brs), 3,44-3,46 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 8,5Hz), 2,45 (2H, t, J = 5,9Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 415 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-35

ácido 4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-35)



[000513] Uma solução de dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol) e anidrido sucínico (36 mg, 0,37 mmol) foi agitada a 80°C durante 15 horas. Dicloroetano foi removido sob pressão reduzida, e metanol foi adicionado ao resíduo, seguido por filtragem da mistura de suspensão, desse modo 100 mg de um produto bruto de ácido 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico foram obtidos como um sólido incolor. ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 640 (M+H)⁺.

[000514] O produto bruto de ácido 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico obtido (40 mg) foi dissolvido em TFA (2 ml), seguido por refluxo durante 4,5 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante, solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada, seguida por lavagem com diclorometano. A camada aquosa foi neutralizada com solução aquosa de 1M-HCl, e o precipitado resultante foi filtrado, seguido por lavagem com água, para obter ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-

5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico como um pó incolor (16 mg, 67%).

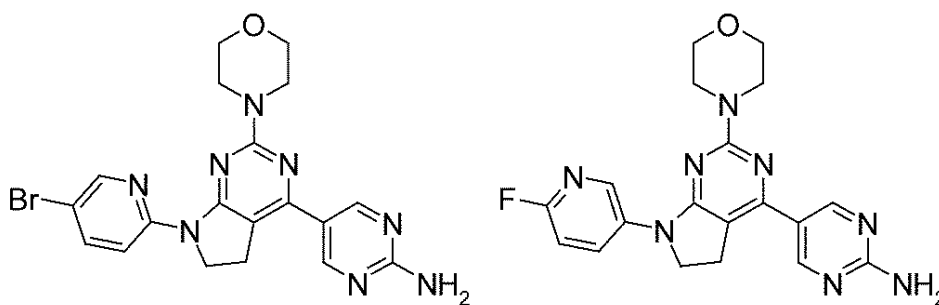
^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 9,05 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,93-3,73 (8H, m), 3,36 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 2,72-2,67 (2H, m), 3,20 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,72-2,64 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplos 1-D-36 e 1-D-37

5-[7-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-36)

5-[7-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-37)



[000515] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e 2-flúor-5-bromopiridina (30 μl), da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-25, produtos bruto de {5-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina e {5-[7-(6-flúor-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foram obtidos, e em seguida para cada produto, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-36) como um pó incolor (5 mg, 32%) e como um pó incolor (D-37: 7 mg, 63%).

D-36:

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,57 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 8,46

(1H, d, J = 2,5Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,7, 2,5Hz), 4,20 (3H, t, J = 7,9Hz), 3,72 (8H, m), 3,26 (2H, t, J = 7,9Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 455,457 (M+H)⁺.

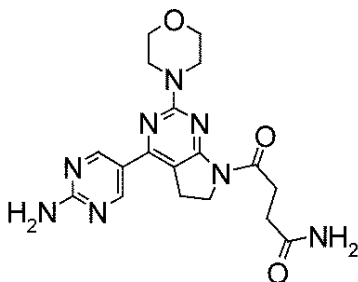
D-37:

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,82 (2H, d, J = 1,2Hz), 8,62 (1H, s), 8,49 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,24 (1H, m), 7,12 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,70 (8H, s), 3,37 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 395 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-38

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida (D-38)



[000516] Utilizando ácido 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (50 mg, 0,078 mmol) obtido no Exemplo 1-D-35 e cloreto de amônio (0,23 mmol) ao invés de morfolina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-22, um produto bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida foi obtido como um sólido incolor.

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 639 (M+H)⁺.

[000517] O produto bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida obtido foi desprotegido de acordo com o método 2 de reação de desproteção acima, isto é, dissolvido em TFA (2 ml), seguido por refluxo durante 4 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatogra-

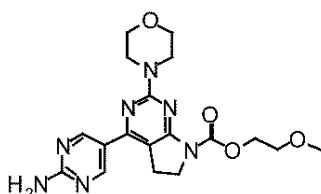
fia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=10/1), para obter 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butilamida (3 mg, 10%) como um pó incolor.

$^1\text{H-RMN}$ (CF_3COOD) δ : 9,28 (2H, brs), 4,50-4,41 (2H, m), 4,19-3,89 (10H, m), 3,55-3,34 (2H, m), 3,11-2,76 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-39

éster de 2-metóxi-etila de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-39)



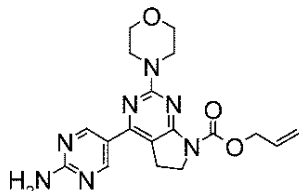
[000518] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-01, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) e clorofórmioato de 2-metóxi-etila (0,021 ml) ao invés de anidrido acético, um produto bruto oleoso incolor (60 mg) de éster de 2-metóxi-etila de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. O produto bruto oleoso incolor obtido (60 mg) de éster de 2-metóxi-etila de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi submetido à reação de desproteção de acordo com o método 2 de reação de desproteção acima, para obter éster de 2-metóxi-etila de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um sólido incolor (21 mg, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,89 (2H, s), 5,34 (2H, brs), 4,42 (2H, t, $J = 4,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,91-3,74 (8H, m), 3,70 (2H, t, $J = 4,5\text{ Hz}$), 3,40 (3H, s), 3,19 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 402 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-40

éster de alila de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-40)



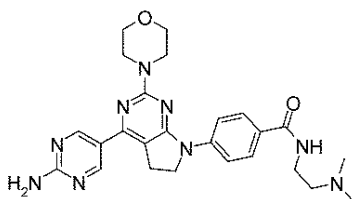
[000519] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (41,4 mg, 0,0769 mmol) e cloroformiato de alila (17 µl, 0,160 mmol) ao invés de anidrido acético, da mesma maneira do Exemplo 1-D-01, um produto bruto de éster de alila de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e desproteção foi também realizada de acordo com o método 1 de reação de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-40) como um pó incolor (27,0 mg, 92%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 6,01 (2H, ddt, J = 17,3, 10,4, 5,6Hz), 5,42 (2H, ddt, J = 17,3, 1,5, 1,5Hz), 5,29 (2H, ddt, J = 10,4, 1,5, 1,3Hz), 4,78 (2H, ddd, J = 5,6, 1,5, 1,3Hz), 4,10 (2H, t, J = 8,6Hz), 3,89-3,73 (8H, m), 3,19 (2H, t, J = 8,6Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 384 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-41

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (D-41)



[000520] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-

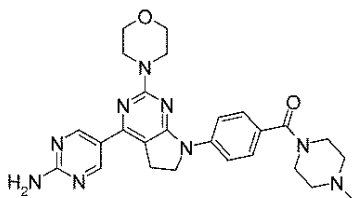
pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-benzóico (53,4 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N,N-dimetil etilenodiamina (18 µl) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-41) como um sólido incolor (21,7 mg, 55%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,82 (2H, s), 8,25 (1H, t, J = 5,6Hz), 7,95-7,86 (4H, m), 7,07 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,77-3,75 (8H, m), 3,38-3,25 (4H, m), 2,40 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,18 (6H,s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 490 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-42

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-42)



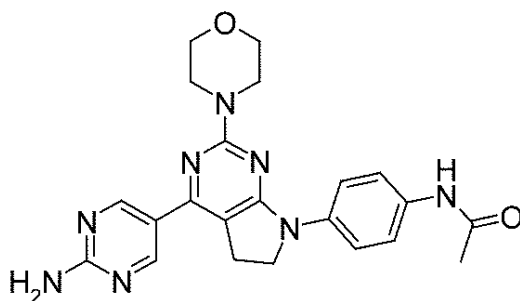
[000521] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-benzóico (53,4 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 1-metil-piperazina (18 µl) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção no Exemplo, para obter o composto desejado (D-42) como um sólido incolor (9,0 mg, 22%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,80 (2H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,04 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,74-3,65 (8H, m), 3,55-3,45 (4H, brm), 3,45-3,42 (2H, m), 2,34-2,27 (4H, brm), 2,18 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-43

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-43)



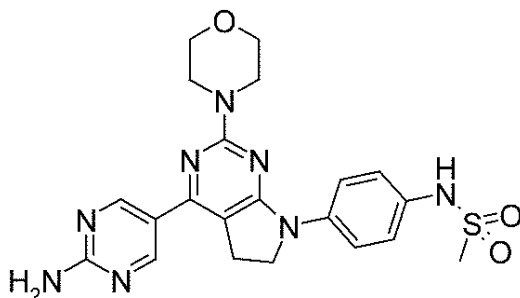
[000522] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e éster terc-butílico de ácido acetil-(4-bromo-fenil)-carbâmico (preparado de N-(4-bromo-fenil)-acetamida e carbonato de di-t-butila em acetonitrila na presença de DMAP, 94 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido acetil-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-carbâmico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-43) como um pó amarelo pálido (7 mg, 17%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,87 (1H, s), 8,80 (2H, s), 7,74 (2H, $J = 9,2\text{Hz}$), 7,58 (2H, $J = 9,2\text{Hz}$), 7,06 (2H, s), 4,05 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,69 (8H, brs), 3,27 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,03 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 433 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-44

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (D-44)



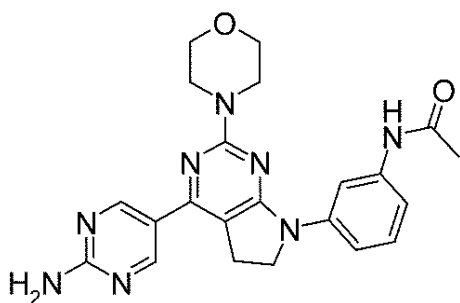
[000523] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e éster terc-butílico de ácido mesil-(4-bromo-fenil)-carbâmico (preparado de N-(4-bromo-fenil)-metanossulfonamida e carbonato de di-t-butila em acetoneitrila na presença de DMAP, 105 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido mesil-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-carbâmico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-44) como um pó amarelo pálido (12 mg, 10%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,56 (1H, s), 8,81 (2H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,08 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,70 (8H, brs), 3,29 (2H, t, J = 8,5Hz), 2,95 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 469 (M+H) $^+$.

Exemplo 1-D-45

N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-45)



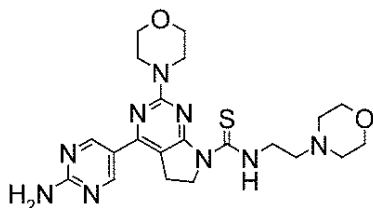
[000524] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e éster terc-butílico de ácido acetil-(3-bromo-fenil)-carbâmico (preparado de N-(3-bromo-fenil)-acetamida e carbonato de di-t-butila em acetonitrila na presença de DMAP, 94 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido acetil-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-carbâmico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-45) como um pó amarelo pálido (5 mg, 8%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,92 (1H, s), 8,81 (2H, s), 8,30 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,12 (1H, s), 7,09 (2H, s), 4,05 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,75-3,63 (8H, m), 3,26 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 2,05 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 433 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-46

(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-46)



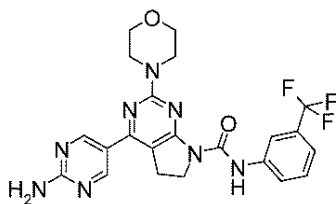
[000525] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-03, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) e (2-morfolin-4-il-etil)-tioisocianato (0,38 ml) ao invés de isocianato de etila, um produto bruto de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido. Utilizando um produto bruto (18 mg) deste ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico, desproteção foi realizada de acordo com o método 2 de reação de desproteção acima, para obter (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico como um pó incolor (7 mg, 21%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 11,02 (1H, brs), 8,84 (2H, s), 7,27 (2H, brs), 4,30 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,19-3,32 (20H, m), 3,23 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-47

(3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-47)



[000526] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (54 mg) e isocianato de 3-trifluorometil-fenila (56,1 μl) ao invés de isocianato de etila, da mesma maneira como no Exemplo 1-D-03, um produto bruto de (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com Método 1' de desproteção, para obter o composto de-

sejado (D-47) como um sólido incolor (8,2 mg, 17%).

^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,26 (2H, s), 7,76-7,71 (2H, m), 7,68-7,64 (2H, m), 4,59 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,26-4,14 (9H, m), 3,42 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

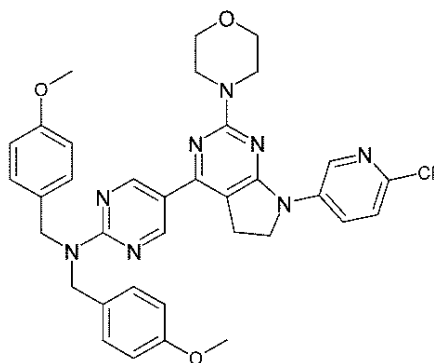
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-48

N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48)

Etapa A

{5-[7-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina



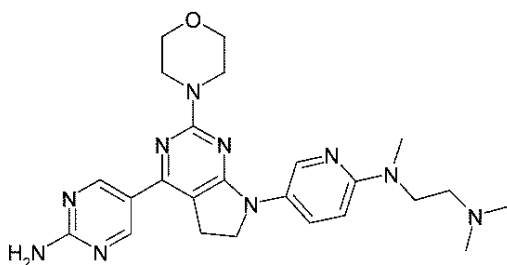
[000527] Uma solução de tolueno (10 ml) de 2-cloro-5-iodopiridina (67 mg, 0,27 mmol), bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,18 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (19 mg, 0,018 mmol), BINAP (17 mg, 0,02 mmol) e carbonato de cério (181 mg, 0,55 mmol) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, seguida por agitação a 100°C durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e diluída com água, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada sobre sulfato de magnésio, e subsequentemente sulfato de magnésio foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila=3/1), para obter {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina como um sólido amarelo (43 mg, 36%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,99 (s, 2H), 8,92 (d, 1H, $J = 3,1\text{Hz}$), 8,14 (dd, 1H, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,61 (dd, 1H, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,17 (d, 4H, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,86 (d, 4H, $J = 8,7\text{Hz}$), 4,81 (s, 4H), 4,11 (m, 2H), 3,80 (s, 14H), 3,36 (t, 2H, $J = 8,0\text{Hz}$).

Etapas B

N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48)



[000528] Uma solução de tolueno (60 ml) de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,30 mmol) obtida na Etapa A, N,N,N'-trimetil etilenodiamina (60 μl , 46 mmols), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (20 mg, 0,019 mmol), sodium-terc-butóxido (44 mg, 0,45 mmol) e 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3,3,3]undecano (31 mg, 0,092 mmol) foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica, seguida por refluxo durante 14 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e diluída com água, seguida por extração com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, e subsequentemente sulfato de magnésio foi filtrado. Subsequentemente, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=30/1), para obter um produto bruto de N-[5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-etano-

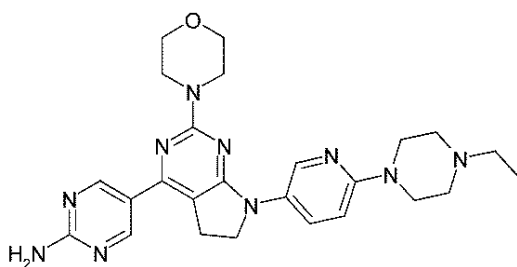
1,2-diamina como um sólido amarelo pálido (110 mg). Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado como um pó amarelo (40 mg, 54%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,38 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,06 (1H, dd, $J = 2,6, 9,5\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,80 (8H, s), 3,71 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,30 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,08 (3H, s), 2,67 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,42 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-49

5-{7-[6-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-49)



[000529] Utilizando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-48 e N-etilpiperazina (59 μl , 0,461 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etileno-diamina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-48, um produto bruto de (5-{7-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um sólido amarelo (160 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-49) como um pó amarelo (61 mg, 57%).

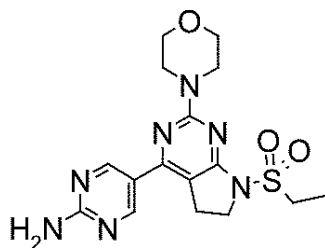
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 2,9\text{Hz}$), 8,07 (1H, dd, $J = 2,8, 9,1\text{Hz}$), 6,47 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 5,34 (2H, s), 4,06 (2H,

t, J = 8,2Hz), 3,80 (8H, s), 3,56 (4H, t, J = 5,0Hz), 3,28 (2H, t, J = 8,0Hz), 2,64 (4H, t, J = 5,0Hz), 2,52 (2H, q, J = 7,2Hz), 2,42 (3H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 489 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-50

5-(7-Etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-50)



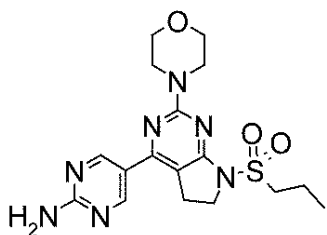
[000530] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-02, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) e cloreto de etanossulfonila(0,70 ml) ao invés de cloreto de mesila, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina foi obtido. Utilizando este produto bruto (10 mg), os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter 5-(7-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina como um pó incolor (4 mg, 65%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 8,79 (2H, s), 7,20 (2H, s), 4,00 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,73 (2H, q, J = 7,3Hz), 3,72-3,63 (8H, m), 3,26 (2H, t, J = 8,3Hz), 1,24 (2H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 392 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-51

5-[2-Morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-51)



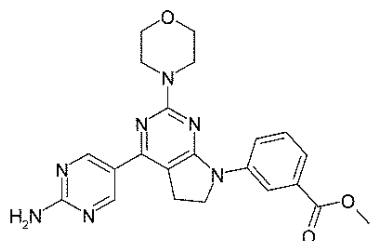
[000531] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-02, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (40 mg) e cloreto de propano-1-sulfonila (0,70 ml) ao invés de cloreto de mesila, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina foi obtido. Utilizando um produto bruto (12 mg) deste bis-(4-metóxi-benzil)-[5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il]-amina, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter 5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina como um pó incolor (5,4 mg, 77%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8,79 (2H, s), 7,19 (2H, s), 3,99 (1H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73-3,64 (8H, m), 3,57 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,25 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 1,80-1,69 (2H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-52

éster metílico de ácido 3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-52)



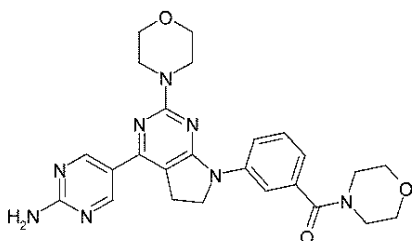
[000532] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (15,0 mg, 0,0278

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico como um sólido amarelo (207,5 mg, 95%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 660 (M+H)⁺.

Etapa B

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-53)



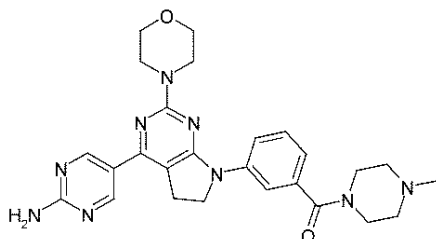
[000534] Utilizando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (38,2 mg, 0,0579 mmol) obtido na Etapa A ao invés de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico, e morfolina (10,1 µl, 0,116 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona como um líquido amarelo (37 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-53) como um pó amarelo (22,3 mg, 78%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2,0H, s), 7,90 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,89 (1H, brs), 7,47 (1H, dd, J = 8,1, 7,6Hz), 7,20 (2H, brs), 7,07 (1H, d, J = 8,1Hz), 4,13 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,78-3,37 (16H, m), 3,30 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 489 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-54

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-54)



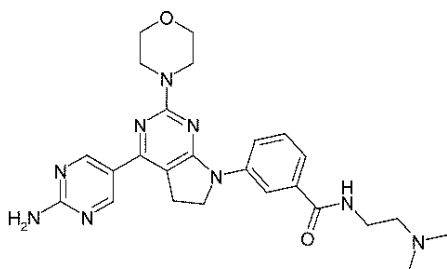
[000535] Utilizando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (38,2 mg, 0,0579 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-53 ao invés de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico, e N-metilpiperazina (13,0 μ l, 0,116 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como um líquido amarelo (31 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-54) como um pó amarelo (20,0 mg, 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,02 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,87 (1H, s), 7,50 (1H, dd, $J = 8,2, 7,6\text{Hz}$), 7,18-7,04 (3H, m), 4,11 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,79-3,65 (8H, m), 3,43-2,99 (10H, m), 2,83 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-55

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (D-55)



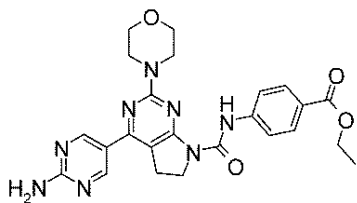
[000536] Utilizando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (38,2 mg, 0,0579 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-53 ao invés de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico, e N,N-dimetil etilenodiamina (15,1µl, 0,116 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de 3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida como um líquido amarelo (29 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-55) como um pó amarelo (17,2 mg, 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,77-7,44 (4H, m), 7,11 (2H, brs), 5,01 (1H, m), 4,13 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,83-3,17 (14H, m), 2,87 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 490 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-56

éster etílico de ácido 4-{[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-benzóico (D-56)



[000537] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-

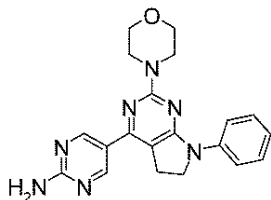
5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e éster etílico de ácido 4-isocianato-benzóico (206 μ l) ao invés de isocianato de etila, da mesma maneira do Exemplo 1-D-03, um produto bruto de éster etílico de ácido 4-[(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-benzóico foi obtido. Além disso, utilizando este composto (20 mg), os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1' de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-56) como um sólido incolor (8,6 mg, 64%).

^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,11 (2H, s), 8,08 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,6Hz), 4,48-4,37 (4H, m), 4,13-4,00 (8H, m), 3,26 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 491 (M+H) $^+$.

Exemplo 1-D-57

5-(2-Morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-57)



[000538] Utilizando 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (100 mg) e anilina (233 mg) ao invés de 4-aminopiridina, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-B-01, 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi obtido como um pó marfim (123 mg, 78%).

[000539] Utilizando este composto (63,4 mg), da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-B-01, bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina foi obtido como um produto bruto, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1' de desproteção acima, para ob-

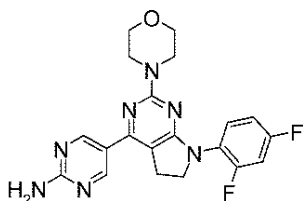
ter o composto desejado (D-57) como um sólido amarelo (19,4 mg, 25%).

^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,10 (2H, s), 7,59-7,42 (4H, m), 7,35 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,41 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 4,08-3,89 (8H, m), 3,31 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 376 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-58

5-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-58)



[000540] Utilizando 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (100 mg) e 2,4-difluoroanilina (323 mg) ao invés de 4-aminopiridina, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-B-01, 4-cloro-7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi obtido como um pó marfim (145 mg, 82%).

[000541] Utilizando este composto (70,6 mg), da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-B-01, {5-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um produto bruto, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1' de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-58) como um sólido incolor (15,4 mg, 18%).

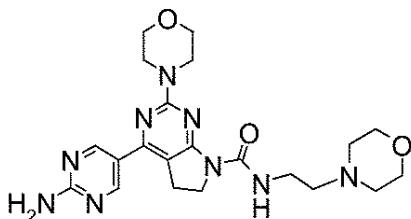
^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,04 (2H, s), 7,40-7,26 (1H, m), 6,99-6,87 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,94-3,74 (8H, m), 3,29 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 412 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-59

(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-59)



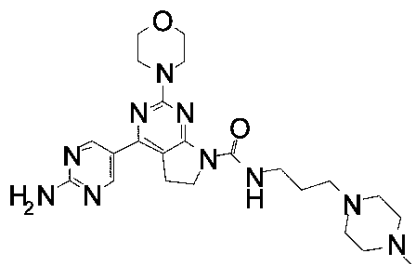
[000542] Uma solução de dicloroetano (5 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg), piridina (45 µl), N,N-dimetilaminopiridina (5 mg) e éster de clorofórmioato-4-nitro-fenila (112 mg) foi agitada em temperatura ambiente durante 26 horas. A esta, (2-morfolin-4-il-etil)-amina (0,04 ml) e trietilamina (0,05 ml) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi lavada com água, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter um produto bruto de (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico. Utilizando um produto bruto deste (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (60 mg), os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um pó incolor (40 mg, 100%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 8,83 (2H, s), 8,76-8,76 (1H, m), 7,21 (2H, brs), 3,96 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,75-3,30 (20H, m), 3,21 (2H, t, J = 7,6Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 456 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-60

[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-60)



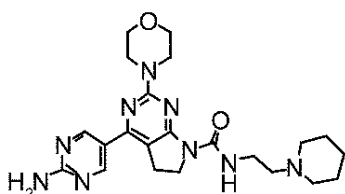
[000543] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina (0,04 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto deste [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (37 mg), os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um pó incolor (15 mg, 63%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 9,01 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 8,86 (2H, s), 4,89 (2H, brs), 4,05 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,49-3,26 (8H, m), 3,41-3,45 (2H, m), 3,29-3,32 (13H, m), 3,21 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,92-1,74 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-61

(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-61)



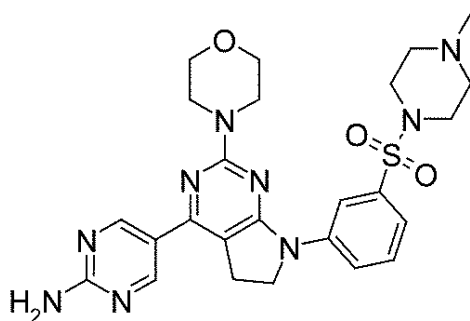
[000544] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (2-piperidin-1-il-etil)-amina (0,04 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de (2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (31 mg) deste (2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, (2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (21 mg, 100%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,78 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 7,18 (2H, brs), 3,98 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,37-3,31 (12H, m), 3,21 (10H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,00-2,84 (6H, m), 1,92-1,63 (6H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-62

5-{7-[3-(4-Metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-62)



[000545] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (88 mg) e 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-metil-piperazina (preparado de cloreto de 3-bromo-benzenossulfonila e N-metilpiperazina em acetonitrila, 53 mg) ao invés

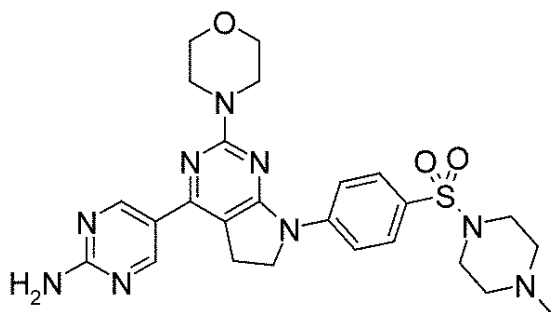
de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-62) como um pó incolor (9 mg, 7%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 9,05 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 8,87 (2H, s), 7,69 (2H, s), 7,61 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 7,37-7,40 (1H, m), 4,18 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,80-3,91 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,08 (4H, m), 2,56 (4H, m), 2,30 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-63

5-{7-[4-(4-Metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-63)



[000546] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (44 mg) e 1-(4-bromobenzenossulfonil)-4-metil-piperazina (preparado de cloreto de 4-bromobenzenossulfonila e N-metilpiperazina em acetonitrila, 26 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o

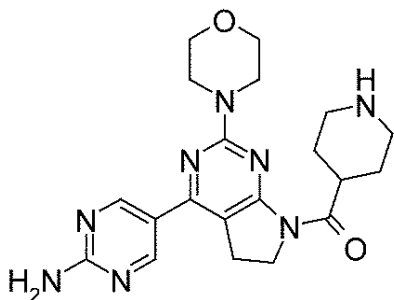
método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-63) como um pó incolor (4 mg, 9%)

^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,07 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,78 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,60 (2H, s), 4,20 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,88-3,83 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,18-3,11 (4H, m), 2,76-2,68 (4H, m), 2,42 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-64

[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidin-4-il-metanona (D-64)



[000547] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (87 mg) e éster terc-butílico de ácido 4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (preparado de 4-bromoanilina, WSCI e éster mono-terc-butílico de ácido piperidina-1,4-dicarboxílico, e em seguida carbonato de di-terc-butila, 80 mg), da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-piperidina-1-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-64) como um pó incolor (11 mg, 10%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,49 (1H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,86-3,82 (8H, m), 3,21-3,17 (3H, m), 2,68 (1H, td, $J = 12,4, 2,6\text{Hz}$), 1,98-1,27 (7H, m).

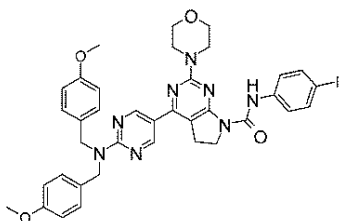
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 411 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-65

(4-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-65)

Etapa A

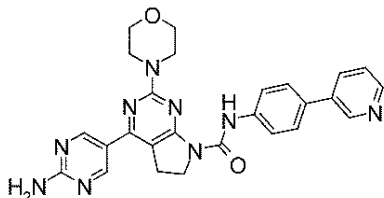
(4-iodo-fenil)-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico



[000548] À solução de dicloroetano (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg), DMAP (2,4 mg) e 1-iodo-4-isocianato-benzeno (120 mg) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 3 horas. Estes foram resfriados para temperatura ambiente, seguidos por adição de água, e passados através de um tubo Whatman, para obter o composto desejado como um produto bruto (70,2 mg, 45%).

Etapa B

(4-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-65)



[000549] (4-iodo-fenil)-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (35 mg) obtido na Etapa A, ácido piridin-3-borônico (11 mg), acetato de paládio (1,0 mg), S-Phos (3,7 mg) e fosfato de potássio (9,5

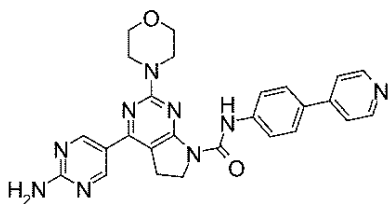
mg) foram agitados a 100°C durante 3 horas em DMF (4,5 ml). A estes, água foi adicionada, e o sólido foi filtrado, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/1 a 50/1), para obter (4-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um produto bruto. A este, N-Acetilcisteína (11 mg) foi adicionada, seguida por refluxo durante 4 horas em TFA (1 ml). TFA foi destilado, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/1 a 50/1), para obter o composto desejado (D-65) como um sólido incolor (5,0 mg, 23%, método de desproteção de acordo com o Método 3 de desproteção acima).

¹H-RMN (TFA-d₁) δ: 9,13 (2H, s), 8,96 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 7,7Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,4Hz), 8,10 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,74-7,61 (5H, m), 4,51-4,39 (2,0H, brm), 4,14-3,99 (8H, m), 3,36-3,21 (2H, brm).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 496 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-66

(4-piridin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-66)



[000550] Utilizando (4-iodo-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (25 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-65 e 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (13 mg) ao invés de ácido piridin-3-borônico, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-65, 4-piridin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

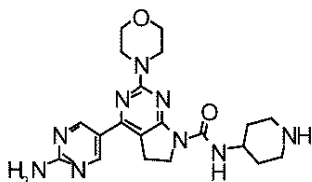
d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Além disso, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-65 de acordo com o método 3 de desproteção acima, os grupos PMB foram removidos, para obter o composto desejado (D-66) como um sólido incolor (8,9 mg, 40%).

^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,12 (2H, s), 8,68 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 8,22 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 7,89 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 4,49-4,38 (2H, brm), 4,16-3,99 (8H, m), 3,35-3,21 (2H, brm).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-67

piperidin-4-ilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-67)



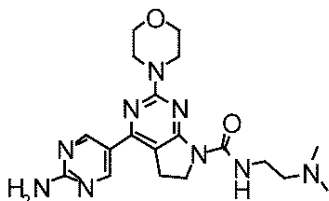
[000551] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e 4-amino-1-terc-butoxicarbonil-piperidina (0,04 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de 1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (46 mg) deste 1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, piperidin-4-ilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (12 mg, 48%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 9,15 (1H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 8,87 (2H, s), 7,68 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,86-3,74 (8H, m), 3,55-3,01 (4H, m), 3,25 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,35-2,26 (1H, m), 1,90-1,59 (2H, m), 1,32-1,20 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 426 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-68

(2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-68)



[000552] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (2-dimetilamino-etil)-amina (0,04 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (37 mg) deste (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (23 mg, 100%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 8,82 (2H, s), 8,77 (1H, t, J = 5,6Hz), 7,20 (2H, s), 3,96 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,75-3,58 (8H, m), 3,21 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,85-2,70 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 414 (M+H)⁺.

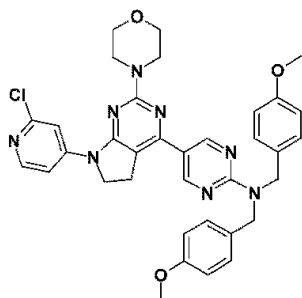
Exemplo 1-D-69

5-{2-Morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-69)

Etapas A

{5-[7-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-

d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina



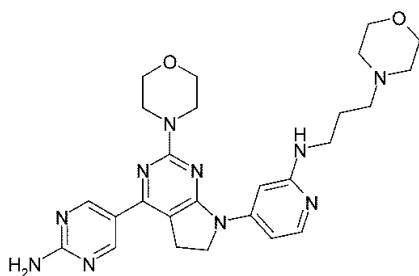
[000553] Bis-(4-metoxibenzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (1,65 g, 3,05 mmols) foi suspenso em dimetilformamida (20 ml), seguido por adição de 2-cloro-4-iodopiridina (805 mg, 3,36 mmols), acetato de paládio (35 mg, 0,156 mmol), trifenil fosfina (81 mg, 0,309 mmol) e fosfato de potássio (1,95 g, 14,1 mmols), e gás de argônio foi soprado durante 10 minutos ao mesmo tempo que irradiando onda ultrassônica. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 1 hora, e resfriada para temperatura ambiente, seguida por adição de água (50 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (100 ml) e diclorometano (100 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina saturada, seguidas por secagem sobre sulfato de sódio. Após filtragem do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), seguida por suspensão do resíduo em acetato de etila/hexano (10 ml/50 ml). O precipitado foi filtrado, e lavado com hexano, seguido por secagem sob pressão reduzida, para obter {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina como um pó amarelo (1,75g,88%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,71 (1H, dd, J = 1,9, 5,7Hz), 7,20 (4H, d, J = 8,4Hz), 6,86 (4H, d, J = 8,4Hz), 4,84 (4H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,81-3,89 (8H, m), 3,80 (6H, s), 3,36 (2H, t, J = 8,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 651 [(M+H)⁺].

Etapas B

5-{2-Morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-69)



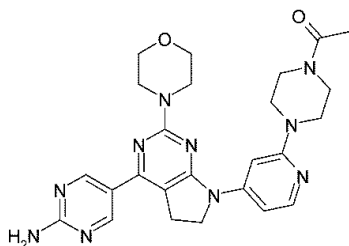
[000554] Utilizando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,31 mmol) obtido na Etapa A ao invés de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, e N-(3-aminopropil)morfolina (54 µl, 0,37 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etilenodiamina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina como um sólido amarelo (100 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-69) como um pó amarelo (27 mg, 17%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,04 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,02 (1H, dd, J = 1,9, 6,1Hz), 6,93 (1H, d, J = 1,9Hz), 5,24 (2H, s), 4,08 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,73 (4H, m), 3,34 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,47 (6H, m), 1,82 (2H, m), 1,25 (1H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 519 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-70

1-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-70)



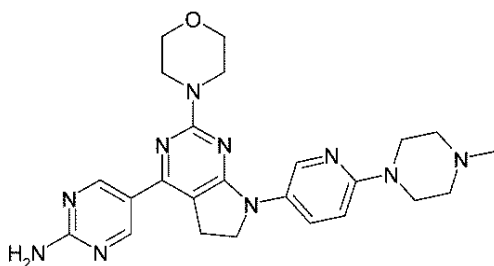
[000555] Utilizando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,31 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-69 ao invés de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, e N-acetilpiperazina (59 mg, 0,46 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etilenodiamina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de 1-{4-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etanona como um sólido amarelo (194 mg, 85%), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-70) como um pó amarelo (71 mg, 46%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,13 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,34 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J = 1,9, 6,1\text{Hz}$), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, m), 3,88 (8H, s), 3,76 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,15 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-71

5-{7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}amina (D-71)



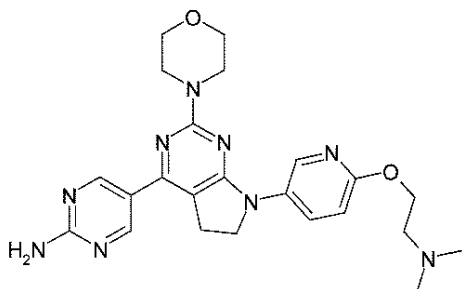
[000556] Utilizando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,31 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-48 e N-metilpiperazina (46 mg, 0,46 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etileno-diamina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina como um sólido incolor (220 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-71) como um sólido amarelo (35 mg, 24%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,51 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,08 (1H, dd, $J = 2,6,9,1\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,57 (4H, m), 3,44 (2H, m), 3,30 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,67 (4H, m), 2,42 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-72

5-{7-[6-(2-Dimetilamino-etóxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-72)



[000557] A uma solução de tolueno (2 ml) de N,N-dimetiletanolamina

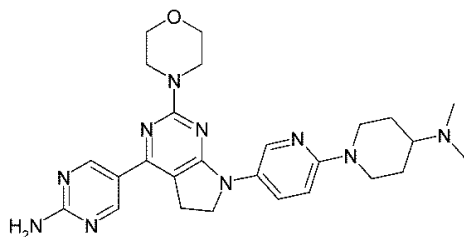
(139 μ l, 0,138 mmol) e {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (150 mg, 0,23 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-48, 60% de NaH oleoso (46 mg) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 4 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e diluída com água, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, seguida por filtragem do sulfato de magnésio, e subsequentemente o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), para obter um produto bruto de (5-{7-[6-(2-dimetilamino-etóxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina como um sólido amarelo (67 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-72) como um pó amarelo (12 mg, 29%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,47 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,20 (1H, dd, $J = 2,6,9,1\text{Hz}$), 6,86 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 4,44 (2H, m), 4,11 (4H, m), 3,81 (8H, m), 3,33 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 5,7\text{Hz}$), 2,39 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-73

{5'-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (D-73)



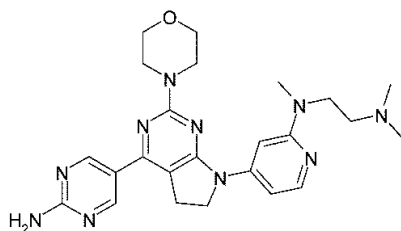
[000558] Utilizando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-

amina (200 mg, 0,31 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-48 e 4-dimetilaminopiperidina (59 mg, 0,46 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etilenodiamina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de [5'-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-dimetil-amina como um sólido amarelo (197 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-73) como um pó amarelo (32 mg, 24%).
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,48 (1H, d, J = 2,7Hz), 8,07 (1H, dd, J = 2,7, 9,5Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,2Hz), 4,28 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,80 (8H, s), 3,72 (2H, s), 3,30 (2H, t, J = 8,4Hz), 2,84 (2H, m), 2,47 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,00 (2H, m), 1,60 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-74

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-74)



[000559] Utilizando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (100 mg, 0,154 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-69 ao invés de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, e N,N,N'-trimetil etilenodiamina (30 µl, 0,23 mmol), da mesma maneira do Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de N-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-N, N', N'-

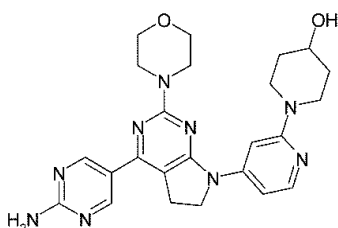
trimetil-etano-1,2-diamina como um sólido marrom escuro (55 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-74) como um pó amarelo (25 mg, 68%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,08 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,13 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, dd, $J = 1,5, 5,7\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,81 (10H, m), 3,28 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 2,62 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,37 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-75

4'-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (D-75)



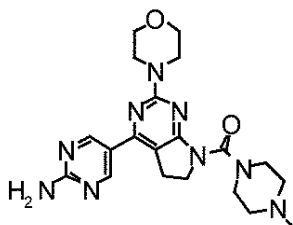
[000560] Utilizando {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-69 ao invés de {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, e 4-[(tetraidro-2-H-piran-2-il)óxi]piperidina (86 mg, 0,46 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etilenodiamina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-48, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il)-amina foi obtido como um amorfo amarelo (180 mg), e em seguida os grupos PMB e grupo THP foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-75) como um pó amarelo pálido (35 mg, 33%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,99 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,45 (1H, m), 7,09 (2H, s), 6,92 (1H, dd, $J = 1,5, 5,7\text{Hz}$), 4,68 (1H, d, $J = 3,8\text{Hz}$), 4,02 (4H, m), 3,71 (8H, m), 3,25 (2H, m), 3,07 (3H, m), 1,77 (2H, m), 1,37 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-76

[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-76)



[000561] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e 1-metil-piperazina (0,04 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de [4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido. Utilizando um produto bruto (48 mg) deste [4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, de acordo com o método 2 de desproteção acima, [4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido como um pó incolor (23 mg, 77%).

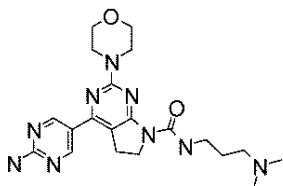
^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 8,78 (2H, s), 7,14 (2H, s), 3,83 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,74-3,62 (8H, m), 3,35 (5H, m), 3,24-3,09 (4H, m), 2,83-2,68 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-77

(3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-77)



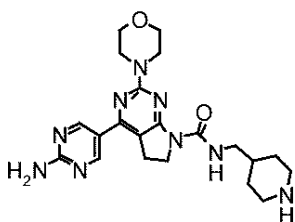
[000562] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e 3-dimetilamino-propil-amina (0,04 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de (3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (33 mg) deste (3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, (3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (15 mg, 71%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 8,82 (2H, s), 8,71 (1H, t, J = 5,3Hz), 7,20 (2H, s), 3,95 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,72-3,67 (8H, m), 3,42-3,38 (2H, m), 3,19 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,01 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,72 (6H, s), 1,92-1,78 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 428 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-78

(piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-78)



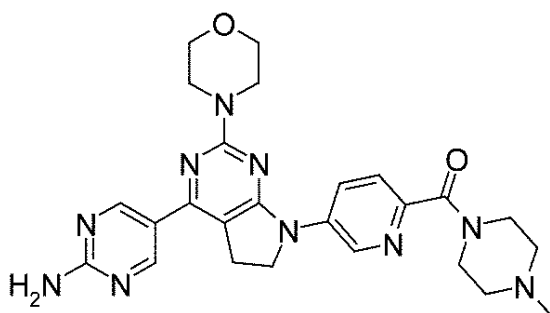
[000563] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e 4-aminometil-1-terc-butoxicarbonil-piperidina (0,04 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (29 mg) deste (1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, (piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (9,2 mg, 58%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8,81 (2H, s), 8,76 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,20 (2H, s), 3,94 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,72-3,66 (8H, m), 3,33-3,14 (6H, m), 2,90-2,74 (2H, m), 1,89-1,68 (1H, m), 1,40-1,18 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-79

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-79)



(EtapA A)

[000564] A uma solução de tolueno (300 ml) a -78°C em que 2,5-dibromopiridina (4,7g) foi dissolvido, solução de hexano de-butil lítio (1,6 M) foi adicionada gota a gota, seguida por agitação a -78°C duran-

te 3 horas. À mistura reacional, gelo seco (aproximadamente 50 g) foi adicionado, e seguido por mais agitação em temperatura ambiente durante 10 horas. Água (100 ml) foi adicionada, e a camada aquosa lavada com acetato de etila (100 mlx2) foi neutralizada com solução aquosa de 5M-HCl, e o precipitado resultante foi filtrado e secado, para obter ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico como um pó incolor (2,0 g, 50%). Em seguida, ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (202 mg), N-metilpiperazina (124 µl), WSCI (230 mg), HOBt (149 mg) e trietilamina (140 µl) foram dissolvidos em acetonitrila (10 ml), seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 10 horas. À mistura reacional, água (10 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seguida por secagem sobre sulfato de sódio. Após filtragem do sulfato de sódio, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano), para obter (5-bromopiridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como um óleo amarelo (70 mg, 25%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,2,2,3Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,2Hz), 3,82 (2H, t, J = 5,0Hz), 3,62 (2H, t, J = 5,0Hz), 2,52 (2H, t, J = 5,0Hz), 2,41 (2H, t, J = 5,0Hz), 2,33 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 284 (M+H)⁺.

(Etapa B)

[000565] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e (5-bromopiridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (52 mg) obtidos na Etapa A acima ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-

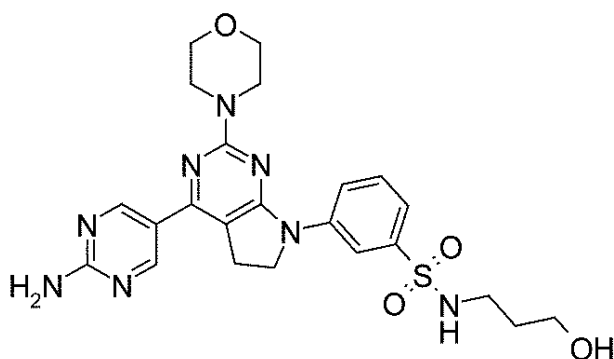
1-il)-metanona foi obtido, e os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-79) como um pó incolor (26 mg, 35%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,38 (1H, dd, $J = 9,0,2,0\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,71 (8H, brs), 3,59 (4H, m), 3,34 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,33 (4H, m), 2,20 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-80

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (D-80)



(Etapa A)

[000566] 3-Bromo-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (266 mg) obtido da reação de piridina, 3-aminopropanol e cloreto de 3-bromobenzenossulfonila em acetonitrila foram deixados agir em carbonato de di-terc-butila (226 mg) e acetonitrila (5 ml) na presença de DMAP (10 mg), para obter 3-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida como um óleo incolor (267 mg, 72%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7,77 (4H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,67 (4H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 3,98 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 3,72 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 2,02-1,93 (2H, m), 1,37 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 394,396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa B)

[000567] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-

5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e 3-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (71 mg) obtidos na Etapa A acima ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, para obter um produto bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-80) como um pó incolor (9 mg, 13%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,72 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,60 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,49 (1H, brs), 7,41 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,43 (1H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,78-3,65 (8H, m), 3,25 (2H, brs), 3,18-3,20 (2H, m), 2,83-2,75 (2H, m), 1,57-1,47 (2H, m).

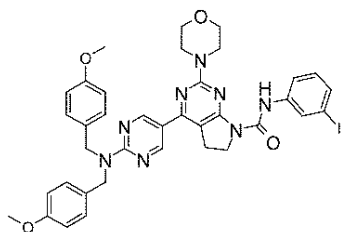
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 513 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-81

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-81)

Etapa A

(3-iodo-fenil)-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico

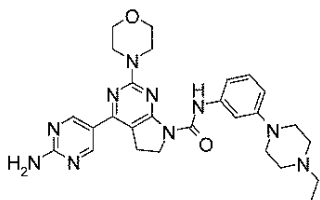


[000568] A uma solução de dicloroetano (10 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (540 mg), DMAP (12,2 mg) e 1-iodo-3-isocianato-benzeno (490 mg) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 17

horas. Estes foram resfriados para temperatura ambiente, e diclorometano (40 ml) foi adicionado. Após lavagem com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (30 ml), a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/diclorometano/acetato de etila=4/4/1 a 1/2/1), para obter o composto desejado como um produto bruto (404 mg, 51%).

Etapa B

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-81)



[000569] (3-iodo-fenil)-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (48 mg) obtido na Etapa A, 1-etil-piperazina (77,5 µl), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (5,5 mg), S-Phos (5,0 mg) e fosfato de potássio (26,0 mg) foram agitados em DMF (5 ml) a 100°C durante 3 horas. A estes, água foi adicionada, para filtrar o sólido, que foi dissolvido em diclorometano, seguido por secagem sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/1 a 20/1), para obter [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um produto bruto. A este composto (23,1 mg), N-Acetilcisteína (10 mg) foi adicionada, seguida por refluxo em TFA (1 ml) durante 6 horas. TFA foi destilado, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/2M-amônia meta-

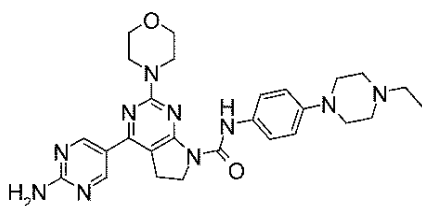
nol=1/0 a 20/1), e também o sólido resultante foi lavado com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada (3 ml), água (3 ml) e acetonitrila (3 ml), para obter o composto desejado (D-81) como um sólido amarelo (12,5 mg, 79%).

^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,11 (2H, s), 8,48 (1H, s), 7,64-7,55 (1H, m), 7,48-7,42 (1H, m), 7,26-7,19 (1H, m), 4,48-4,34 (4H, m), 4,31-4,12 (4H, m), 4,12-3,99 (8H, m), 3,91 (2H, t, $J = 12,6\text{Hz}$), 3,50 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,28 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 1,46 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 531 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-82

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-82)



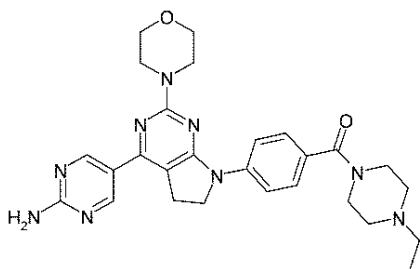
[000570] Utilizando (4-iodo-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (100 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-65 ao invés de (3-iodo-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-81, [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Além disso, da mesma maneira como etapas no Exemplo 1-D-81, o composto desejado (D-82) foi obtido como um sólido amarelo (10,9 mg, 16%).

^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,11 (2H, s), 7,75-7,63 (4H, m), 4,47-4,27 (4H, m), 4,23-4,11 (4H, m), 4,11-3,96 (8H, m), 3,89 (2H, t, $J = 12,5\text{Hz}$), 3,48 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,45 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 531 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-83

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-83)



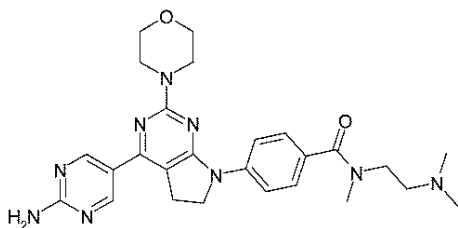
[000571] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (48,0 mg, 0,0728 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N-etilpiperazina (37,0µl, 0,291 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona como um sólido marrom (37 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-83) como um pó amarelo (25,0 mg, 67%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,11 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,95-2,61 (20H, m), 1,17 (3H, t, J = 7,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 490 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-84

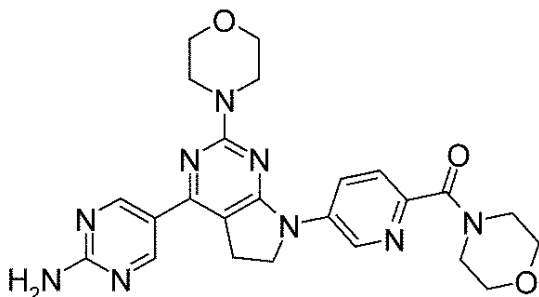
4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida (D-84)



[000572] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (46,5 mg, 0,0705 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N,N,N'-trimetil etilenodiamina (36,7 μ l, 0,282 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida como um líquido amarelo (29,7 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-84) como um pó incolor (14,0 mg, 39%).
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,48 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 5,32 (2H, brs), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,94-3,72 (10H, m), 3,29 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 2,68-2,06 (8H, m).
 ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-85

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-morfolin-4-il-metanona (D-85)



[000573] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e (5-bromo-

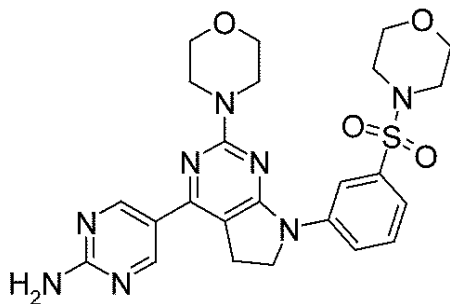
piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona (45 mg) obtidos da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-79 ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzoico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-85) como um pó incolor (37 mg, 50%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,39 (1H, dd, $J = 8,1, 2,5\text{Hz}$), 7,69 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,16 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,78-3,56 (16H, m), 3,28 (2H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 490 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-86

5-{7-[3-(Morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-86)



[000574] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (44 mg) e 4-(3-bromo-benzenossulfonil)-morfolina (preparado de cloreto de 3-bromobenzenossulfonila, morfolina e piridina em acetonitrila, 51 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzoico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método

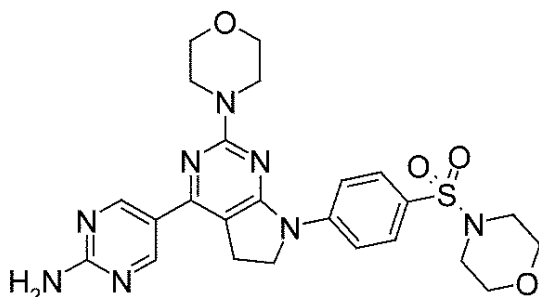
1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-86) como um pó amarelo (59 mg, 73%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,96 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,73-7,64 (2H, m), 7,35 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,16 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,76-3,65 (12H, m) 3,37 (2H, brs), 2,88-2,85 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 525 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-87

5-{7-[4-(Morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-87)



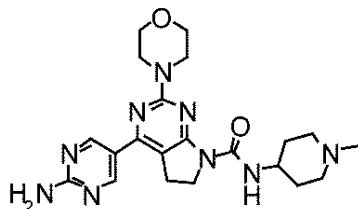
[000575] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (44 mg) e 4-(4-bromo-benzenossulfonil)-morfolina (preparado de cloreto de 4-bromobenzenossulfonila, morfolina e piridina em acetonitrila, 51 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzoico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-87) como um pó amarelo (53 mg, 68%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 8,14 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,78-3,60 (12H, m), 3,29 (2H, brs), 2,86 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 525 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-88

(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-88)



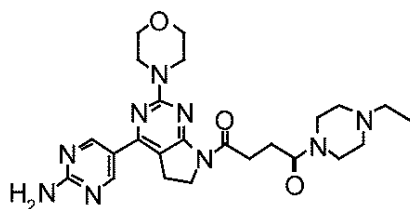
[000576] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-59, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (60 mg) e 4-amino-1-metil-piperidina (0,03 ml) ao invés de (2-morfolin-4-il-etil)-amina, um produto bruto de (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando este produto bruto (70 mg), de acordo com o método 2 de desproteção acima, (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (32 mg, 86%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,81-8,77 (1H, m), 7,21 (2H, s), 3,94 (8H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,76-3,58 (8H, m), 3,33 (3H, s), 3,24-3,15 (3H, m), 2,79-2,67 (4H, m), 2,27-2,07 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-89

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona (D-89)



[000577] ácido 4-[4-(2-Bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (70 mg) obtido no Exemplo 1-D-35 e 1-etil-piperazina (0,025 ml) ao invés de

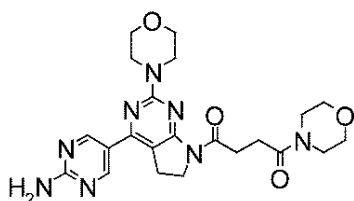
morfolina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-22, um produto bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona foi obtido como um óleo incolor. Utilizando este produto bruto (73 mg) de 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona foi obtido como um pó incolor (49 mg, 100%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) (ppm): 8,82 (2H, s), 7,19 (2H, brs), 3,93 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,71-3,33 (12H, m), 3,18 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,72-2,49 (10H, m), 1,20 (3H, br.t).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 496 (M+H) $^+$.

Exemplo 1-D-90

1-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona (D-90)



[000578] ácido 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (70 mg) obtido no Exemplo 1-D-35 e morfolina (0,025 ml), da mesma maneira do Exemplo 1-D-22, um produto bruto de 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona foi obtido como um sólido incolor. Utilizando este produto bruto (70 mg) de 4-[4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona, de acordo com o método 2 de des-

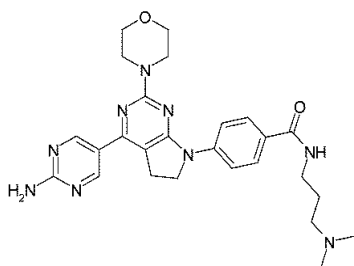
proteção acima, 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona foi obtido como um pó incolor (28 mg, 61%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9,77 (2H, br.s), 8,28 (2H, br.s), 4,14 (2H, m), 3,77-3,63 (16H, m), 3,48 (2H, m), 3,19 (2H, m), 2,80 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-91

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida (D-91)



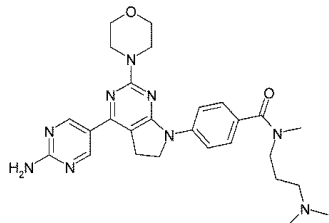
[000579] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (19,0 μl , 0,152 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida foi obtido como um sólido amarelo (41,5 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-91) como um pó incolor (25,8 mg, 68%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,43 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,91 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,88 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,10 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,76-3,22 (14H, m), 2,33 (6H, s), 1,77-1,65 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-92

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida (D-92)



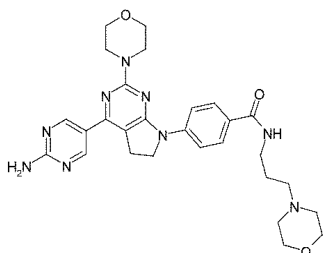
[000580] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (22,2 µl, 0,152 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação conduzida da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida como um líquido amarelo (37,5 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-92) como um pó amarelo (25,5 mg, 65%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,10 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 8,6Hz), 3,82-3,58 (10H, m), 2,96 (3H, s), 2,32-1,54 (10H, m), 1,28-0,79 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 518 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-93

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-93)



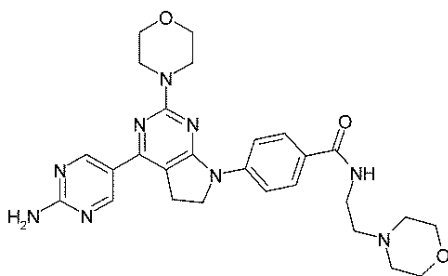
[000581] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N-(3-aminopropil)morfolina (22,1 µl, 0,152 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação conduzida da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida como um sólido amarelo (44,8 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-93) como um pó amarelo (29,3 mg, 71%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,41 (1H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,89 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,11 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,79-3,49 (18H, m), 2,48-2,24 (4H, m), 1,77-1,59 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-94

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-94)



[000582] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (50,0 mg, 0,0758 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N-(aminoetil)morfolina (19,7 mg, 0,152 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação conduzida da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

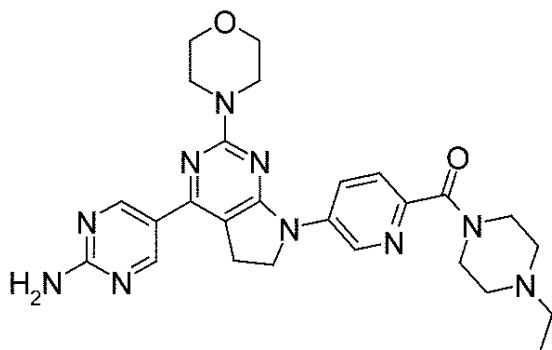
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (33,0 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-94) como um pó amarelo (20,7 mg, 51%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 7,95 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,89 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,29 (1H, m), 7,11 (2H, s), 4,13 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,80-3,52 (22H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 532 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-95

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-95)



[000583] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (5-bromo-piridin-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (61 mg) obtidos da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-79 ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, para obter um produto bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-95) como um pó branco leitoso (52 mg, 54%).

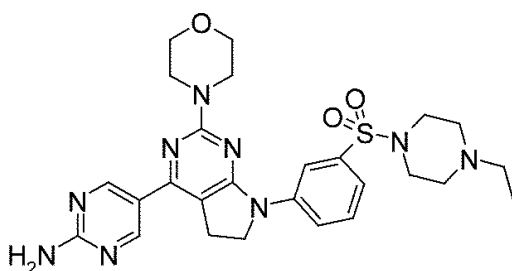
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,04 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,37 (1H, dd, $J = 8,9, 2,5\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H,

t, J = 8,4Hz), 3,71 (8,0H, brs), 3,64-3,54 (4H, m), 3,37 (2H, brs), 2,46-2,42 (4H, m), 2,35 (2H, q, J = 7,0Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,0Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 517 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-96

5-{7-[3-(4-Etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-96)



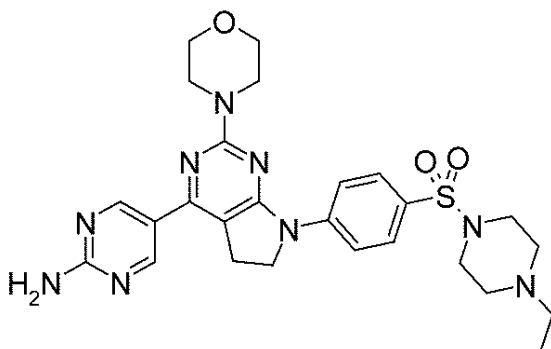
[000584] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina (preparado de cloreto de 3-bromo-benzenossulfonila e N-etilpiperazina em acetonitrila, 68 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de (5-{7-[3-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-96) como um pó marfim (45 mg, 43%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,94 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,70-7,63 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,12 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,5Hz), 3,75-3,70 (8H, m), 3,30 (2H, brs), 2,88 (4H, brs), 2,41 (4H, brs), 2,28 (2H, q, J = 7,0Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,0Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 552 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-97

5-{7-[4-(4-Etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-97)



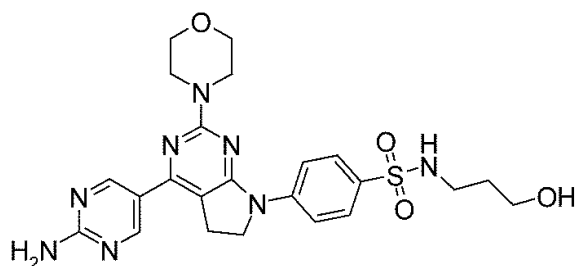
[000585] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 1-(4-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina (preparado de cloreto de 4-bromo-benzenossulfonila e N-etilpiperazina em acetonitrila, 68 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-96) como um pó marfim (70 mg, 69%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,12 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,73 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,77-3,66 (8H, m), 3,38 (2H, brs), 2,86 (4H, brs), 2,41 (4H, brs), 2,29 (2H, dd, $J = 14,8, 7,1\text{Hz}$), 0,92 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 552 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-98

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (D-98)



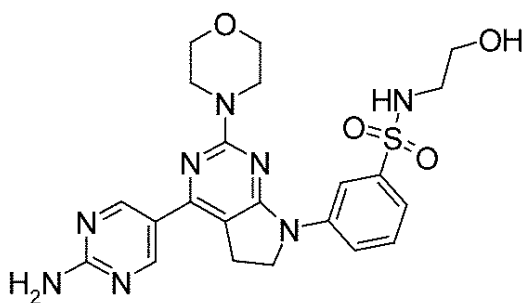
[000586] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (120 mg) e 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (105 mg) obtidos da mesma maneira do Exemplo 1-D-80 ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-98) como um pó amarelo (19 mg, 17%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,06 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,37 (1H, t, J = 4,9Hz), 7,13 (2H, s), 4,42 (1H, t, J = 5,1Hz), 4,14 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,74-3,70 (10H, brm), 3,30 (2H, brs), 2,77 (2H, dd, J = 13,4, 6,7Hz), 1,58-1,48 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 513 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-99

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (D-99)



[000587] Utilizando 3-bromo-N-Boc-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (113 mg) ao invés de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida no Exemplo 1-D-98, da mesma maneira do Exemplo 1-D-98, um produto bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-99) como um pó amarelo (19 mg, 17%).

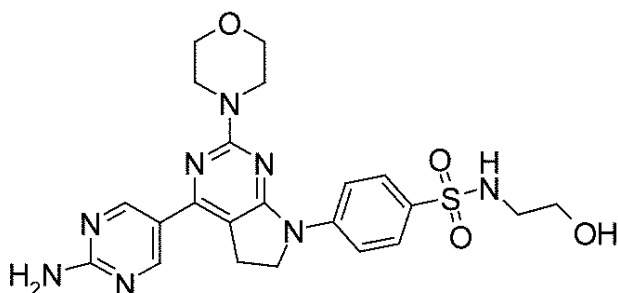
il)-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-99) como um pó amarelo (14 mg, 13%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,73 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,60 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,71 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,79-3,65 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 3,30 (2H, brs), 2,52-2,49 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-100

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (D-100)



[000588] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-98, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida foi obtido, que foi também tratado da mesma maneira do Exemplo 1-D-98, para obter o composto desejado (D-100) como um pó amarelo (8 mg, 7%). Utilizando 4-bromo-N-Boc-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (106 mg) ao invés de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida no Exemplo 1-D-98, a mesma operação como Exemplo 1-D-98 foi realizada, para obter um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto de-

sejado (D-100) como um pó amarelo (8 mg, 7%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ (ppm): 8,48 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,48 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 3,80 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,56 (2H, brs), 3,50-3,45 (8H, m), 3,24 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 2,65 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$).

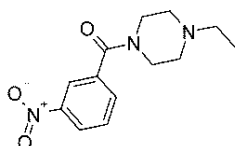
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-101

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-101)

Etapa A

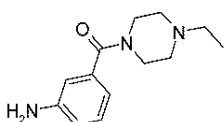
(4-Etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona



[000589] A uma solução de DMF (10 ml) de ácido 3-nitro-benzóico (334 mg) e N-etildiisopropilamina (1 ml), HOBt (270 mg) e WSCI (575 mg) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos. A estes, 1-etil-piperazina (305 μl) foi adicionada, seguida por agitação em temperatura ambiente durante 22 horas. Salina saturada (30 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (30 ml $\times$ 2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/1 a 20/1), para obter o composto desejado (365,3 mg, 69%).

Etapa B

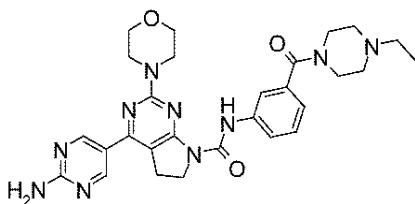
(3-Amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona



[000590] À solução de metanol (5 ml) de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona (365,3 mg) obtida na Etapa A, paládio preto foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 14 horas sob uma atmosfera de gás de hidrogênio. Este foi filtrado através de Celite, e subsequentemente o solvente foi destilado sob pressão reduzida, para obter o composto desejado como um produto bruto (241,8 mg, 51%).

Etapa C

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-101)



[000591] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e (3-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (93,3 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-101) como um sólido incolor (51,4 mg, 46%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 11,12 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,49-7,44 (2H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 4,06 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,83-3,71 (8H, m), 3,62-2,98 (10H, brm), 2,49-2,48 (2H, brm), 1,23 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

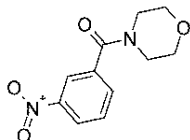
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 559 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-102

[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-102)

Etapas A

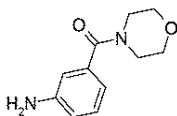
Morfolin-4-il-(3-nitro-fenil)-metanona



[000592] Utilizando ácido 3-nitro-benzóico (334 mg) e morfolina (209 µl) ao invés de 1-etil-piperazina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (340 mg, 72%).

Etapas B

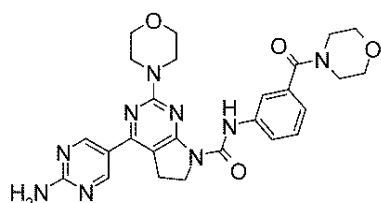
(3-Amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona



[000593] Utilizando morfolin-4-il-(3-nitro-fenil)-metanona (340 mg) obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (206,5 mg, 69%).

Etapas C

[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-102)



[000594] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e (3-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (82,5 mg) obtidos na Etapa B ao

invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-102) como um sólido incolor (48,8 mg, 46%).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_1) δ : 9,16 (2H, s), 7,93 (1H, s), 7,61-7,53 (1H, m), 7,47-7,36 (2H, m), 4,47 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,17-4,02 (12H, m), 4,02-3,95 (2H, brm), 3,81-3,74 (2H, brm), 3,32 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$).

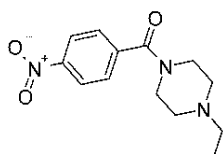
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-103

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-103)

Etapa A

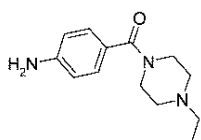
(4-Etil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona



[000595] Utilizando ácido 4-nitro-benzóico (334 mg) ao invés de ácido 3-nitro-benzóico, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (256,4 mg, 49%).

Etapa B

(4-Amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona

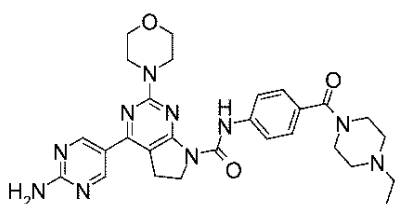


[000596] Utilizando (4-etil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona

(256,4 mg) obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (240,9 mg, quantidade).

Etapa C

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-103)



[000597] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e (4-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (93,3 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-103) como um sólido incolor (13,9 mg, 12%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s), 8,98 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,6Hz), 4,08 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,84-3,72 (8H, brm), 3,57-3,46 (4H, brm), 3,33-3,01 (6H, m), 2,62-2,57 (2H, brm), 1,24 (3H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 559 (M+H) $^+$.

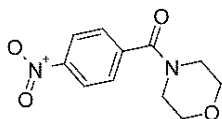
Exemplo 1-D-104

[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-

il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-104)

Etapa A

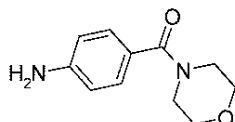
Morfolin-4-il-(4-nitro-fenil)-metanona



[000598] Utilizando ácido 4-nitro-benzóico (334 mg) ao invés de ácido 3-nitro-benzóico, e morfolina (209 µl) ao invés de 1-etil-piperazina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (363,5 mg, 77%).

Etapa B

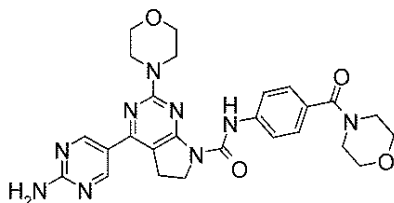
(4-Amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona



[000599] Utilizando (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (363,5 mg) obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (241,8 mg, 77%).

Etapa C

[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-104)



[000600] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (82,5 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [4-(morfolina-4-carbonil)-

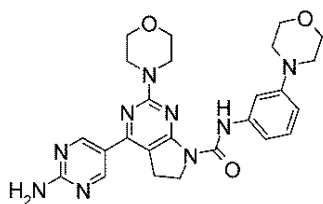
fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-104) como um sólido amarelo (26,4 mg, 25%).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_1) δ : 9,12 (2H, s), 7,65-7,53 (4H, m), 4,43 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,14-3,99 (12H, m), 3,98-3,88 (2H, m), 3,81-3,69 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 532 ($M+H$) $^+$.

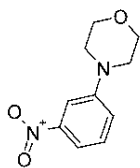
Exemplo 1-D-105

(3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-105)



Etapa A

4-(3-Nitro-fenil)-morfolina

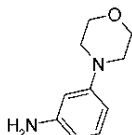


[000601] A uma solução de tolueno (10 ml) de 1-bromo-3-nitro-benzeno (303 mg), acetato de paládio (9,0 mg), BINAP (37 mg) e carbonato de céσιο (978 mg), morfolina (209 μl) foi adicionada, desgaseificada sob irradiação ultrassônica. Esta foi agitada a 100°C durante 6 horas sob atmosfera de argônio, seguida por adição de água (20 ml), que foi extraída com acetato de etila (20 ml $\times$ 2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação

por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/1 a 20/1), para obter o composto desejado (236,7 mg, 57%).

Etapa B

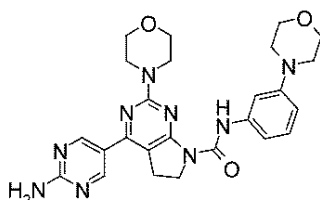
3-Morfolin-4-il-fenilamina



[000602] Utilizando 4-(3-nitro-fenil)-morfolina (236,7 mg) obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (61,4 mg, 30%).

Etapa C

(3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-105)



[000603] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e 3-morfolin-4-il-fenilamina (61,4 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, (3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-105) como um sólido incolor (37,4 mg, 37%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 11,13 (1H, s), 9,19 (2H, s), 8,37-8,29 (2H, m), 7,37-

7,31 (1H, m), 7,17-7,09 (1H, m), 4,29 (2H, t, J = 8,1Hz), 4,20-4,13 (4H, brm), 3,93-3,89 (8H, brm), 3,78-3,71 (4H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,1Hz).

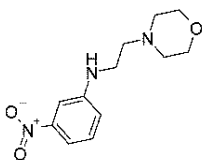
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 504 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-106

[3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-106)

Etapas A

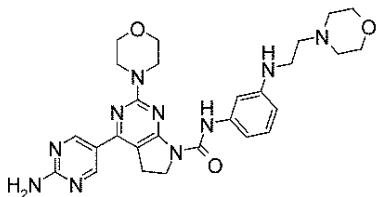
(2-Morfolin-4-il-etil)-(3-nitro-fenil)-amina



[000604] Utilizando 1-bromo-3-nitro-benzeno (303 mg) e 2-morfolin-4-il-etilamina (315 µl) ao invés de morfolina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-105, o composto desejado foi obtido (374,6 mg, 74%).

Etapas B

[3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-106)



[000605] A uma solução de DMF (5 ml) de (2-morfolin-4-il-etil)-(3-nitro-fenil)-amina (374,6 mg) obtida na Etapa A, dicarbonato de di-terc-butila (650 mg) e DMAP (18,2 mg) foram adicionados, seguidos por agitação a 50°C durante 20 horas. Água (20 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (20 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi filtrado, e o

solvente foi destilado sob pressão reduzida, para obter éster terc-butílico de ácido (2-morfolin-4-il-etil)-(3-nitro-fenil)-carbâmico como um produto bruto.

[000606] Utilizando este produto bruto ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, éster terc-butílico de ácido (3-amino-fenil)-(2-morfolin-4-il-etil)-carbâmico foi obtido como um produto bruto.

[000607] Utilizando este produto bruto ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, e utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg), da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-106) como um sólido amarelo (17 mg, 16%)

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_1) δ : 9,31 (2H, s), 8,59 (1H, s), 7,79-7,70 (1H, m), 7,62-7,54 (1H, m), 7,42-7,36 (1H, m), 4,60 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,52-4,40 (4H, m), 4,33-4,20 (8H, m), 4,19-3,97 (6H, m), 3,60 (2H, t, $J = 12,0\text{Hz}$), 3,48 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$).

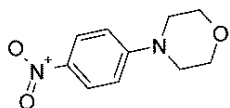
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 547 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-107

4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico ((D-107)

Etapa A

4-(4-Nitro-fenil)-morfolina

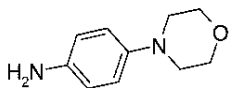


[000608] Utilizando 1-iodo-4-nitro-benzeno (498 mg) ao invés de 1-

Bromo-3-nitro-benzeno, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-105, o composto desejado foi obtido (109,1 mg, 26%).

Etapa B

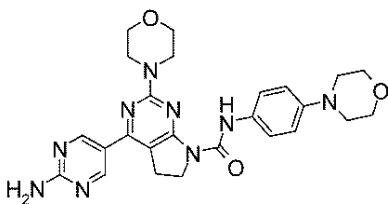
4-Morfolin-4-il-fenilamina



[000609] Utilizando 4-morfolin-4-il-fenilamina (109,1 mg) obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (45,4 mg, 49%).

Etapa C

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-107)



[000610] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e 4-morfolin-4-il-fenilamina (45,4 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, (4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-107) como um sólido amarelo (20 mg, 20%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (2H, s), 7,68 (2H, d, J = 9,1Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,1Hz), 4,30 (2H, t, J = 8,4Hz), 4,20-4,12 (4H, brm), 3,97-3,88 (8H, brm), 3,74-3,66 (4H, brm), 3,30 (2H, t, J = 8,4Hz).

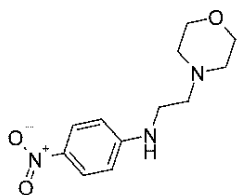
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 504 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-108

[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-108)

Etapa A

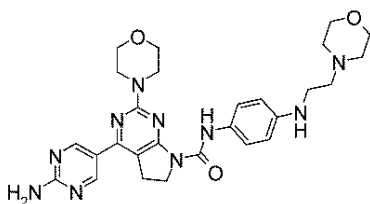
(2-Morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina



[000611] Utilizando 1-iodo-4-nitro-benzeno (498 mg) ao invés de 1-bromo-3-nitro-benzeno, e 2-morfolin-4-il-etilamina (315µl) ao invés de morfolina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-105, o composto desejado foi obtido (301,1 mg, 60%).

Etapa B

[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-108)



[000612] A uma solução de DMF (5 ml) de (2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina (301,1 mg) obtida na Etapa A, dicarbonato de di-terc-butila (544 mg) e DMAP (18,2 mg) foram adicionados, seguidos por agitação a 50°C durante 20 horas. Água (20 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (20 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi filtrado, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida, para obter éster terc-

butílico de ácido (2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-carbâmico como um produto bruto.

[000613] Utilizando este produto bruto ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, éster terc-butílico de ácido (4-amino-fenil)-(2-morfolin-4-il-etil)-carbâmico foi obtido como um produto bruto.

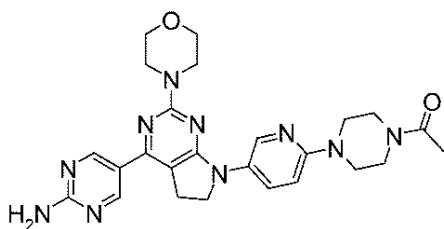
[000614] Utilizando este produto bruto ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, e utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg), da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-108) como um sólido amarelo (9,3 mg, 9%)

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_1) δ : 8,94 (2H, s), 7,50 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 4,25 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,15-3,95 (4H, m), 3,94-3,79 (8H, m), 3,76-3,55 (6H, m), 3,22 (2H, t, $J = 10,8\text{Hz}$), 3,09 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 547 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-109

1-(4-{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-109)



[000615] Utilizando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-48 e

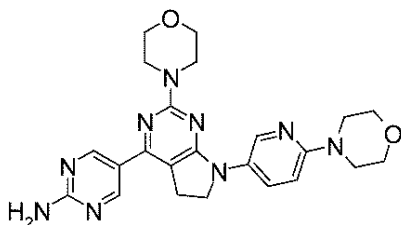
N-acetilpiperazina (59 mg, 0,461 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etilenodiamina, da mesma maneira do Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de 1-{4-[5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etanona como um sólido amarelo (120 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-109) como um pó amarelo (46 mg, 57%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,54 (1H, d, $J = 2,9\text{Hz}$), 8,10 (1H, dd, $J = 2,7,9,3\text{Hz}$), 7,05 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,68 (8H, s), 3,49 (8H, m), 3,27 (2H, m), 2,05 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-110

5-[2-Morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-110)



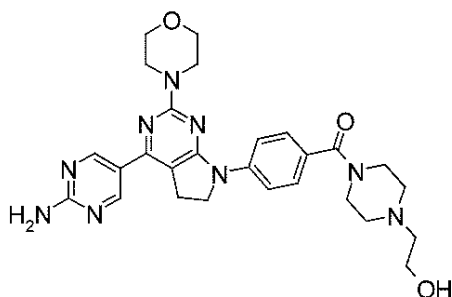
[000616] Utilizando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-48 e morfolina (40,2 mg, 0,462 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etilenodiamina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina como um sólido amarelo (160 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-110) como um pó amarelo (56 mg, 53%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,52 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J = 2,8,9,2\text{Hz}$), 6,72 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 5,22 (2H, s), 4,07 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,83 (12H, s), 3,48 (4H, m), 3,29 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-111

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-111)



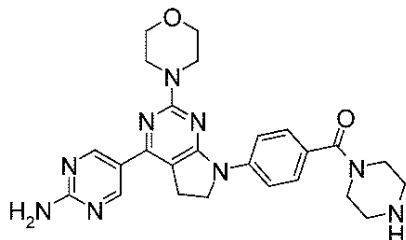
[000617] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (70,0 mg, 0,106 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 1-piperazinaetanol (26,0 μl , 0,212 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como um sólido amarelo (68,1 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-111) como um pó amarelo (24,7 mg, 44%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,88-3,77 (12H, m), 3,66 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 3,31 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 2,59 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 2,60-2,50 (4H, brm), 1,63 (1H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-112

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-112)



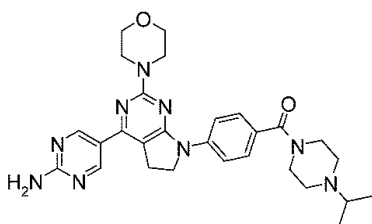
[000618] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (70,4 mg, 0,107 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 1-Boc-piperazina (31,7 mg, 0,170 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-{4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoil}-piperazina-1-carboxílico como um sólido amarelo (74,2 mg), e em seguida os grupos PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-112) como um pó incolor (41,4 mg, 80%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,22 (2H, s), 4,12 (1H, t, J = 8,2Hz), 3,89-3,52 (12H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,94-2,87 (4H, brm), 1,58 (1H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-113

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (D-113)



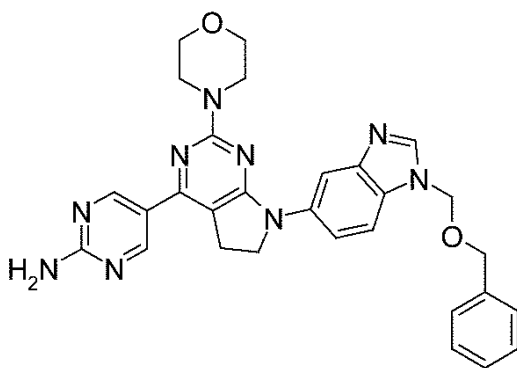
[000619] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 1-isopropilpiperazina (30,4 µl, 0,212 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona como um sólido amarelo (64,4 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-113) como um pó incolor (38,7 mg, 69%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,7Hz), 5,25 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,89-3,65 (12H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,91-2,49 (5H, m), 1,09 (6H, d, J = 6,6Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 (M+H)⁺.

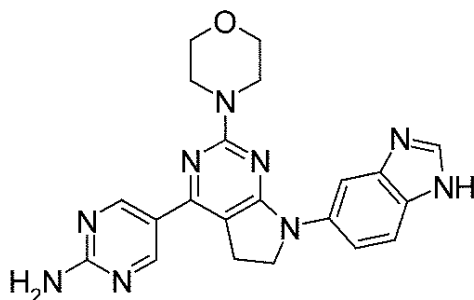
Exemplo 1-D-114

5-[7-(1-Benziloximetil-1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-114)



Exemplo 1-D-115

5-[7-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-115)



[000620] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (142 mg) e 1-benziloximetil-5-bromo-1H-benzimidazol (preparado de 5-bromobenzimidazol, 60% de hidreto de sódio oleoso e cloreto de benziloximetila, 100 mg) ao invés de (3-bromo-4-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona, da mesma maneira do Exemplo 1-D-25, um produto bruto de {5-[7-(1-benziloximetil-1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, seguida por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano/2M-amônia metanol=100/1 a 20/1), para obter o composto desejado (D-114) como um pó marfim (5 mg, 4%) e o composto desejado (D-115) como um pó marfim (22 g, 17%).

D-114:

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 8,44 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,53 (1H, dd, $J = 8,7, 2,0\text{Hz}$), 7,40-7,26 (5H, m), 5,57 (2H, s), 5,23 (2,0H, s), 4,44 (2H, s), 4,21 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,82-3,72 (8H, m), 3,33 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 536 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

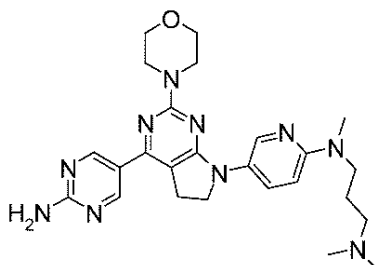
D-115:

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,40 (1H, s), 8,82 (2H, s), 8,17 (1H, brs), 8,12 (1H, brs), 7,95 (1H, brs), 7,62-7,59 (1H, m), 7,07 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,70 (8H, brs), 3,30 (2H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-116

N-{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (D-116)



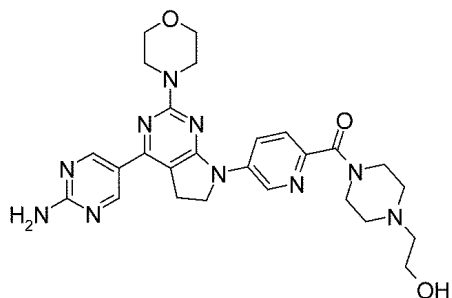
[000621] Utilizando {5-[7-(6-cloro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (200 mg, 0,307 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-48 e N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (67 μ l, 0,46 mmol) ao invés de N,N,N'-trimetil etilenodiamina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-48, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de N-[5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina como um sólido amarelo pálido (162 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-116) como um pó incolor (67 mg, 57%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,87 (2H, s), 8,35 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,04 (1H, dd, $J = 2,6, 9,1\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 4,04 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,79 (10H, s), 3,57 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,05 (3H, s), 2,38 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,28 (s, 6H).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-117

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-117)



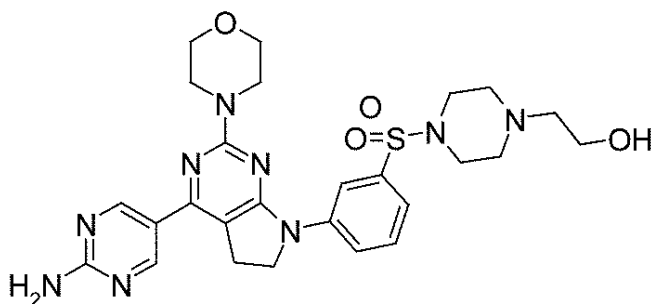
[000622] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (5-bromo-piridin-2-il)-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (70 mg) obtidos da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-79 ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-117) como um pó amarelo (23 mg, 23%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,05 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,37 (1H, dd, $J = 8,6, 2,3\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 4,44 (1H, t, $J = 5,1\text{Hz}$), 4,16 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,74-3,70 (8H, brm), 3,65-3,62 (2H, m), 3,29 (2H, brs), 2,42 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 533 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-118

2-(4-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-118)



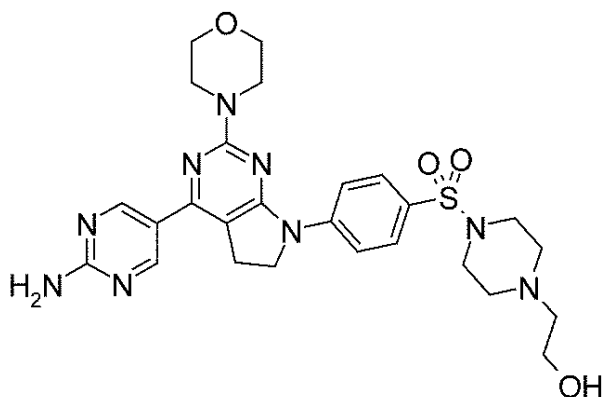
[000623] Utilizando 3-bromo-benzenossulfonil-4-(2-hidroxietil)piperazina ao invés de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida no Exemplo 1-D-98, da mesma maneira do Exemplo 1-D-98, um produto bruto de 2-{4-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzenossulfonil]-piperazin-1-il}-etanol foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-118) como um pó amarelo (14 mg, 13%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,94 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,73-7,67 (2H, m), 7,34 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,35 (1H, t, $J = 5,4\text{ Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,76-3,69 (8H, m), 3,41-3,39 (4H, m), 3,29 (2H, brs), 2,88 (4H, brs), 2,34 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 568 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-119

2-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-119)



[000624] Utilizando 4-bromo-benzenossulfonil-4-(2-hidroxietil)piperazina ao invés de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida no Exemplo 1-D-98, da mesma maneira do Exemplo 1-D-98, um produto bruto de 2-{4-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzenossulfonil]-piperazin-1-il}-etanol foi obtido, e em

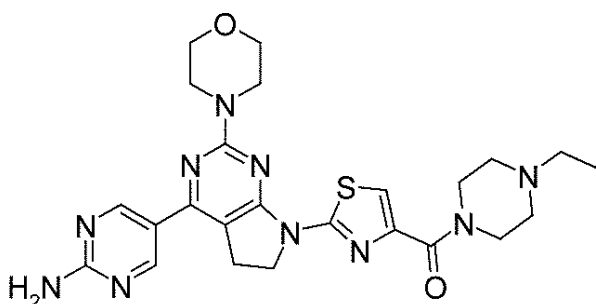
seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-119) como um pó amarelo (28 mg, 27%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,12 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,73 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,13 (1H, s), 4,36 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,73-3,71 (8H, m), 3,41 (4H, q, $J = 5,3\text{Hz}$), 3,28 (2H, brs), 2,86 (4H, brs), 2,35 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 568 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-120

{2-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-120)



(Etapa A)

[000625] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e éster etílico de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico (96 mg), da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de éster etílico de ácido 2-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico foi obtido, e em seguida solução aquosa de 5M-NaOH foi deixada agir em THF, para obter ácido 2-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico como um pó marfim (154 mg, 63%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,03 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,21 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 6,89 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 4,34 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,83-3,81 (8H, m), 3,42 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 667 (M+H)⁺.

(Etapa B)

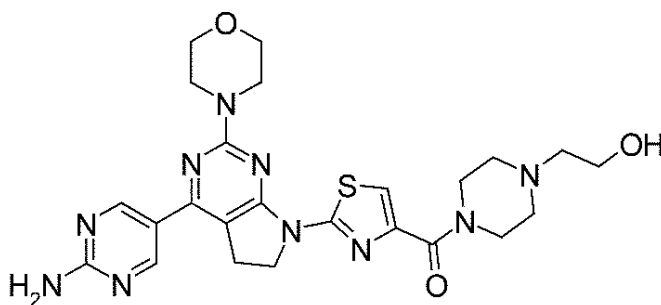
[000626] A ácido 2-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico (77 mg), N-etilpiperazina (36 µl), WSCI (68 mg), HOBt (48 mg) e trietilamina (48 µl) foram deixados agir em DMF(3 ml), para obter um produto bruto de [2-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-il]-(4-etilpiperazin-1-il)-metanona, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-120) como um pó marfim (38 mg, 63%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,19 (2H, s), 4,30 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,82-3,71 (8H, m), 3,61 (4H, brs), 3,38 (2H, brs), 2,41 (4H, brs), 2,35 (2H, q, J = 14,5Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 523 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-121

{2-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-121)



[000627] Utilizando N-2-hidroxietilpiperazina ao invés de N-etilpiperazina na Etapa B no Exemplo 1-D-120, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-120, um produto bruto de [2-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tiazol-4-il]-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-

metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-121) como um pó marfim (20 mg, 29%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,19 (2H, s), 4,45 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 4,30 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,86-3,68 (8H, m), 3,61 (4H, brs), 3,51 (2H, dd, $J = 11,9, 5,8\text{Hz}$), 3,39 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,48 (4H, brs), 2,43 (2H, m).

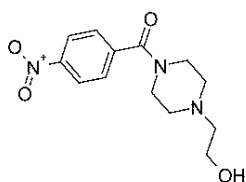
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 539 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-122

{4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-122)

Etapa A

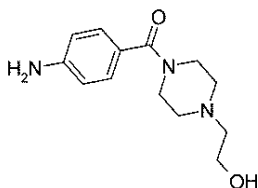
[4-(2-Hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-(4-nitro-fenil)-metanona



[000628] Utilizando ácido 4-nitro-benzóico (320 mg) ao invés de ácido 3-nitro-benzóico, e 2-piperazin-1-il-etanol (282 μl) ao invés de 1-etil-piperazina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto.

Etapa B

(4-Amino-fenil)-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona

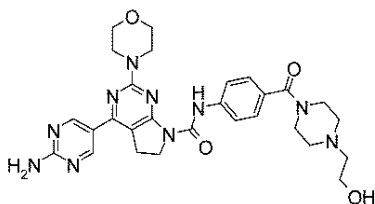


[000629] Utilizando [4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-(4-nitro-fenil)-metanona obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-

101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (275 mg, 59%).

Etapa C

{4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-122)



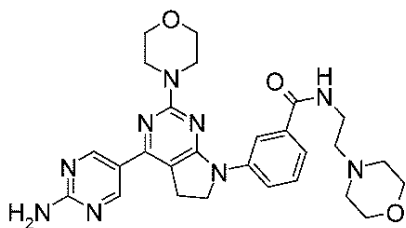
[000630] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e (4-amino-fenil)-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (99,7 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluorofenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, {4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-122) como um sólido amarelo (8,8 mg, 8%).

$^1\text{H-RMN}$ (TFA- d_1) δ : 9,21 (2H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,62 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,53 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,36-3,83 (16H, brm), 3,69-3,59 (2H, brm), 3,52-3,30 (4H, brm).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 575 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-123

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-123)



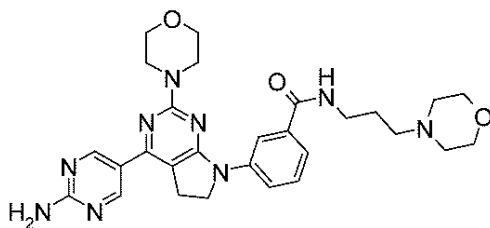
[000631] Utilizando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (69,6 mg, 0,105 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-53 ao invés de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico, e N-(2-aminoetil)morfolina (27,5 mg, 0,211 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de 3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (81,0 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-123) como um pó amarelo (34,2 mg, 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,18 (1H, s), 7,37-7,18 (4H, m), 5,22 (2H, s), 4,21-4,10 (2H, m), 3,92-3,54 (14H, m), 3,36-3,27 (2H, m), 2,67-2,49 (6H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-124

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-124)



[000632] Utilizando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-

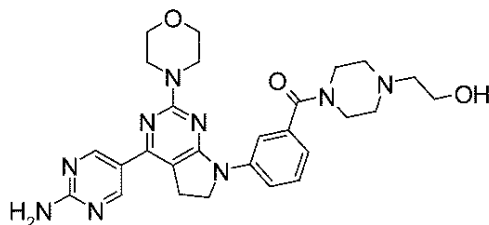
pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (69,6 mg, 0,105 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-53 ao invés de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico, e N-(3-aminopropil)morfolina (31,0 μ l, 0,212 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de 3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (66,5 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-124) como um pó incolor (23,0 mg, 40%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,26 (1H, brs), 8,11 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,94 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,9, 6,4Hz), 7,40 (1H, d, J = 6,4Hz), 5,23 (2H, s), 4,17 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,90-3,77 (8H, m), 3,72-3,64 (4H, m), 3,63-3,54 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,61-2,45 (6H, m), 1,87-1,73 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-125

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-125)



[000633] Utilizando ácido 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (68,1 mg, 0,103 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-53 ao invés de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico, e 1-

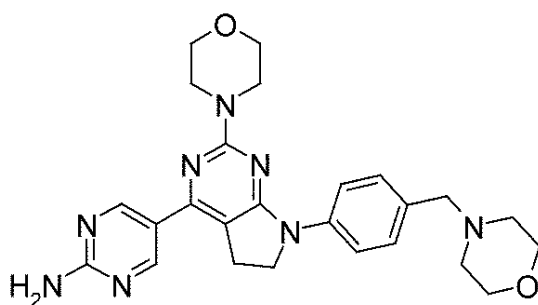
piperazinaetanol (26,0 μ l, 0,211 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como um sólido amarelo (74,4 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-125) como um pó amarelo (31,7 mg, 58%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,00 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,76 (1H, s), 7,42 (1H, dd, $J = 8,9, 7,4\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 7,8\text{ Hz}$), 3,87-3,77 (8H, m), 3,73-3,45 (6H, m), 3,30 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,73-2,44 (6H, m), 1,60 (1H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-126

5-[2-Morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-126)



[000634] Utilizando 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzaldeído (70 mg) e morfolina (14 μ l) ao invés de 1-metilpiperazina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-26, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de

desproteção acima, para obter o composto desejado (D-126) como um pó marrom pálido (26 mg, 50%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,95 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,09 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,68-3,55 (14H, m), 3,35 (2H, s), 3,19 (2H, s).

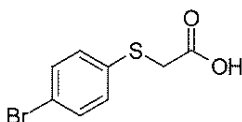
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-127

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilsulfanil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127)

Etapa A

Ácido (4-Bromo-fenilsulfanil)-acético

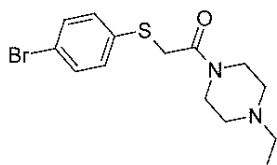


[000635] 4-Bromo-fenilamina (172 mg) foi dissolvido em solução aquosa de 1M-HCl (2 ml), e nitrito de sódio (82,8 mg) foi adicionado a 0°C. Após agitação a 0°C durante 30 minutos, a solução de metanol de éster metílico de ácido mercaptoacético (127 mg) foi adicionada, e solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada foi também adicionada, para ajustar o pH para 5. Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, agitação foi também realizada a 60°C durante 2 horas. Esta foi extraída com acetato de etila (10 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila=20/1), para obter éster metílico de ácido (4-bromo-fenilsulfanil)-acético como um produto bruto. Este foi também agitado em 10 ml de metanol e solução aquosa de 5M-NaOH em temperatura ambiente durante 1 hora. Após o vaso de água ser lavado com acetato de etila (30 ml), solução aquosa de 1M-HCl foi adicionada para ajustar o pH para

3. Esta foi extraída com acetato de etila (30 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, para obter o composto desejado como um produto bruto (151 mg, 62%).

Etapa B

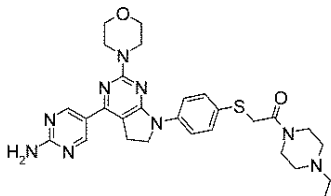
2-(4-Bromo-fenilsulfanil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona



[000636] Utilizando ácido (4-bromo-fenilsulfanil)-acético (60 mg) obtido na Etapa A ao invés de ácido 3-nitro-benzóico, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (49 mg, 60%).

Etapa C

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilsulfanil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127)



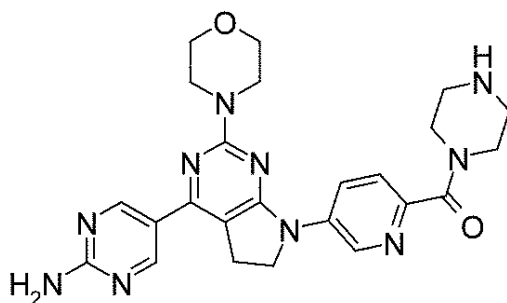
[000637] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (64,7 mg) e 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (49,4 mg) obtidos na Etapa B ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloro-picolínico, da mesma maneira como no Exemplo 1-D-07, {4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Além disso, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, o composto desejado (D-127) foi obtido como um sólido marrom (17,5 mg, 29%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,81 (2H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,08 (2H, brs), 4,07 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,89 (2H, s), 3,75-3,65 (8H, brm), 3,51-3,38 (4H, m), 2,38-2,24 (8H, m), 0,99 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 562 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-128

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-128)



[000638] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e éster terc-butílico de ácido 4-(5-bromo-piridina-2-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (preparado da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-79, 76 mg), ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico no Exemplo 1-D-08, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto éster terc-butílico de ácido de 4-[5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-128) como um sólido amarelo (47 mg, 39%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,04 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,36 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 5,76 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,59-3,48 (4H, m), 3,34 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,79-2,71 (4H, m).

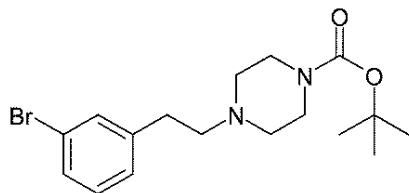
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 489 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-129

5-{2-Morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-129)

Etapas A

3-(2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-1-bromo-benzeno

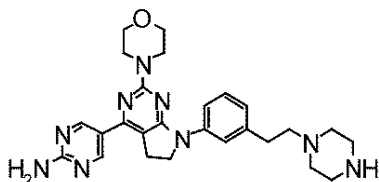


[000639] A 3-(2-bromo-etil)-1-bromo-benzeno (0,15 ml, 1 mmol), 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (186 mg) e carbonato de potássio (280 mg), acetonitrila (4 ml) foi adicionado, seguido por agitação durante 4 dias. À mistura reacional, acetato de etila foi adicionado, que foi lavado com solução de cloreto de amônio, seguida por secagem sobre sulfato de sódio. Após filtração do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter 3-(2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-1-bromo-benzeno como um óleo incolor (340 mg, 92%).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 371 (M+H)⁺.

Etapas B

5-{2-Morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-129)



[000640] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (380 mg) e 3-(2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-1-bromo-benzeno (320 mg) obtidos na Etapa A acima ao in-

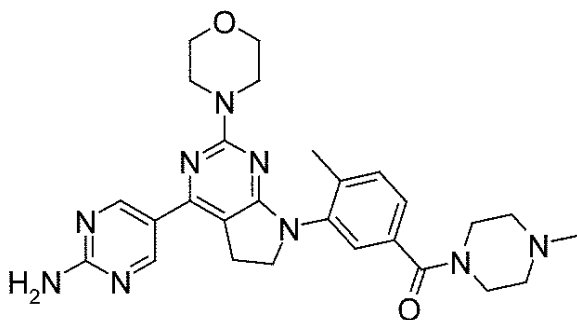
vés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico, um produto bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido. Utilizando um produto bruto (45 mg) deste 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó amarelo pálido (2 mg).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8,82 (2H, s), 8,54 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,54 (1H, m), 7,29 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,08 (2H, s), 6,92 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,72 (8H, m), 3,39-2,50 (14H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-130

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-130)



[000641] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (3-bromo-4-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (160 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metil-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de

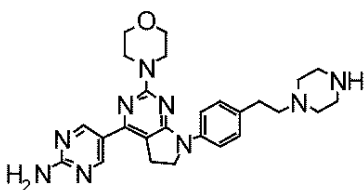
desproteção acima, para obter o composto desejado (D-130) como um óleo amarelo pálido (84 mg, 44%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,32-7,24 (3H, m), 5,49 (2H, s), 3,98 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,68 (16H, s), 3,31 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,32 (3H, s), 2,29 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-131

5-{2-Morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-131)



[000642] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-129, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (590 mg) e 4-(2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-1-bromo-benzeno (580 mg) obtidos da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-129 utilizando 4-(2-bromo-etil)-1-bromo-benzeno ao invés de 3-(2-bromo-etil)-1-bromo-benzeno, um produto bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido. Utilizando um produto bruto (99 mg) deste 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó incolor (28 mg, 49%).

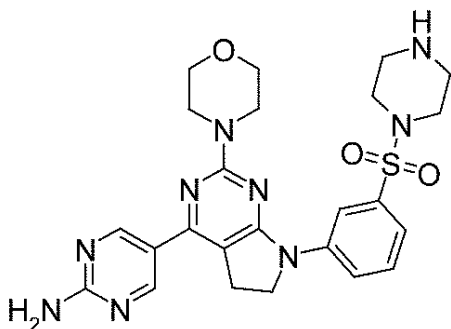
^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 8,80 (2H, s), 7,73 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,23 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,07 (2H, s), 4,06 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,69 (8H, m), 3,30

(2H, m), 2,69-2,34 (12H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-132

5-{2-Morfolin-4-il-7-[3-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-132)



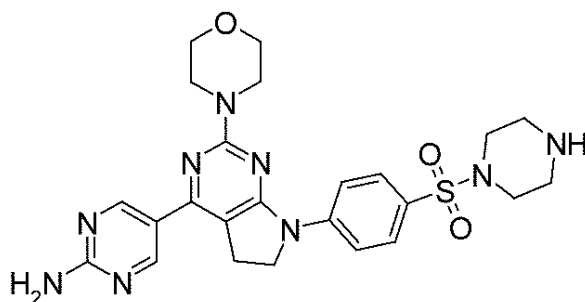
[000643] De éster terc-butílico de ácido 4-(3-bromo-benzenossulfonil)-piperazina-1-carboxílico (preparado de cloreto de 3-bromobenzenossulfonila e éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico, 83 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina no Exemplo 1-D-96, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzenossulfonil]-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-132) como um pó amarelo (32 mg, 33%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,95 (1H, brs), 8,83 (2H, s), 7,83-7,81 (1H, m), 7,68-7,66 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 6,4Hz), 7,13 (2H, s), 5,76 (1H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,76-3,69 (8H, m), 3,37 (1H, brs), 2,87-2,75 (8H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 524 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-133

5-{2-Morfolin-4-il-7-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-133)



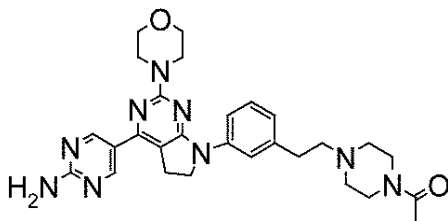
[000644] De éster terc-butílico de ácido 4-(4-bromobenzenossulfonil)-piperazina-1-carboxílico (preparado de cloreto de 4-bromobenzenossulfonila e éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico, 83 mg) ao invés de éster terc-butílico de ácido 4-(3-bromobenzenossulfonil)-piperazina-1-carboxílico no Exemplo 1-D-132, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzenossulfonil]-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-133) como um pó amarelo (50 mg, 46%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,12 (2H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,72 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,13 (2H, s), 5,76 (1H, d, $J = 13\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,75-3,69 (8H, m), 3,36 (2H, brs), 2,77-2,70 (8H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-134

1-[4-(2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-134)



[000645] Um produto bruto (195 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-

d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina obtido na Etapa B no Exemplo 1-D-129 foi agitado em uma solução a 1M de ácido acético - ácido clorídrico em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional foi vertida em solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, seguida por extração com diclorometano. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e em seguida sulfato de sódio foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um sólido incolor (160 mg, 94%). ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 728 (M+H)⁺. [000646] Este produto bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi dissolvido em diclorometano (2 ml), e cloreto de acetila (0,015 ml) e trietilamina (0,03 ml) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi lavada com água, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, seguida por destilação sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um óleo incolor (85 mg, 100%). Utilizando este produto bruto (85 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 1-[4-(2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona foi obtido como um pó incolor (48 mg, 83%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,80 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,07 (2H, br.s), 6,89 (1H, m), 4,05 (2H, m), 3,68 (8H, m),

3,41-3,30 (6H, m), 2,73-2,36 (8H, m), 1,98 (3H, s).

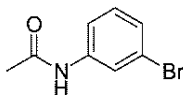
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-135

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-135)

Etapa A

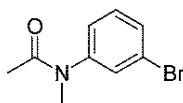
N-(3-Bromo-fenil)-acetamida



[000647] A uma solução de diclorometano (15 ml) de 3-bromoanilina (1 g), anidrido acético (659 µl) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 14 horas. Este foi lavado com água (20 ml), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após filtração do sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=200/1), para obter o composto desejado (1,19 g, 96%).

Etapa B

N-(3-Bromo-fenil)-N-metil-acetamida

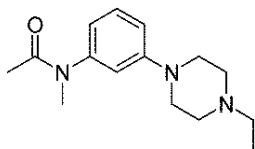


[000648] A uma solução de DMF (15 ml) de N-(3-bromo-fenil)-acetamida (1,19g) obtida na Etapa A, 60% de hidreto de sódio oleoso (279 mg) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos. A estes, iodeto de metila (434 µl) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 21 horas. A este, água (30 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (30 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi filtrado, seguido por purificação por

cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=200/1), para obter o composto desejado (1,20 g, 94%).

Etapa C

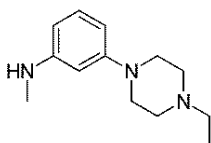
N-[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida



[000649] A uma solução de DMF (2,5 ml) de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (114 mg) obtida na Etapa B, acetato de paládio (1,1 mg), S-Phos (4,1 mg) e fosfato de potássio (212,3 mg), 1-etilpiperazina (76,2 µl) foi adicionada, e em seguida a mistura foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica. Esta foi agitada a 100°C durante 5 horas sob atmosfera de argônio, seguida por adição de água (10 ml), que foi extraída com acetato de etila (10 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=20/1 a 10/1), para obter o composto desejado (104,9 mg, 80%).

Etapa D

[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina

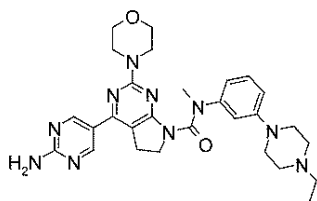


[000650] A N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida (104,9 mg) obtido na Etapa C, água (2 ml) e ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml) foram adicionados, seguidos por agitação a 80°C durante 8 horas. A estes, solução aquosa de 5M-NaOH foi adicionada, para ajustar o pH para 9, seguida por extração com acetato de etila (10 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O sulfato de sódio

foi filtrado, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=20/1 a 10/1), para obter o composto desejado (76,1 mg, 86%).

Etapas E

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-135)



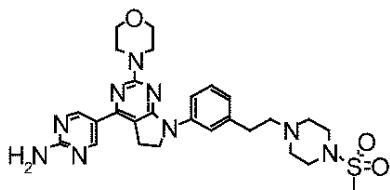
[000651] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina (52,6 mg) obtidos na Etapa D ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Além disso, utilizando este composto (125 mg), os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-135) como um sólido amarelo (54 mg, 53%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,80 (2H, s), 7,18 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,80-6,68 (3H, m), 5,22 (2H, brs), 3,84 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,80-3,71 (8H, brm), 3,42 (3H, s), 3,19-3,13 (4H, brm), 3,06 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,60-2,54 (4H, brm), 2,46 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,12 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-136

5-(7-{3-[2-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-136)



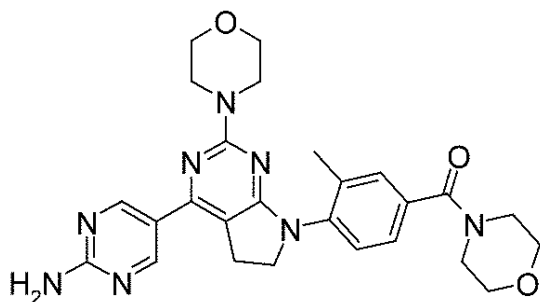
[000652] Da mesma maneira do exemplo 1-D-134, utilizando um produto bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina obtido no exemplo 1-D-134 e cloreto de metanossulfonila (0,017 ml) ao invés de cloreto de acetila, um produto bruto de 5-(7-{3-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um sólido amarelo pálido (82 mg, 93%). Utilizando este produto bruto (82 mg) de 5-(7-{3-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-(7-{3-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó incolor (28 mg, 49%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,79 (1H, s), 7,58 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,07 (2H, br.s), 6,90 (1H, m), 4,07 (2H, m), 3,69 (8H, m), 3,32-3,10 (6H, m), 2,86 (3H, s) 2,76-2,48 (8H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-137

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-137)



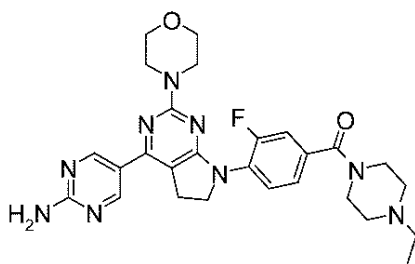
[000653] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (159 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-137) como um pó marrom (58 mg, 62%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,37 (1H, s), 7,27 (2H, d, $J = 0,5\text{Hz}$), 5,40 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,69 (16H, s), 3,32 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,29 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 1-D-138

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-138)



[000654] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-

ácido flúor-benzóico (65,6 mg, 0,0968 mmol) obtido na etapa A no exemplo 1-D-21 e N-etilpiperazina (24,6 µl, 0,194 mmol) ao invés de 1-piridin-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como etapa B no exemplo 1-D-21, e um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido como um sólido amarelo (64,2 mg). Em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-138) como um pó amarelo (39,2 mg, 76%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,94 (2H, s), 7,87 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,32-7,24 (2H, m), 6,67 (2H, brs), 4,19 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,76-3,73 (8H, m), 3,32 (2H, q, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,12 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,21-2,17 (8H, m), 1,41 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$).

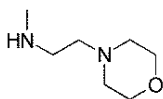
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-139

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139)

Etapa A

Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina



[000655] A uma solução de diclorometano (25 ml) de N-(2-aminoetil)morfolina resfriada por gelo (690 mg, 5,30 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (1,27 g, 5,83 mmols) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 ml), e lavada sequencialmente com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (20 ml) e solução salina saturada. Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de sódio, o sulfato de sódio foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida, para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido (2-morfolin-4-il-etil)-carbâmico como um líquido amarelo (1,22 g). [000656] Este foi dissolvido em DMF (20 ml), e sob resfriamento por gelo 60% de hidreto de sódio oleoso (640 mg) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura reacional foi resfriada por gelo, e iodeto de metila (396 μ l, 6,36 mmols) foi adicionado, seguido por agitação durante 3 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 ml), e lavada sequencialmente com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (30 ml) e solução salina saturada (30 ml $\times$ 5). Após a camada orgânica ser seca da sobre sulfato de sódio, o sulfato de sódio foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido metil-(2-morfolin-4-il-etil)-carbâmico como um líquido amarelo (1,50 g).

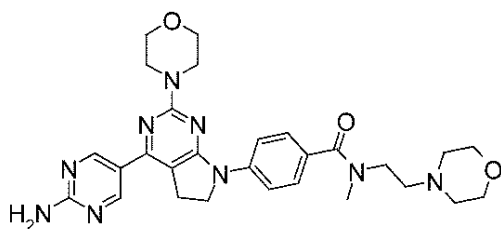
[000657] Este foi dissolvido em TFA (20 ml), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 50 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi adsorvido para resina SCX, e lavado com metanol (50 ml), seguido por eluição com 2M de solução de amônia metanol. O eluato foi concentrado sob pressão reduzida, para obter metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina como um líquido amarelo (608 mg, 80%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 3,80-3,57 (4H, m), 3,71 (2H, t, $J = 4,5\text{Hz}$), 2,74-2,27 (10H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 145 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas B

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139)



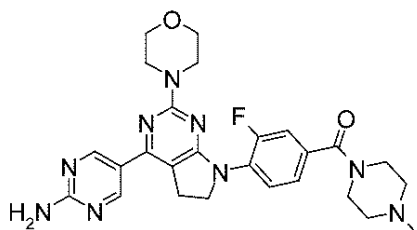
[000658] Utilizando metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (29,8 mg, 0,206 mmol) obtido na etapa A ao invés de 3-(aminometil)piridina, e ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (68,1 mg, 0,103 mmol) obtido na etapa A no exemplo 1-D-19, da mesma maneira como etapa B no exemplo 1-D-19, amidação foi realizada, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (70,2 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-139) como um pó amarelo (42,0 mg, 75%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,92 (2H, s), 7,85 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,57 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,98 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,04-3,75 (14H, m), 3,41-3,30 (2H, m), 3,31 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,09 (3H, s), 1,78-1,74 (4H, brm).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-140

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-140)



[000659] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-

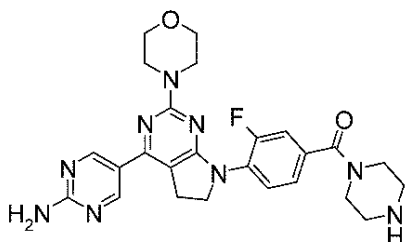
pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (65,6 mg, 0,0968 mmol) obtido na etapa A no exemplo 1-D-21 e N-metilpiperazina (20,9 μ l, 0,194 mmol) ao invés de 1-piridin-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como etapa B no exemplo 1-D-21, um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido como um sólido amarelo (85,0 mg), e em seguida os grupos PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-140) como um pó amarelo (25,0 mg, 50%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,80 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,28-7,20 (2H, m), 5,27 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,82-3,79 (8H, m), 3,31 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,52-2,39 (4H, m), 2,34 (3H, s), 1,72-1,66 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-141

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-141)



[000660] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (65,6 mg, 0,0968 mmol) obtido na etapa A no exemplo 1-D-21 e 1-Boc-piperazina (36,1 mg, 0,194 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como etapa B no exemplo 1-D-21, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-{4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-

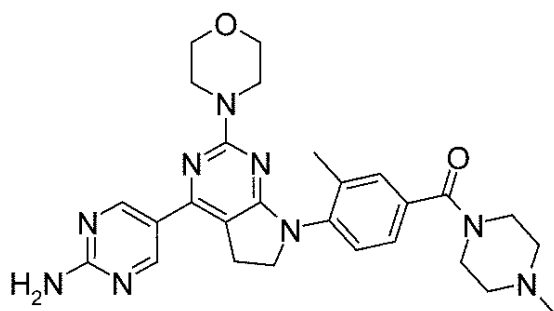
morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzoil}-piperazina-1-carboxílico foi obtido como um sólido amarelo (89,9 mg), e em seguida os grupos PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-141) como um pó amarelo (29,6 mg, 60%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,80 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,27-7,20 (2H, m), 5,27 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,92-3,50 (12H, m), 3,31 (2H, t, $J = 8,2\text{ Hz}$), 3,01-2,86 (4H, m), 1,76 (1H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-142

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-142)



[000661] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (167 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do exemplo 1-D-07, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-142) como um pó amarelo pálido (25 mg, 26%).

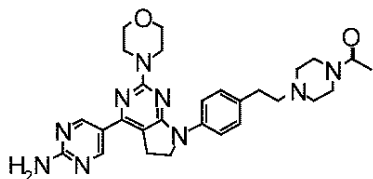
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,27 (2H, s), 5,37 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,69 (16H, brs), 3,32 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$),

2,35 (3H, s), 2,29 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-143

1-[4-(2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-143)



[000662] Na mesma maneira do exemplo 1-D-134, utilizando um produto bruto (627 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina obtido no exemplo 1-D-131, um produto bruto de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um sólido incolor (480 mg, 87%). Utilizando um produto bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, acetilação foi realizada da mesma maneira do exemplo 1-D-134, para obter um produto bruto (88 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina. Utilizando um produto bruto (84 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-(4-acetil-piperazina)-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 1-[4-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona foi obtido como um pó incolor (39 mg, 68%).

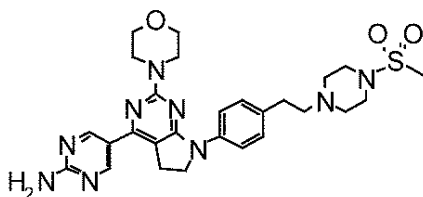
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,24

(2H, d, J = 8,4Hz), 7,06 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 8,9Hz), 3,69 (8H, m), 3,43-3,25 (6H, m), 2,75-2,36 (8H, m), 1,98 (3H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-144

5-(7-{4-[2-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-144)



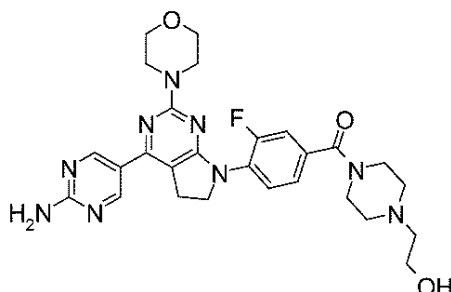
[000663] Da mesma maneira do exemplo 1-D-143, utilizando um produto bruto (80 mg) de 5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina obtido no exemplo 1-D-143 e cloreto de metanossulfonila (0,012 ml) ao invés de cloreto de acetila, um produto bruto de 5-(7-{4-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um sólido incolor (88 mg, 100%). Utilizando um produto bruto (88 mg) de 5-(7-{4-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-(7-{4-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó incolor (26 mg, 43%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,79 (2H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,05 (2H, s), 4,05 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,68 (8H, m), 3,31-3,07 (6H, m), 2,86 (3H, m) 2,74-2,48 (8H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 566 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-145

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-145)



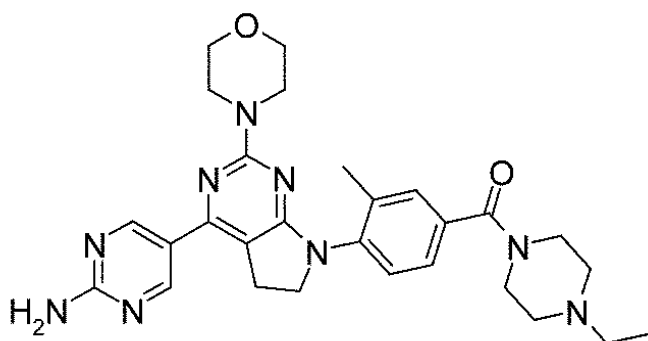
[000664] Utilizando ácido 4-(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (70,4 mg, 0,104 mmol) obtido na etapa A no exemplo 1-D-21 e 1-piperazinaetanol (25,5 μ l, 0,208 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como etapa B no exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como um sólido amarelo (83,2 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-145) como um pó amarelo (24,5 mg, 43%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,81 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,38-7,03 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,15 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,84-3,63 (14H, m), 3,32 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,73-2,30 (4H, m), 2,61 (4H, t, $J = 5,1\text{Hz}$), 1,64 (1H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-146

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-146)



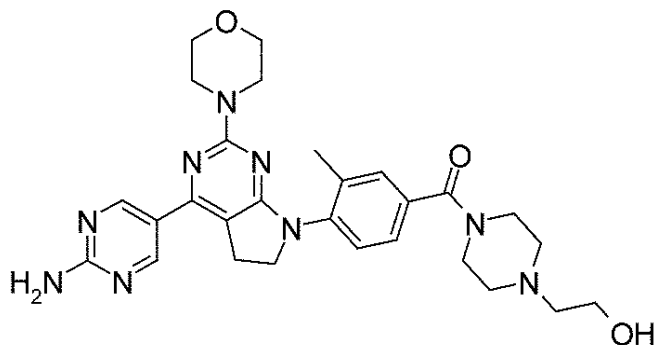
[000665] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (162 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-146) como um pó amarelo pálido (25 mg, 12%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,27 (2H, s), 5,33 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,69 (16H, brs), 3,32 (2H, t, $J = 8,2\text{ Hz}$), 2,48 (2H, dd, $J = 14,3, 7,2\text{Hz}$), 2,29 (3H, s), 1,12 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-147

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-147)



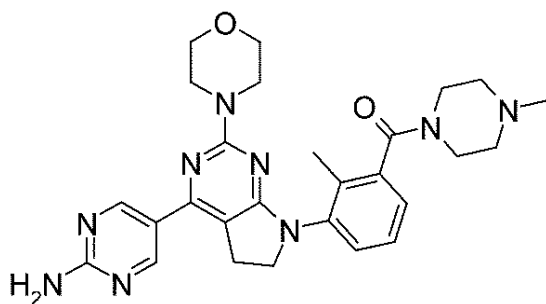
[000666] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (168 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-147) como um pó amarelo pálido (28 mg, 28%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,37 (1H, s), 7,27 (2H, s), 5,40 (2H, s), 3,99 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,69 (18H, brs), 3,32 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,67 (2H, dd, $J = 10,3, 5,4\text{Hz}$), 2,29 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-148

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-148)



[000667] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (3-bromo-2-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (174 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do exemplo 1-D-07, um produto bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de

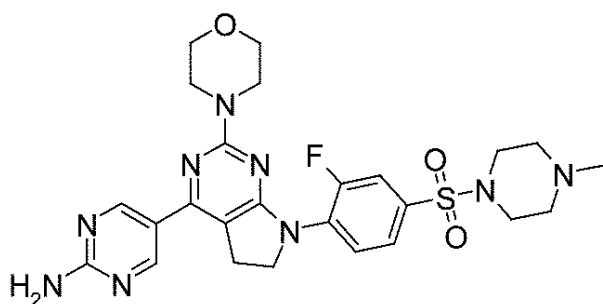
desproteção acima, para obter o composto desejado (D-148) como um pó amarelo pálido (54 mg, 56%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,29-7,28 (2H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 5,0, 3,0\text{Hz}$), 5,43 (2H, s), 3,96 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,67 (18H, brs), 3,33 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,32 (3H, s), 2,19 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-149

5-{7-[2-Fluoro-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-149)



[000668] Utilizando 1-(4-bromo-3-flúor-benzenossulfonil)-4-metil-piperazina (preparado de cloreto de 4-bromo-3-flúor-benzenossulfonila e N-metilpiperazina, 68 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no exemplo 1-D-96, um produto bruto de (5-{7-[2-flúor-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-149) como um pó amarelo (50 mg, 46%).

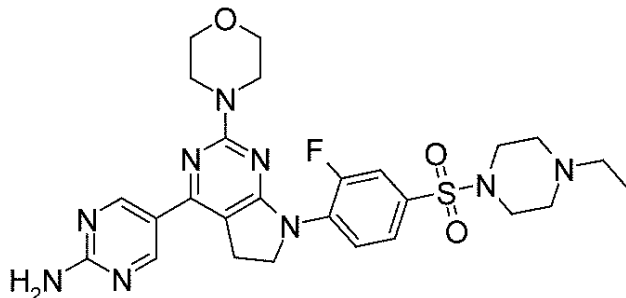
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,05 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J = 11,4, 1,9\text{Hz}$), 7,59 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,17 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,63 (8H, brs), 3,36 (2H, brs), 2,96 (4H, brs), 2,36 (4H, brs), 2,15 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-150

5-{7-[4-(4-Etil-piperazina-1-sulfonil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-

diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-150)



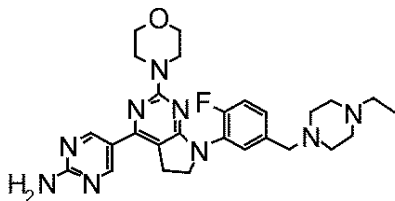
[000669] Utilizando 1-(4-bromo-3-flúor-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina (preparado de cloreto de 4-bromo-3-flúor-benzenossulfonila e N-etilpiperazina, 71 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no exemplo 1-D-96, um produto bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-150) como um pó amarelo (76 mg, 71%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,06 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,62 (2H, ddd, $J = 17,7, 10,0, 1,8\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,17 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,40-3,33 (8H, m), 3,31 (2H, brs), 2,95 (4H, brs), 2,42 (4H, brs), 2,31 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 0,94 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 570 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-151

5-{7-[5-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-151)



[000670] Da mesma maneira como etapa A no exemplo 1-D-26, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (215 mg) e 4-flúor-3-bromo-

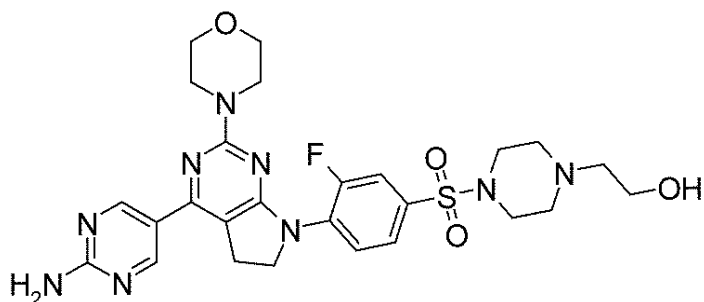
benzaldeído (113 mg) ao invés de 2-(4-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano, um produto bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-flúor-benzaldeído foi obtido como um sólido incolor (260 mg). Utilizando um produto bruto (130 mg) de 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-flúor-benzaldeído, da mesma maneira como etapa B no exemplo 1-D-26, utilizando 1-etilpiperazina (0,05 ml) ao invés de 1-metilpiperazina, um produto bruto de 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como um sólido incolor (57 mg). Utilizando um produto bruto (57 mg) de 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó incolor (26 mg, 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,89 (2H, s), 7,62 (1H, m), 7,15-7,04 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,74 (8H, s), 3,30 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,50-2,38 (10H, m), 1,08 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-152

2-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-152)



[000671] Utilizando

2-[4-(4-bromo-3-flúor-benzenossulfonil)-

piperazin-1-il]-etanol (preparado de cloreto de 4-bromo-3-flúor-benzenossulfonila e 2-piperazin-1-il-etanol, 74 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no exemplo 1-D-96, um produto bruto de (2-{4-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzenossulfonil]-piperazin-1-il}-etanol foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção, para obter o composto desejado (D-152) como um pó amarelo (68 mg, 63%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,06 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 11,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,17 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,63 (8H, brs), 3,43 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,33 (4H, brs), 2,94 (4H, brs), 2,36 (2H, t, $J = 6,1\text{Hz}$).

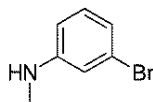
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 586 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-153

{3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-153)

Etapa A

(3-Bromo-fenil)-metil-amina

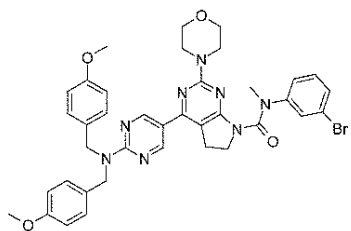


[000672] Utilizando N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (228 mg) obtido na Etapa B no Exemplo 1-D-135 ao invés de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (167 mg, 90%).

Etapa B

(3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

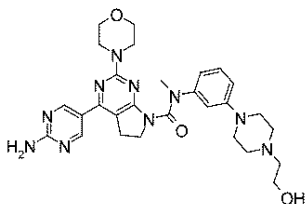
carboxílico



[000673] A uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (324 g) em diclorometano (3,0 ml), piridina (194 µl) foi adicionada, seguida por resfriamento a 0°C. À mistura resultante, trifosgênio (356 g) foi adicionado, e em seguida a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente, seguida por agitação durante 1 hora. O volátil foi removido sob pressão reduzida, e em seguida o resíduo foi dissolvido em diclorometano (2,0 ml). Este foi adicionado a uma solução de (3-bromo-fenil)-metil-amina (134 mg) obtida na Etapa A em diclorometano (2,0 ml), seguida por agitação durante 1 hora. Água (5 ml) foi adicionada, seguida por passagem através de um tubo Whatman, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=200/1 a 100/1), para obter o composto desejado (204 mg, 45%).

Etapa C

{3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-153)



[000674] A uma solução de DMF (2,0 ml) de (3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (70,5 mg)

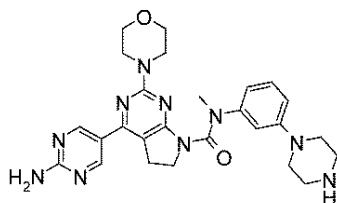
obtida na Etapa B, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (4,3 mg), S-Phos (3,8 mg) e fosfato de potássio (39,8 mg), 2-piperazin-1-il-etanol (23 µl) foi adicionado, e desgaseificado sob irradiação ultrassônica. Após este ser agitado a 100°C durante 4 horas, água (10 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (10 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter {3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-153) como um sólido incolor (7,2 mg, 14%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,71 (2H, s), 7,14-7,06 (2H, m), 6,84-6,80 (1H, brm), 6,71-6,64 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,65-3,59 (8H, brm), 3,54-3,47 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, brm), 2,51-2,49 (4H, brm), 2,40 (2H, t, J = 6,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-154

metil-(3-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-154)



[000675] Utilizando (3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (70,5 mg) e N-Boc-piperazina (34,9 mg) ao invés de 2-piperazin-1-il-etanol, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-153, éster terc-butílico de ácido 4-{3-[(4-{2-

[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-metil-amino]-fenil}-piperazina-1-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Além disso, o grupo PMB e grupo BOC foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-154) como um sólido amarelo (37,9 mg, 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,71 (2H, s), 7,14-7,06 (3H, m), 6,82-6,78 (1H, m), 6,71-6,62 (2H, brm), 3,84 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,67-3,57 (8H, brm), 3,34 (3H, s), 3,08 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,01-2,93 (4H, brm), 2,83-2,75 (4H, brm).

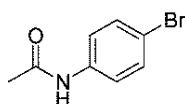
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 517 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-155

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-155)

Etapa A

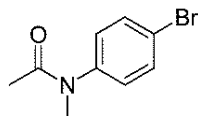
N-(4-Bromo-fenil)-acetamida



[000676] Utilizando 4-bromoanilina (1 g) ao invés de 3-bromoanilina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (1,15 g, 93%).

Etapa B

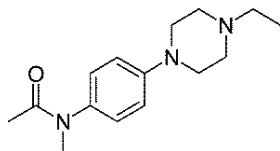
N-(4-Bromo-fenil)-N-metil-acetamida



[000677] Utilizando N-(4-bromo-fenil)-acetamida (1,15 g) obtido na Etapa A ao invés de N-(3-bromo-fenil)-acetamida, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (1,19 g, 96%).

Etapa C

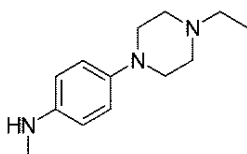
N-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida



[000678] Utilizando N-(4-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (114 mg) obtido na Etapa B ao invés de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (84,3 mg, 65%).

Etapa D

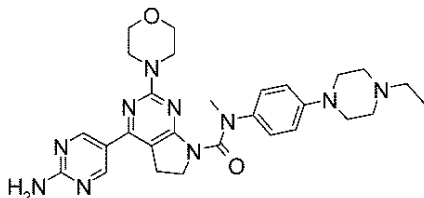
[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina



[000679] Utilizando N-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida (84,3 mg) obtido na Etapa C ao invés de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (51,7 mg, 73%).

Etapa E

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-155)



[000680] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina (51,7 mg) obtidos na Etapa D ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira

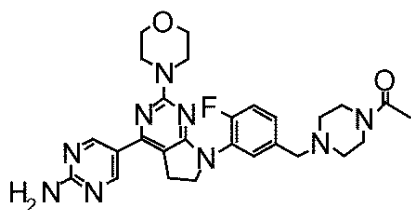
como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-155) como um sólido incolor (54,8 mg, 50%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,72 (2H, s), 7,17-7,06 (4H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,9Hz), 3,79 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,69-3,60 (8H, brm), 3,27 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, brm), 2,48-2,42 (4H, brm), 2,33 (2H, q, J = 7,2Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 545 (M+H) $^+$.

Exemplo 1-D-156

1-(4-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-benzil}-piperazin-1-il)-etanona (D-156)



[000681] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-151, utilizando um produto bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-flúor-benzaldeído (130 mg) e 1-acetilpiperazina (50 mg) ao invés de 1-etilpiperazina, um produto bruto de 5-{7-[5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido como sólido incolor (63 mg). Utilizando o produto bruto (63 mg) de 5-{7-[5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 1-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-benzil}-piperazin-1-il)-

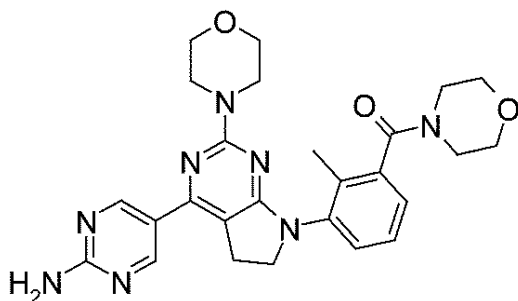
etanona foi obtido como um pó incolor (30 mg, 70%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,63 (1H, m), 7,25-7,06 (2H, m), 5,24 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,74 (8H, s), 3,62-3,28 (6H, m), 2,42-2,39 (4H, m), 2,08 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-157

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-157)



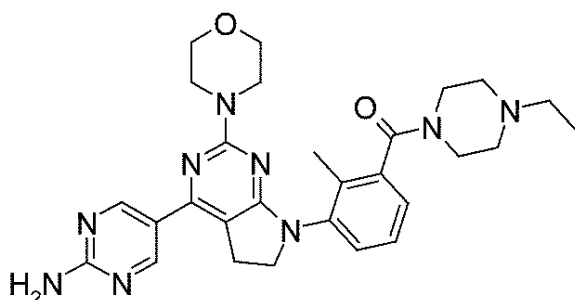
[000682] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (3-bromo-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (164 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-157) como um pó marrom pálido (50 mg, 54%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,30-7,28 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 5,6, 3,3\text{Hz}$), 5,59 (2H, s), 3,86-3,76 (2H, m), 3,67 (14H, s), 3,32 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,20 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-158

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-158)



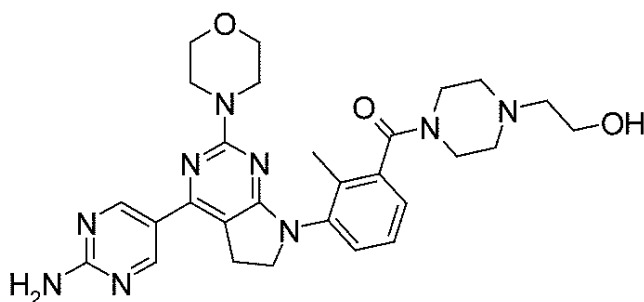
[000683] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (3-bromo-2-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (156 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-158) como um pó amarelo pálido (53 mg, 54%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,29-7,28 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 5,8,3,1\text{Hz}$), 5,62 (2H, s), 3,87 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,67 (16H, s), 3,32 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,45 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,19 (3H, s), 1,10 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-159

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-159)



[000684] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (3-bromo-2-metil-fenil)-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (188 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil]-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-159) como um pó amarelo pálido (23 mg, 23%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,30-7,28 (1H, m), 7,13 (2H, dd, $J = 5,7, 3,2\text{Hz}$), 5,42 (2H, s), 3,87 (2H, t, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,67 (24H, s), 3,33 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,60 (2H, q, $J = 5,3\text{Hz}$), 2,20 (3H, s).

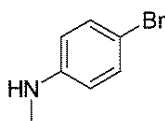
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-160

metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-160)

Etapas A

(4-Bromo-fenil)-metil-amina

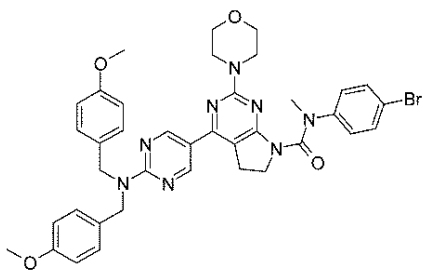


[000685] Utilizando N-(4-bromo-fenil)-N-metil-acetamida (228 mg) obtido na Etapa B no Exemplo 1-D-155 ao invés de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (180 mg, 97%).

Etapas B

(4-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

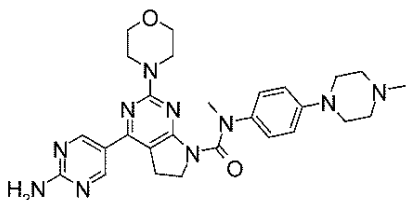
carboxílico



[000686] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (324 g) e (4-bromo-fenil)-metil-amina (134 mg) obtidos na Etapa A ao invés de (3-bromo-fenil)-metil-amina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-153, o composto desejado foi obtido (363 mg, 81%).

Etapa C

metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-160)



[000687] Utilizando (4-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (121 mg) obtido na Etapa B ao invés de (3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, e 1-metil-piperazina (35,7 µl) ao invés de 2-piperazin-1-il-etanol, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-153, um produto bruto de metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, pa-

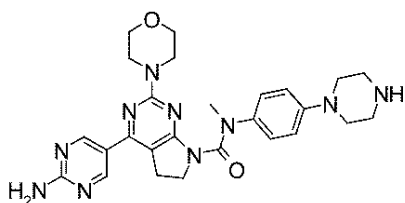
ra obter o composto desejado (D-160) como um sólido marrom (54 mg, 63%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,71 (2H, s), 7,16-7,06 (4H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,9Hz), 3,79 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,69-3,60 (8H, brm), 3,27 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, brm), 2,44-2,36 (3H, brm), 2,19 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 531 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-161

metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-161)



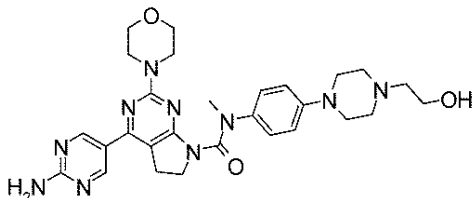
[000688] Utilizando (4-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (121 mg) obtido na Etapa B no Exemplo 1-D-160 ao invés de(3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, e N-Boc-piperazina (60 mg) ao invés de 2-piperazin-1-il-etanol, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-153, um produto bruto de metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-161) como um sólido amarelo (56,1 mg, 67%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,72 (2H, s), 7,16-7,05 (4H, m), 6,83 (2H, d, J = 9,1Hz), 3,78 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,70-3,60 (8H, brm), 3,27 (3H, s), 3,07 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,02-2,95 (4H, brm), 2,82-2,75 (4H, brm).

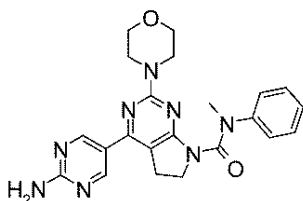
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 517 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-162

{4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-162)

Exemplo 1-D-163

Metil-fenil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-163)



[000689] Utilizando (4-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (121 mg) obtido na Etapa B no Exemplo 1-D-160 ao invés de (3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-153, um produto bruto de {4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-162) como um sólido incolor (17,1 mg, 38%)) e o composto desejado (D-163) como um sólido incolor (15,4 mg, 11%).

D-162:

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,72 (2H, s), 7,16 - 7,07 (4H, m), 6,84 (2H, d, J

= 9,1Hz), 3,79 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,70-3,59 (8H, brm), 3,27 (3H, s), 3,13-3,03 (6H, brm), 2,52-2,49 (6H, brm), 2,40 (2H, t, J = 6,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 (M+H)⁺.

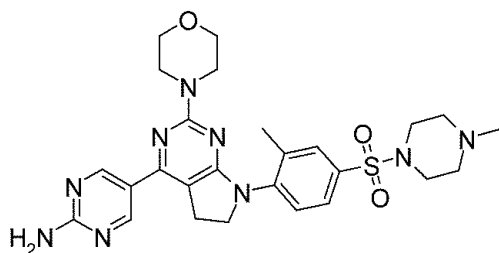
D-163:

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,71 (2H, s), 7,32-7,27 (4H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 7,11 - 7,08 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,64-3,59 (8H, brm), 3,35 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 433 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-164

5-{7-[2-Metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-164)



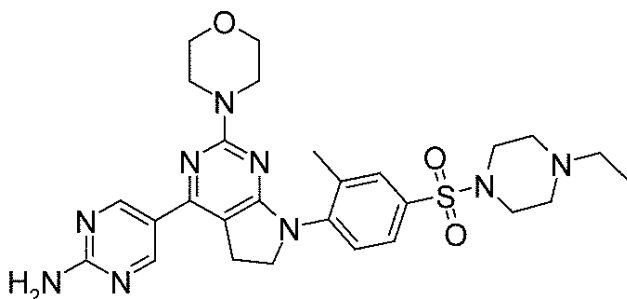
[000690] Utilizando 1-(4-bromo-3-metil-benzenossulfonil)-4-metil-piperazina (preparado de cloreto de 4-bromo-3-metil-benzenossulfonila e N-metilpiperazina, 68 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-96, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-164) como um pó amarelo (64 mg, 63%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,08 (2H, s), 4,05 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,56 (2H, brs), 3,42-3,31 (8H, m), 2,93 (4H, s), 2,35 (4H, brs), 2,32 (3H, s), 2,14 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 552 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-165

5-{7-[4-(4-Etil-piperazina-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-165)



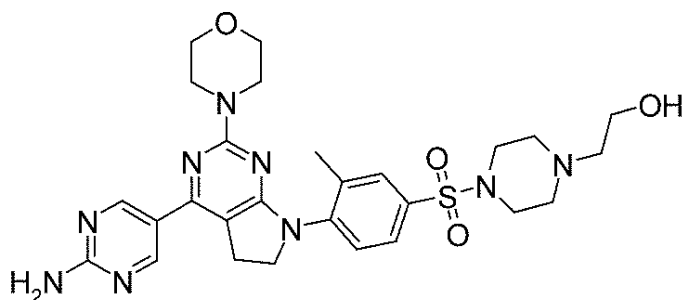
[000691] Utilizando 1-(4-bromo-3-metil-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina (preparado de cloreto de 4-bromo-3-metil-benzenossulfonila e N-etilpiperazina, 71 mg) ao invés de 1-(4-bromo-3-metil-benzenossulfonil)-4-metil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-164, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-165) como um pó amarelo (77 mg, 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,59 (2H, s), 7,08 (2H, s), 4,05 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,56 (8H, brs), 3,34 (2H, brs), 2,92 (4H, brs), 2,41 (4H, brs), 2,32 (3H, s), 2,29 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 0,93 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 566 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-166

2-(4-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-166)



[000692] Utilizando 2-[4-(4-bromo-3-metil-benzenossulfonil)-piperazin-1-il]-etanol (preparado de cloreto de 4-bromo-3-metil-benzenossulfonila e 2-piperazin-1-il-etanol, 74 mg) ao invés de 1-(4-bromo-3-metil-benzenossulfonil)-4-metil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-164, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de (5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-166) como um pó amarelo (35 mg, 33%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,59 (2H, s), 7,08 (2H, s), 4,39 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,56 (8H, s), 3,42 (2H, dd, $J = 11,9, 5,4\text{Hz}$), 3,34 (2H, brs), 2,34 (2H, dd, $J = 11,9, 5,4\text{Hz}$), 2,32 (3H, s).

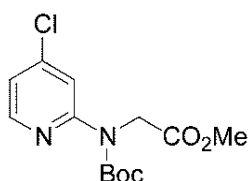
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 582 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-167

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-etanol (D-167)

Etapas A

Éster metílico de ácido [terc-Butoxicarbonil-(4-cloro-piridin-2-il)-amino]-acético



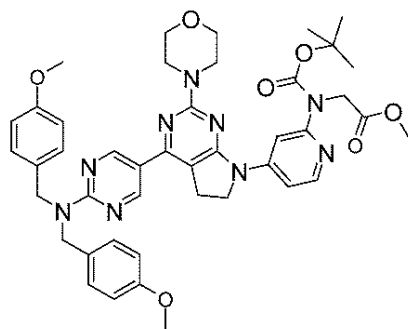
[000693] A uma suspensão de DMF (1 ml) de éster terc-butílico de ácido (4-cloro-piridin-2-il)-carbâmico (100 mg, 0,437 mmol), NaH (60% de dispersão em óleo mineral, 68 mg) foi adicionado com resfriamento por gelo, sob atmosfera de argônio seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura reacional, éster metílico de ácido bromoacético (0,19 ml, 2,06 mmols) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi extinguida com solução de cloreto de amônio aquosa saturada, seguida por extração com acetato de etila (20 ml×2). As camadas orgânicas foram combinadas, e lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada. Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de magnésio, o sulfato de magnésio foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila=10:1), para obter éster metílico de ácido [terc-butoxicarbonil-(4-cloro-piridin-2-il)-amino]-acético como um líquido incolor (380 mg, 97%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,18 (1H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,01 (1H, m), 6,99 (1H, dd, $J = 1,9\text{Hz}, 5,3\text{Hz}$), 4,73 (2H, s), 3,75 (3H, s), 1,53 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 201(M-100) $^+$.

Etapas B

éster metílico de ácido {[4-(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-terc-butoxicarbonil-amino}-acético



[000694] Uma solução de DMF (4 ml) de éster metílico de ácido

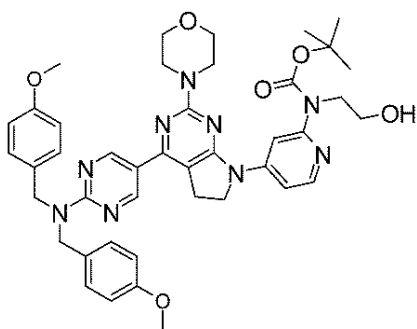
[terc-butoxicarbonil-(4-cloro-piridin-2-il)-amino]-acético (200 mg, 0,667 mmol) obtida na Etapa A, bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (300 mg, 0,556 mmol), acetato de paládio (12,5 mg, 0,0556 mmol), S-Phos (46 mg, 0,111 mmol) e fosfato de potássio (354 mg, 1,67 mmol) foi desae-rada sob irradiação de onda ultrassônica, seguida por agitação a 100°C durante 1 hora sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura rea-cional foi resfriada à temperatura ambiente, e diluída com água, segui-da por extração com diclorometano (30 ml×2). As camadas orgânicas foram combinadas, e lavadas com salmoura. Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de magnésio, o sulfato de magnésio foi filtra-do, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, seguido por puri-ficação do resíduo por cromatografia de coluna de sílica-gel (dicloro-metano/metanol=50:1), para obter éster metílico de ácido {[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-terc-butoxicarbonil-amino}-acético como um sólido amarelo (400 mg, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,48 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 6,1Hz), 7,48 (1H, m), 7,19 (4H, m), 6,86 (4H, m), 4,84 (4H, s), 4,77 (2H, s), 4,13 (2H, m), 3,92 (4H, m), 3,82 (10H, m), 3,75 (3H, s), 3,33 (2H, m), 1,51 (9H,s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 804 (M+H)⁺.

Etapa C

éster terc-butílico de ácido [4-(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-(2-hidróxi-etil)-carbâmico



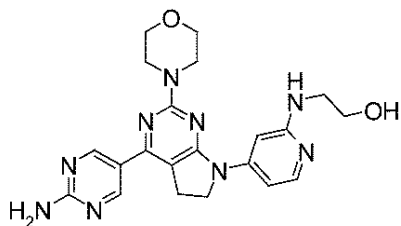
[000695] Uma solução de THF (5 ml) de éster metílico de ácido {[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-terc-butoxicarbonil-amino}-acético (135 mg, 0,168 mmol) obtida na Etapa B foi resfriada a -40° , e 1,0M de solução de éter dietílico (0,20 ml, 0,20 mmol) de hidreto de lítio alumínio foi adicionado, que foi gradualmente elevado para 0°C durante 1 hora. A mistura reacional foi saciada com solução de tartarato de sódio de potássio aquosa, seguida por extração com diclorometano ($15\text{ ml}\times 2$). As camadas orgânicas foram combinadas, e lavadas com salmoura. Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de magnésio, o sulfato de magnésio foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50:1), para obter éster terc-butílico de ácido [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-(2-hidróxi-etil)-carbâmico como um sólido amarelo (73 mg, 56%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,14 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,19 (4H, m), 6,86 (4H, m), 4,84 (4H, s), 4,11 (2H, m), 3,87 (18H, m), 3,33 (2H, m), 1,53 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 776 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Etapa D

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-etanol (D-167)



[000696] Utilizando éster terc-butílico de ácido [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-(2-hidróxi-etil)-carbâmico (73 mg, 0,094 mmol) obtido na Etapa C, o grupo PMB e o grupo BOC foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-167) como um pó amarelo (20 mg, 51%).

^1H -RMN (TFA-d) δ (ppm): 9,27 (2H, s), 8,02 (2H, m), 7,21 (1H, m), 4,82 (1H, m), 4,59 (2H, m), 4,21 (8H, m), 4,06 (2H, m), 3,84 (1H, m), 3,53 (2H, m).

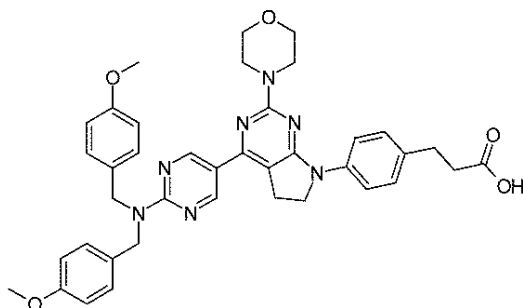
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 436 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-168

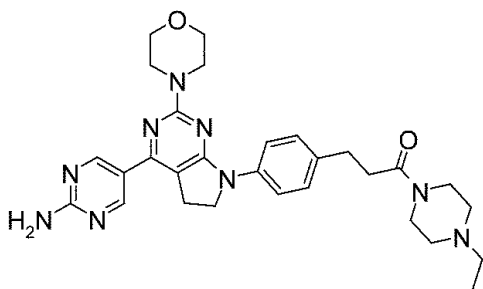
3-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-168)

Etapa A

ácido 3-[4-(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propiónico



[000697] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e ácido 3-(4-bromo-fenil)-propiónico (47 mg), da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-19, ácido 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-



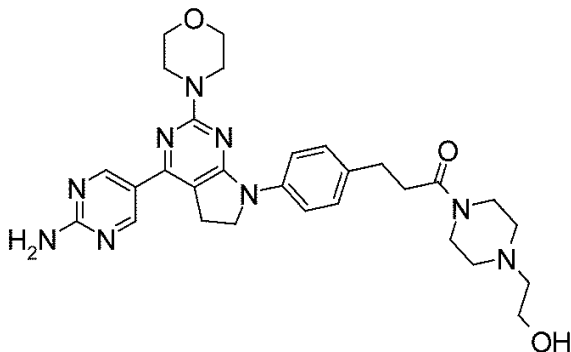
[000699] Utilizando ácido 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propionico (100 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-168 e 1-etil-piperazina (22 μ l) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-169) como um pó amarelo pálido (18 mg, 23%).

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,10 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,66 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,28 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,95 (2H, m), 2,64 (2H, m), 2,40 (6H, m), 1,10 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 544 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-170

3-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-170)

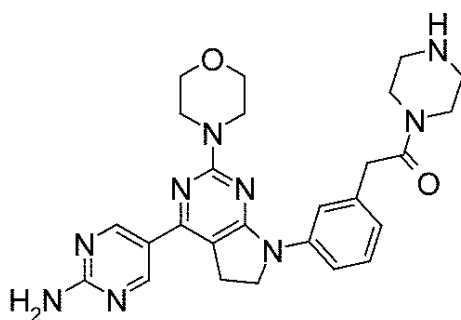


[000700] Utilizando ácido 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propiónico (100 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-168 e 2-piperazin-1-il-etanol (23 mg) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-170) como um pó amarelo pálido (20 mg, 25%).
¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8Hz), 4,09 (2H, d, J = 8,2Hz), 3,82 (8H, m), 3,65 (4H, m), 3,44 (2H, m), 3,27 (2H, d, J = 8,2Hz), 2,95 (2H, m), 2,66 (2H, m), 2,49 (6H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 560 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-171

2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-171)



[000701] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) e éster terc-butílico de ácido 4-[2-(3-bromo-fenil)-acetil]-piperazina-1-carboxílico (128 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-{2-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-

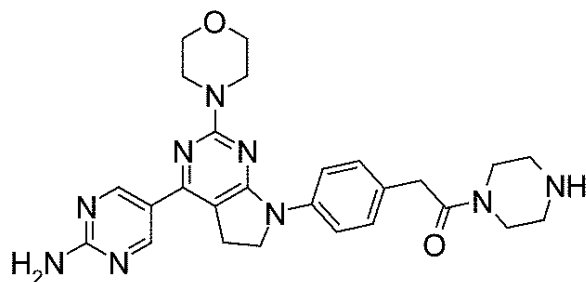
pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-acetil]-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e também o grupo PMB e o grupo BOC foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-171) como um pó incolor (4 mg, 3%).

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,85 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,34 (t, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,93 (d, 1H, $J = 7,6\text{Hz}$), 4,12 (t, 2H, 8,2Hz), 3,83-3,52 (m, 12H), 3,45 (t, 2H, $J = 4,7\text{Hz}$), 3,28 (t, 2H, 8,2Hz), 2,81 (t, 2H, $J = 4,7\text{Hz}$), 2,65 (t, 2H, $J = 4,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-172

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-piperazin-1-il-etanona (D-172)



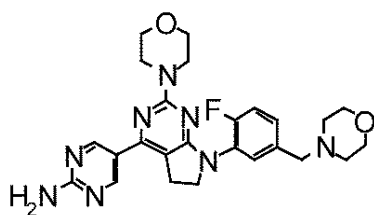
[000702] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) e éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-acetil]-piperazina-1-carboxílico (132 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-{2-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-acetil]-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e também o grupo PMB e o grupo BOC foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-172) como um pó incolor (5 mg, 3%).

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 8,84 (s, 2H), 7,78 (d, 2H, 8,7Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,3Hz), 4,11 (t, 2H, J = 8,0Hz), 3,90-3,57 (m, 12H), 3,47 (m, 2H), 3,29 (t, 2H, J = 8,0Hz), 2,82 (t, 2H, J = 4,7Hz), 2,69 (t, 2H, J = 4,7Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-173

5-[7-(2-Fluoro-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-173)



[000703] Da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-26, utilizando 4-flúor-3-bromo-benzaldeído (270 mg) e morfolina (0,23 ml), aminação redutiva foi realizada, para obter um produto bruto de 2-flúor-5-morfolin-4-ilmetil-bromobenzeno como um óleo incolor (344 mg). Da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (92 mg) e utilizando um produto bruto (66 mg) de 2-flúor-5-morfolin-4-ilmetil-bromobenzeno obtido na etapa acima ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico, um produto bruto de 5-[7-(2-flúor-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido. Utilizando um produto bruto (90 mg) de 5-[7-(2-flúor-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-[7-(2-flúor-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó incolor (5,4 mg).

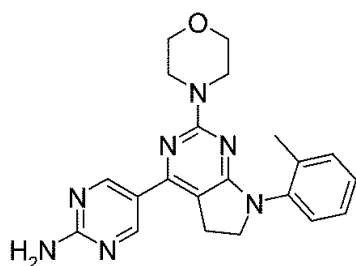
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,77 (1H, m), 7,50-7,40 (2H,

m), 7,15 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,94-3,12 (18H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 493 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-174

5-(2-Morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-174)



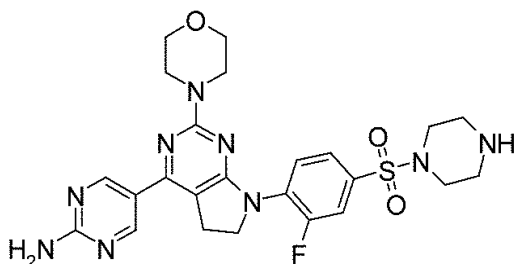
[000704] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e 1-bromo-2-metil-benzeno (13 µl) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira como no Exemplo 1-D-07, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-174) como um pó amarelo pálido (9 mg, 25%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,80 (1H, s), 8,74 (1H, s), 7,32-7,17 (2H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,4Hz), 3,34 (18H, s), 3,14 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,20 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 390 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-175

5-{7-[2-Fluoro-4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-175)



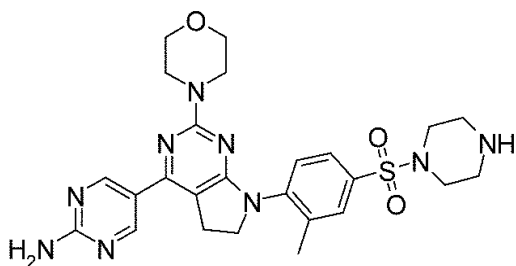
[000705] Utilizando éster terc-butílico de ácido 4-(4-bromo-3-flúor-benzenossulfonil)-piperazina-1-carboxílico (preparado de cloreto de 4-bromo-3-flúor-benzenossulfonila e éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico, 87 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-96, da mesma maneira do Exemplo 1-D-96, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzenossulfonil]-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e também grupo o PMB e o grupo BOC foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-175) como um pó marfim (30 mg, 30%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,06 (1H, t, J = 8,1Hz), 7,54 (2H, dd, J = 10,2, 1,3Hz), 5,29 (1H, brs), 4,21 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,77 (8H, brs), 3,33 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,07-3,05 (4H, m), 2,97-2,95 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 542 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-176

5-{7-[2-Metil-4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-176)



[000706] Utilizando éster terc-butílico de ácido 4-(4-bromo-3-metil-benzenossulfonil)-piperazina-1-carboxílico (preparado de cloreto de 4-

bromo-3-metil-benzenossulfonila e éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico, 86 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-96, da mesma maneira do Exemplo 1-D-96, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzenossulfonil]-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e também grupo o PMB e o grupo BOC foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-176) como um pó marfim (83 mg, 77%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,67 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J = 8,2, 2,1\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 5,39 (2H, s), 4,02 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,71 (8H, s), 3,34 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,07-3,05 (4H, m), 2,97-2,95 (4H, m), 2,35 (3H, s).

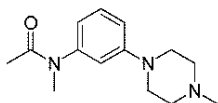
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-177

metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-177)

Etapas A

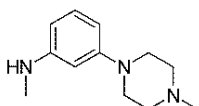
N-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida



[000707] Utilizando 1-metilpiperazina (60 μl) ao invés de 1-etilpiperazina, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (35,8 mg, 29%).

Etapas B

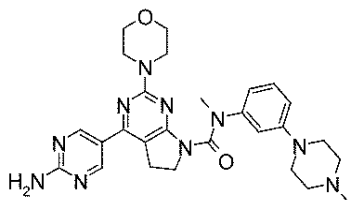
Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina



[000708] Utilizando N-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida (35,8 mg) obtido na Etapa A ao invés de N-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (29,2 mg, 98%).

Etapa C

metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-177)



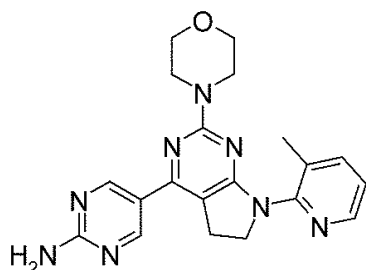
[000709] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (72 mg) e metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina (29,2 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-177) como um sólido incolor (17,2 mg, 23%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (2H, s), 7,22-7,14 (1H, m), 6,81-6,68 (3H, m), 3,84 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,80-3,71 (8H, brm), 3,42 (3H, s), 3,19-3,12 (4H, brm), 3,06 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,58-2,50 (4H, brm), 2,34 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 1-D-178

5-[7-(3-Metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-178)



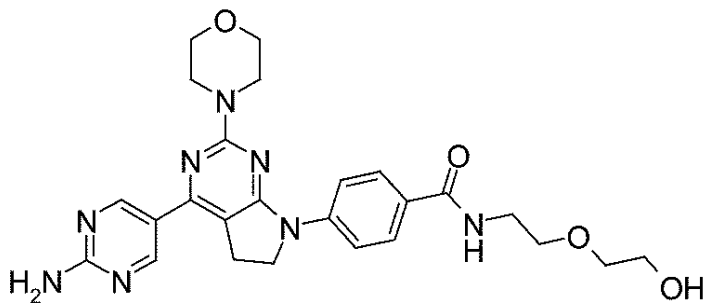
[000710] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 2-bromo-3-metilpiridina (35 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico utilizado no Exemplo 1-D-8, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[7-(3-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina foi obtido, e em seguida o grupo PMB foi removido de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-178) como um sólido amarelo (20 mg, 28%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,67 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J = 8,2, 2,1\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 5,39 (2H, s), 4,02 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,71 (8H, s), 3,34 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,07-3,05 (4H, m), 2,97-2,95 (4H, m), 2,35 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-179

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etil]-benzamida (D-179)



[000711] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (38 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 2-(2-

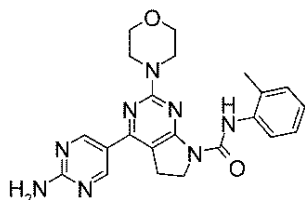
aminoetóxi)etanol (6 µl) ao invés de 3-(aminometil)piridina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etil]-benzamida foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-179) como um pó incolor (3 mg, 10%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,84 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,71 (2H, dd, $J = 5,93, 2\text{Hz}$), 7,53 (2H, dd, $J = 5,5, 3,4\text{Hz}$), 6,74 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 6,60 (1H, s), 4,54 (2H, t, $J = 4,6\text{Hz}$), 4,22 (2H, dd, $J = 5,8, 3,1\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,84-3,74 (14H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-180

orto-tolilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-180)



[000712] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e o-tolilamina (25,7 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, o-tolilamida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-180) como um sólido incolor (58,6 mg, 68%).

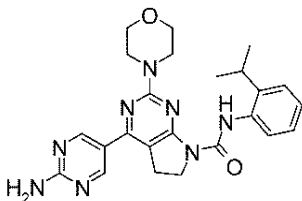
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,36 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,67-7,62 (1H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 7,16-7,08 (1H, m), 4,23 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,85-3,75 (8H,

brm), 3,24 (2H, t, J = 8,6Hz), 2,33 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 433 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-181

(2-isopropil-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-181)



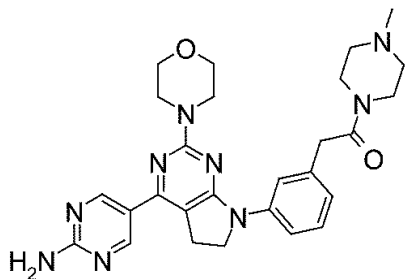
[000713] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e 2-isopropil-fenilamina (32,5 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, (2-isopropil-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-181) como um sólido incolor (52,5 mg, 57%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,37 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,55-7,51 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,78-3,75 (8H, brm), 3,29-3,19 (3H, m), 1,23 (6H, d, J = 6,9Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-182

2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-182)



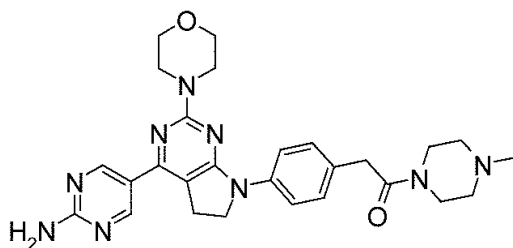
[000714] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 2-(3-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (126 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 2-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-182) como um pó amarelo (36 mg, 19%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,80 (10H, m), 3,65 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,47 (2H, m), 3,26 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,35 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 2,23 (5H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-183

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-183)



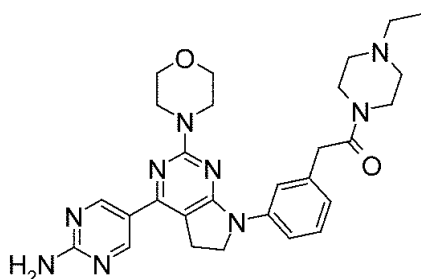
[000715] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (130 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 2-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-183) como um pó amarelo (35 mg, 19%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,27 (2H, d, $8,7\text{Hz}$), 5,20 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,85 (8H, m), 3,71 (2H, s), 3,67 (2H, m), 3,49 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 3,27 (2H, t, $J = 8,7\text{Hz}$), 2,37 (2H, m), 2,26 (5H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-184

2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-184)



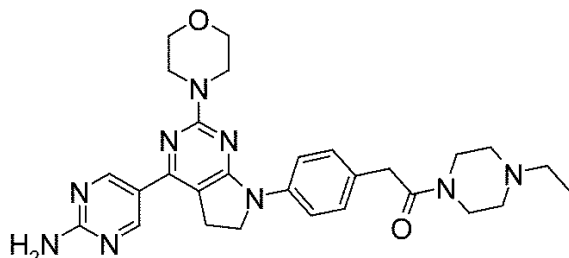
[000716] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 2-(3-bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (137 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 2-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-184) como um pó amarelo pálido (112 mg, 60%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,83 (8H, m), 3,75 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,47 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,39 (4H, m), 2,27 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 1,05 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-185

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-185)



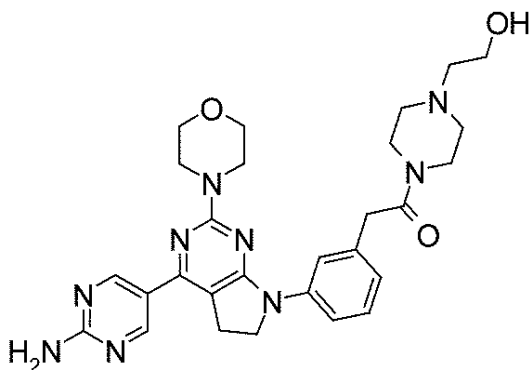
[000717] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (137 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 2-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-185) como um pó amarelo (92 mg, 47%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,27 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,81 (8H, m), 3,71 (2H, s), 3,67 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,50 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,39 (4H, m), 2,29 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 1,06 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-186

2-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-186)



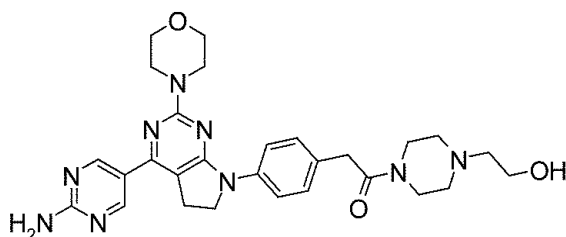
[000718] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 2-(3-bromo-fenil)-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (143 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 2-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-186) como um pó amarelo (56 mg, 28%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,80 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,32 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,83 (8H, m), 3,75 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,60 (2H, t, $J = 5,1\text{Hz}$), 3,46 (2H, t, $J = 4,7\text{Hz}$), 3,27 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,49 (4H, m), 2,34 (2H, t, $J = 4,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-187

2-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-187)



[000719] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (143 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 2-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona foi obtido, e também o grupo

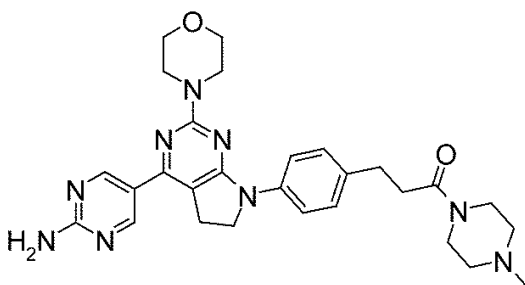
PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-187) como um pó marrom pálido (19 mg, 11%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,77 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,27 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,19 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,72 (2H, s), 3,67 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,61 (2H, t, $J = 5,1\text{Hz}$), 3,49 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,27 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,50 (4H, m), 2,37 (2H, t, $J = 4,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-188

3-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-188)



[000720] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 3-(4-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (174 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 3-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-188) como um pó amarelo pálido (70 mg, 36%).

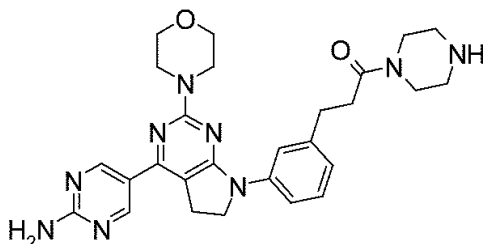
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,22 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,81 (8H, m), 3,68 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,97 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$),

2,63 (2H, t, J = 7,8Hz), 2,38 (4H, m), 2,31 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-189

3-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-189)



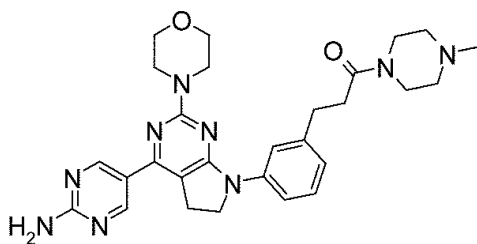
[000721] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e éster terc-butílico de ácido 4-[3-(3-bromo-fenil)-propionil]-piperazina-1-carboxílico (220 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-{3-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-propionil}-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e também o grupo PMB e o grupo BOC foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-189) como um pó amarelo pálido (50 mg, 8%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,66 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,6Hz), 5,23 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,82 (8H, m), 3,61 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,28 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,00 (2H, t, J = 8,0Hz), 2,82 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 8,0Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-190

3-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-190)



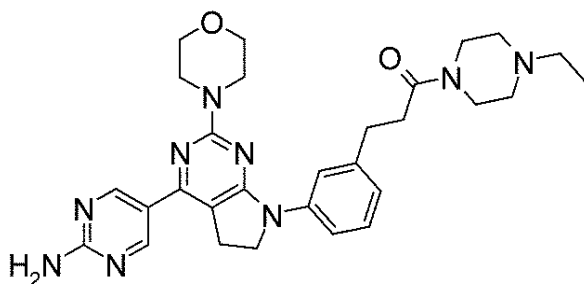
[000722] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 3-(3-bromo-fenil)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (173 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 3-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-190) como um pó marrom pálido (110 mg, 58%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,65 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 5,24 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,66 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,64 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,38 (2H, m), 2,29 (5H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-191

3-{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-191)



[000723] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 3-(3-

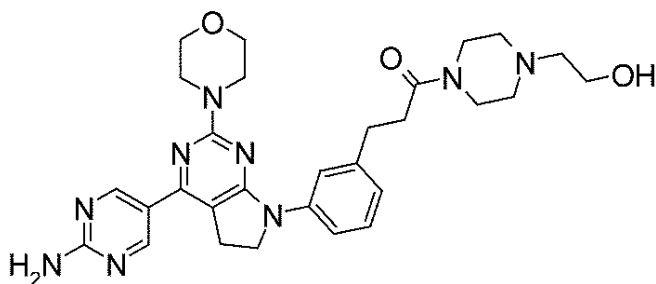
bromo-fenil)-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (181 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 3-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-191) como um pó marrom pálido (115 mg, 60%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,65 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,68 (2H, m), 3,44 (2H, m), 3,27 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,65 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,39 (6H, m), 1,09 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-192

3-[3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil]-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-192)



[000724] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg) e 3-(3-bromo-fenil)-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (180 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 3-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método

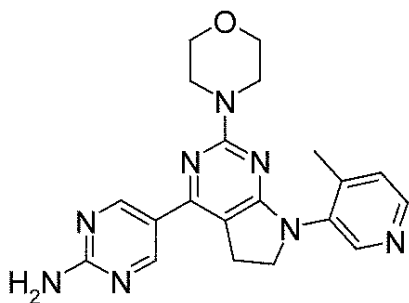
2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-192) como um pó amarelo pálido (95 mg, 48%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,66 (2H, m), 7,31 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,82 (8H, m), 3,66 (4H, m), 3,43 (2H, m), 3,28 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,00 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,65 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,55 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 2,49 (2H, m), 2,41 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 560 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-193

5-[7-(4-metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-193)



[000725] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 3-bromo-4-metilpiridina (35 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico utilizado no Exemplo 1-D-8, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[7-(3-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina foi obtido, e em seguida o grupo PMB foi removido de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-193) como um sólido amarelo (25 mg, 22%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,51 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 7,23 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 5,35 (2H, s), 4,03 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,68 (8H, s), 3,35 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,29 (3H, s).

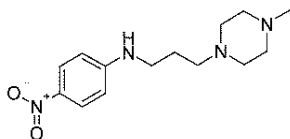
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-194

(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino}-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-194)

Etapa A

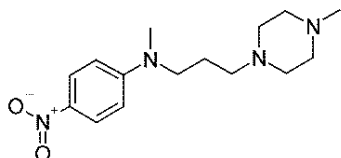
[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina



[000726] Utilizando 1-iodo-4-nitro-benzeno (500 mg) ao invés de 1-bromo-3-nitro-benzeno, e 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina (379 mg) ao invés de morfolina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-105, o composto desejado foi obtido (432 mg, 77%).

Etapa B

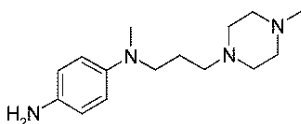
Metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina



[000727] Utilizando [3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina (111 mg) obtido na Etapa A ao invés de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (78,7 mg, 67%).

Etapa C

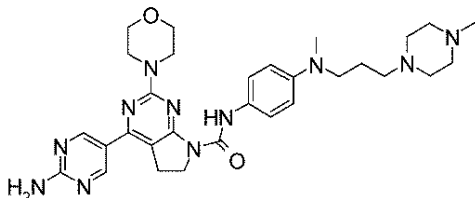
N-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzeno-1,4-diamina



[000728] Utilizando metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-(4-nitro-fenil)-amina (78,7 mg) obtido na Etapa B ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (53,5 mg, 76%).

Etapa D

(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino}-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-194)



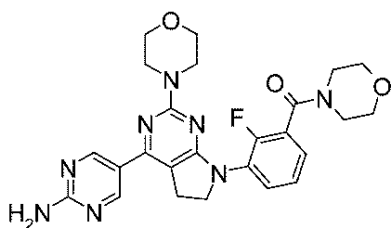
[000729] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e N-metil-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzeno-1,4-diamina (53,5 mg) obtidos na Etapa C ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, (4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino}-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-194) como um sólido amarelo (21,8 mg, 19%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 10,70 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,31 (2H, d, J = 9,1Hz), 7,21 (2H, s), 6,71 (2H, d, J = 9,1Hz), 4,02 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,77-3,70 (8H, brm), 3,30 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,22 (2H, t, J = 8,3Hz), 2,83 (3H, s), 2,44-2,17 (8H, brm), 2,28 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,19 (3H, s), 1,68-1,55 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 588 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-195

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-195)



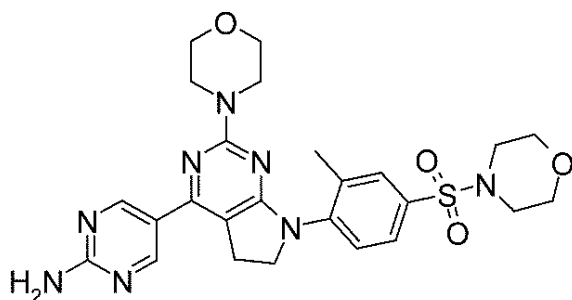
[000730] Utilizando ácido 3-bromo-2-fluorobenzóico (200 mg, 0,913 mmol) ao invés de ácido 3-bromo-4-fluorobenzóico , e morfolina (95,5µl, 1,10 mmol), amidação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-16, para obter um produto bruto (265 mg) de (3-bromo-2-flúor-fenil)-morfolin-4-il-metanona. Utilizando o produto bruto obtido (56,1 mg) de (3-bromo-2-flúor-fenil)-morfolin-4-il-metanona ao invés de (3-bromo-4-flúor-fenil)-morfolin-4-il-metanona, e bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), aminação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-16, para obter um produto bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona como um sólido amarelo (110 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-195) como um pó amarelo (15,0 mg, 23%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,76 (1H, dt, $J = 3,0,7,7\text{Hz}$), 7,31-7,19 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,28-3,96 (4H, m), 3,87-3,37 (14H, m), 3,32 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-196

5-{7-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-196)



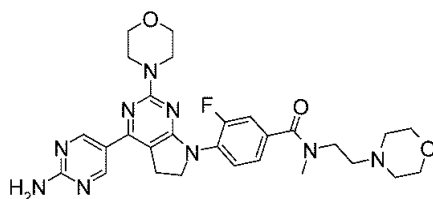
[000731] Utilizando cloreto de 4-(4-bromo-3-metil-benzenossulfonil)-morfolina (preparado de 4-bromo-3-metil-benzenossulfonila e morfolina, 66 mg) ao invés de 4-bromo-N-Boc-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida no Exemplo 1-D-98, uma operação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-98, para obter um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-196) como um pó amarelo pálido (81 mg, 80%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 7,68 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,62 (1H, dd, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$), 7,43 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,66 (2H, s), 4,04 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,78 (4H, t, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,70 (8H, s), 3,35 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,07 (4H, t, $J = 4,5\text{Hz}$), 2,36 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-197

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-197)



[000732] Utilizando metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (98,8 mg, 0,685

mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-139 ao invés de morfolina, e ácido 4-bromo-3-fluorobenzóico (100 mg, 0,457 mmol) ao invés de ácido 3-bromo-4-fluorobenzóico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-16, amidação foi realizada, para obter um produto bruto (153 mg) de 4-bromo-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida.

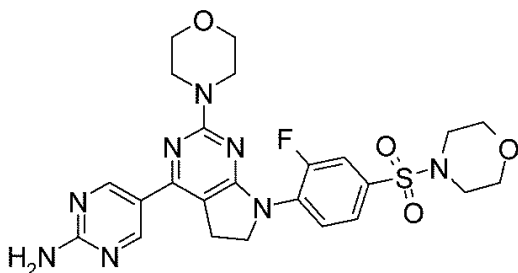
[000733] Utilizando o produto bruto obtido (68 mg) de 4-bromo-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida ao invés de (3-bromo-4-flúor-fenil)-morfolin-4-il-metanona, e bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), aminação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-16, para obter um produto bruto de {4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (161 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-197) como um pó amarelo (35,5 mg, 49%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 7,81 (1H, dd, J = 8,6, 7,6Hz), 7,36 (1H, dd, J = 6,4,1,8Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 1,8Hz), 6,25 (2H, s), 4,17 (2H, t, J = 8,1Hz), 4,06-4,02 (6H, m), 3,80-3,70 (8H, m), 3,41-3,33 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,07 (3H, s), 2,72-2,68 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 564 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-198

5-{7-[2-Fluoro-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-198)



[000734] Utilizando 4-(4-bromo-3-flúor-benzenossulfonil)-morfolina (preparado de cloreto de 4-bromo-3-flúor-benzenossulfonila e morfolina, 66 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-96, da mesma maneira do Exemplo 1-D-96, um produto bruto de (5-{7-[2-flúor-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-198) como um pó amarelo pálido (48 mg, 53%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,11 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,56 (1H, s), 7,53 (1H, s), 5,41 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,80 (4H, brs), 3,77 (8H, brs), 3,33 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,08-3,06 (4H, m).

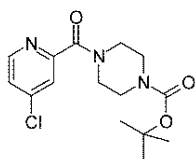
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-199

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-199)

Etapas A

éster terc-butílico de ácido 4-(4-Cloro-piridina-2-carbonil)-piperazina-1-carboxílico



[000735] A uma solução de diclorometano (4 ml) de cloreto de ácido 4-cloropicolínico (175 mg, 0,994 mmol), N-etildiisopropilamina (346 μl , 1,99mmol) e N-Boc-piperazina (278 mg, 1,49 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=60/1), para obter éster terc-butílico de ácido 4-(4-cloro-

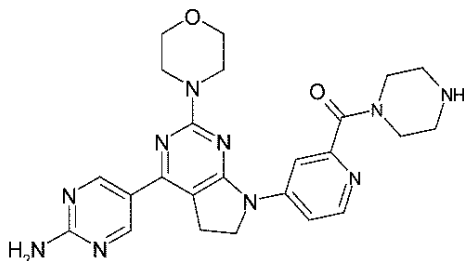
piridina-2-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (166 mg, 51%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,48 (d, 1H, $J = 5,4\text{Hz}$), 7,67 (d, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,37 (dd, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$, $J = 5,3\text{Hz}$), 3,77 (t, 2H, $J = 4,6\text{Hz}$), 3,51 (m, 6H), 1,48 (s, 9H).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa B

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-199)



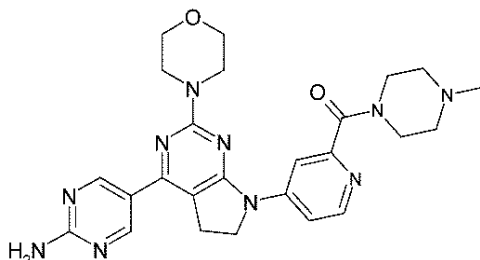
[000736] Utilizando éster terc-butílico de ácido 4-(4-cloro-piridina-2-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (163 mg, 0,500 mmol) obtido na Etapa A ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, e bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (245 mg, 445 mmols), da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, aminação foi realizada, para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxílico como um sólido amarelo (239 mg), e também o grupo PMB e o grupo BOC foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-199) como um pó amarelo (67 mg, 49%).

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$) δ (ppm): 8,87 (2H, s), 8,45 (1H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 8,11 (1H, dd, $J = 2,1,5,8\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,85 (10H, m), 3,61 (2H, t, $J = 4,6\text{Hz}$), 3,35 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,03 (2H, t, $J = 4,6\text{Hz}$), 2,92 (2H, t, $J = 4,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-200

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-200)



[000737] Utilizando cloreto de ácido 4-cloropicolínico e N-metilpiperazina ao invés de N-Boc-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-199, para obter (4-cloro-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (215 mg, 0,398 mmol), e o (4-cloro-piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona obtido (105 mg, 0,438 mmol) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, aminação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, para obter um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona como um sólido amarelo (285 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-200) como um pó amarelo (69 mg, 38%).

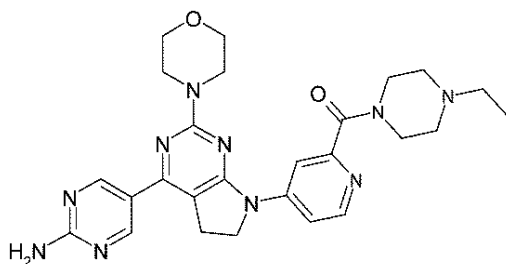
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,47 (1H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J = 2,1, 6,0\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 5,28 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,85 (10H, m), 3,69 (2H, m), 3,33 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 2,57 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,36 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-201

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-201)



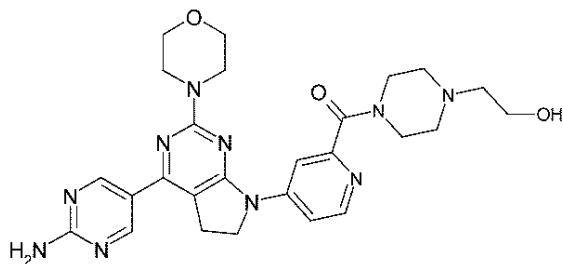
[000738] Utilizando cloreto de ácido 4-cloropicolínico e N-etilpiperazina ao invés de N-Boc-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-199, para obter (4-cloro-piridin-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (232 mg, 0,430 mmol), e o (4-cloro-piridin-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona obtido (120 mg, 0,473 mmol) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, aminação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, para obter um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona como um sólido amarelo (225 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-201) como um pó amarelo (85 mg, 57%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,47 (1H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 8,09 (1H, dd, $J = 2,1, 6,0\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 5,27 (2H, s), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,84 (10H, m), 3,72 (2H, m), 3,34 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,55 (6H, m), 1,15 (3H, t, $J = 6,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-202

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-202)



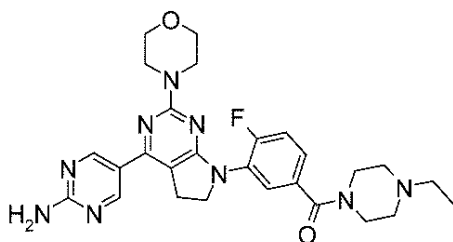
[000739] Utilizando cloreto de ácido 4-cloropicolínico e 4-(2-hidroxietil)piperazina ao invés de N-Boc-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-199, para obter (4-cloro-piridin-2-il)-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (282 mg, 0,52 mmol), e (4-cloro-piridin-2-il)-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (175 mg, 0,65 mmol) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, aminação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, para obter um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-2-il]-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona como um sólido incolor (210 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-202) como um pó incolor (114 mg, 80%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,48 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 8,10 (1H, dd, $J = 2,2, 6,1\text{Hz}$), 7,78 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 5,29 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,85 (10H, m), 3,66 (4H, m), 3,33 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,59 (7H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-203

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-203)



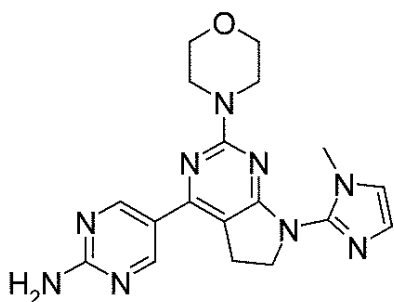
[000740] Utilizando ácido 3-bromo-4-fluorobenzóico (200 mg, 0,913 mmol) e N-etilpiperazina (232 μ l, 1,10 mmol) ao invés de morfolina, amidação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-16, para obter um produto bruto (292 mg) de (3-bromo-4-flúor-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona. Utilizando um produto bruto (81,8 mg) do (3-bromo-4-flúor-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona obtido ao invés de (3-bromo-4-flúor-fenil)-morfolin-4-il-metanona, e bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70,0 mg, 0,130 mmol), aminação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-16, para obter um produto bruto de {3-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona como um sólido amarelo (152 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-203) como um pó amarelo (48,5 mg, 70%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 7,80 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,28-7,19 (2H, m), 6,22 (2H, s), 4,13 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,78-3,69 (8H, m), 3,51-3,47 (4H, m), 3,32 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,09 (2H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,74-2,66 (4H, m), 1,38 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-204

5-[7-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-204)



[000741] Uma solução de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,185 mmol), 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (36 µl, 0,370 mmol), iodeto de cobre (7 mg, 0,037 mmol), N,N'-dimetil etilenodiamina (36 µl, 0,370 mmol) e carbonato de potássio (51 mg, 0,370 mmol) em dioxano (3 ml) foi desaerada sob irradiação de onda ultrassônica, seguida por agitação a 100°C durante 18 horas. Após a mistura reacional ser resfriada à temperatura ambiente, solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (50 ml), e secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), desse modo um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina foi obtido como um óleo marrom (142 mg).

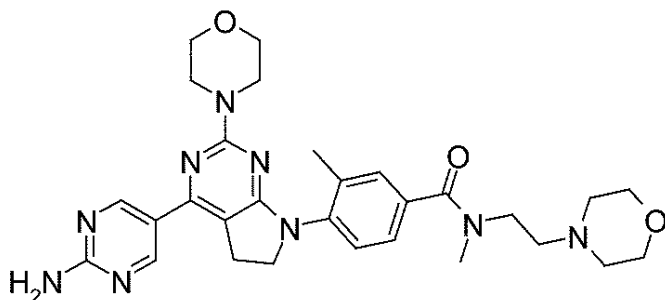
[000742] Este foi dissolvido em TFA (2 ml), seguido por refluxo durante 4 horas na presença de N-acetilcisteína (60 mg, 0,370 mmol). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/0,8N-amônia metanol = 100/1 a 10/1), desse modo o composto desejado (D-204) foi obtido como um pó amarelo pálido (86 mg, produção de 70%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,21 (1H, s), 5,76 (2H, d, $J = 1,6$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,69 (3H, s), 3,63 (8H, s), 3,39 (2, t, $J = 7,7$ Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 380 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-205

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-205)



[000743] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 4-bromo-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (114 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida foi obtido, e também o grupo PMB foi removido de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-205) como um óleo marrom (68 mg, 66%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 7,40-7,29 (3H, m), 4,00 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,80 (4H, s), 3,62 (14H, brs), 3,35 (3H, s), 3,07 (2H, s), 2,93 (2H, s), 2,28 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 560 ($M+H$) $^+$.

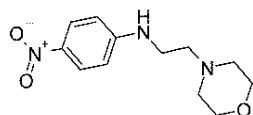
Exemplo 1-D-206

{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

carboxílico (D-206)

Etapa A

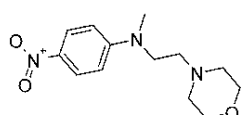
(2-Morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina



[000744] Utilizando 1-iodo-4-nitro-benzeno (500 mg) ao invés de 1-bromo-3-nitro-benzeno, e 2-morfolin-4-il-etilamina (316 mg) ao invés de morfolina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-105, o composto desejado foi obtido (315 mg, 62%).

Etapa B

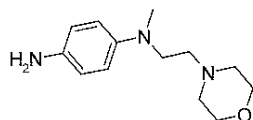
Metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina



[000745] Utilizando (2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina (126 mg) obtido na Etapa A ao invés de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido (125 mg, 94%).

Etapa C

N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzeno-1,4-diamina

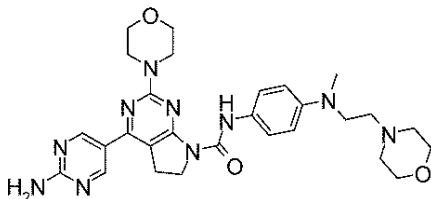


[000746] Utilizando metil-(2-morfolin-4-il-etil)-(4-nitro-fenil)-amina (125 mg) obtido na Etapa B ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (91,1 mg, 82%).

Etapa D

{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-

carboxílico (D-206)



[000747] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzeno-1,4-diamina (56,5 mg) obtidos na Etapa C ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, {4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-206) como um sólido amarelo (64 mg, 57%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,76 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,9Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,9Hz), 4,04 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,90-3,60 (16H, brm), 3,39-3,18 (6H, brm), 2,89 (3H, s).

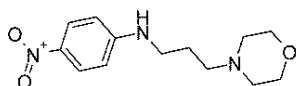
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 (M+H) $^+$

Exemplo 1-D-207

{4-[metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-207)

Etapa A

(3-Morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina

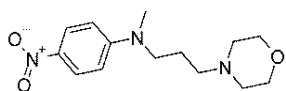


[000748] Utilizando 1-iodo-4-nitro-benzeno (500 mg) ao invés de 1-bromo-3-nitro-benzeno, e 3-morfolin-4-il-propilamina (353 mg) ao invés de morfolina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-105, o

composto desejado foi obtido (219 mg, 41%).

Etapa B

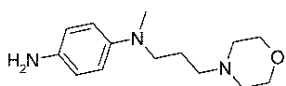
Metil-(3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina



[000749] Utilizando (3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina (133 mg) obtido na Etapa A ao invés de N-(3-bromo-fenil)-N-metil-acetamida, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-135, o composto desejado foi obtido como um produto bruto.

Etapa C

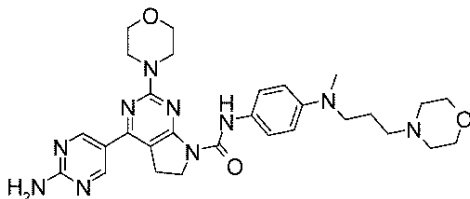
N-metil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzeno-1,4-diamina



[000750] Utilizando metil-(3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina obtido na Etapa B ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (117 mg, 94%).

Etapa D

{4-[metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-207)



[000751] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e N-metil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzeno-1,4-diamina (59,8 mg) obtidos na Etapa C ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, {4-[metil-(3-

morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-207) como um sólido amarelo (49,3 mg, 43%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,81 (1H, s), 8,89 (2H, s), 7,42 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,93 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,82-3,68 (12H, brm), 3,39 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,30-3,09 (8H, brm), 2,93 (3H, s), 1,94-1,81 (2H, m).

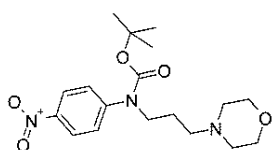
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 575 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-208

[4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-208)

Etapas A

éster terc-butílico de ácido (3-Morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-carbâmico

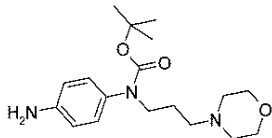


[000752] A uma solução de acetonitrila (3 ml) de (3-morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-amina (86,7 mg) obtida na Etapa A no Exemplo 1-D-207, dicarbonato de di-terc-butila (85,6 mg) e DMAP (4,0 mg) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 6,5 horas. Solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (20 ml $\times$ 2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel, para obter

o composto desejado (118 mg, 99%).

Etapa B

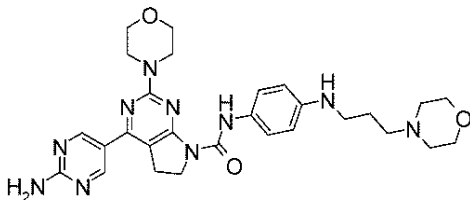
éster terc-butílico de ácido (4-Amino-fenil)-(3-morfolin-4-il-propil)-carbâmico



[000753] Utilizando éster terc-butílico de ácido (3-Morfolin-4-il-propil)-(4-nitro-fenil)-carbâmico (118 mg) obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (59,3 mg, 55%).

Etapa C

[4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-208)



[000754] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e éster terc-butílico de ácido (4-amino-fenil)-(3-morfolin-4-il-propil)-carbâmico (59,3 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, éster terc-butílico de ácido {4-[(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil)-amino]-fenil}-(3-morfolin-4-il-propil)-carbâmico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-208)

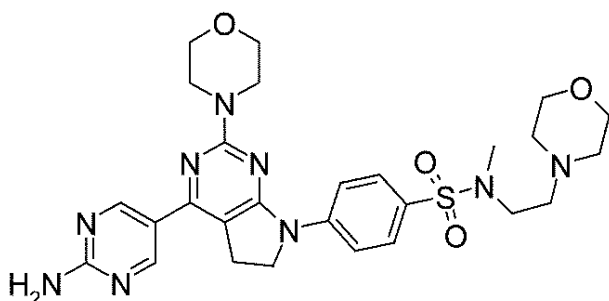
como um sólido amarelo (36,4 mg, 43%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,82(0H,s), 8,89 (2H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,7Hz), 4,04 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,87-3,68 (12H, brm), 3,33-3,14 (10H, brm), 2,01-1,87 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-209

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-209)



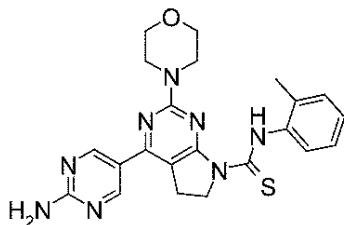
[000755] Utilizando 4-bromo-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (preparado de cloreto de 4-bromo-benzenossulfonila e metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina, 70 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-96, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-209) como um amorfo amarelo pálido (17 mg, 16%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 7,96 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,9Hz), 5,28 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 8,7Hz), 3,85-3,82 (8H, m), 3,70-3,69 (4H, m), 3,33 (2H, t, J = 8,7Hz), 3,18 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,82 (3H, s), 2,57 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,49-2,48 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 582 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-210

o-tolilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-210)



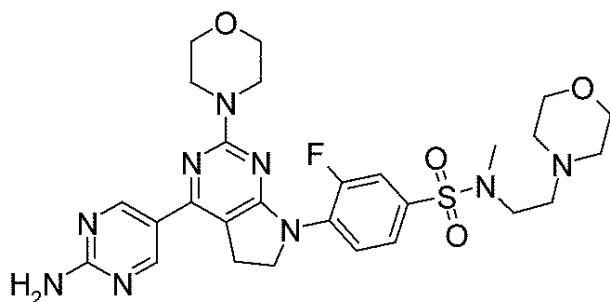
[000756] A uma solução de DMF (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina resfriada por gelo (80,0 mg, 0,148 mmol), 60% de NaH oleoso (18 mg) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura reacional, isotiocianato de o-tolila (59,8 µl, 0,445 mmol) foi adicionado, seguido por mais agitação durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada por gelo, e extinguida com água (1 ml). Esta foi diluída com diclorometano (10 ml), e lavada com água (10 ml×2). Após a camada orgânica ser seca sobre sulfato de sódio, o sulfato de sódio foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter um produto bruto de o-tolilamida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico como um sólido marrom (134 mg). Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-210) como um pó amarelo (35,9 mg, 54%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 12,41 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,45-7,25 (4H, m), 5,56 (2H, brs), 4,59 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,84-3,58 (8H, m), 3,24 (2H, t, J = 8,4Hz), 2,32 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 449 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-211

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-211)



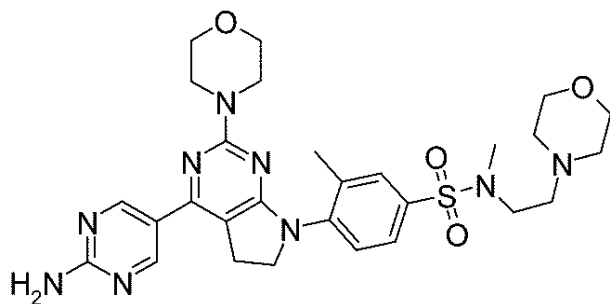
[000757] Utilizando 4-bromo-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (preparado de cloreto de 4-bromo-3-flúor-benzenossulfonila e metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina, 73 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-96, uma operação foi realizada da mesma maneira como no Exemplo 1-D-96, para obter um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-211) como um pó marfim (12 mg, 11%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 8,89 (2H, s), 8,06 (1H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,64-7,57 (1H, m), 5,33 (2H, s), 4,21 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,78-3,75 (12H, m), 3,34-3,28 (4H, m), 2,87 (3H, s), 2,68-2,61 (6H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 600 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-212

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-212)



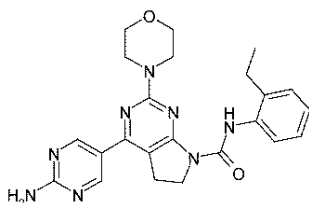
[000758] Utilizando 4-bromo-3-metil-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (preparado de cloreto de 4-bromo-3-metil-benzenossulfonila e metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina, 70 mg) ao invés de 1-(3-bromo-benzenossulfonil)-4-etil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-96, uma operação foi realizada da mesma maneira do Exemplo 1-D-96, para obter um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-212) como um pó marfim (7 mg, 10%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,71 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,65 (1H, dd, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,03 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,93 (4H, brs), 3,70 (8H, brs), 3,48 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 3,34 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,95 (6H, brs), 2,90 (3H, s), 2,36 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 596 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-213

(2-etil-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-213)



[000759] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e 2-etil-

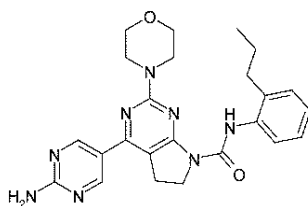
fenilamina (21,8 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, (2-etil-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-213) como um sólido incolor (39,3 mg, 56%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,30 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,52 (2H, d, J = 6,9Hz), 7,33-7,12 (5H, m), 4,05 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,74-3,63 (8H, brm), 3,24 (2H, t, J = 8,5Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,5Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,5Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 447 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-214

(2-propil-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-214)



[000760] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e 2-propil-fenilamina (24,3 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, (2-propil-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-214) como um sólido incolor (45,7 mg, 66%).

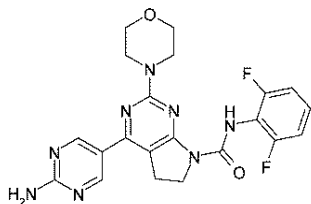
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,31 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 6,8Hz), 7,30-7,10 (5H, m), 4,05 (2H, t, J = 8,6Hz), 3,74-3,64 (8H, brm), 3,25 (2H, t, J = 8,6Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,8Hz), 1,55 (2H, td, J = 7,8,

7,3Hz), 0,86 (3H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-215

(2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-215)



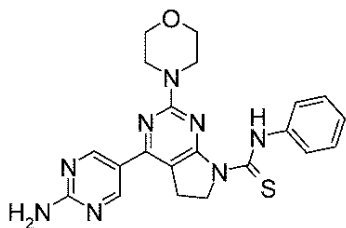
[000761] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e 2,6-difluoro-fenilamina (23,2 mg), da mesma maneira como a Etapa D no Exemplo 1-D-18, (2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-215) como um sólido incolor (37,8 mg, 55%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,51 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,42-7,30 (1H, m), 7,27-7,16 (4H, m), 4,04 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,74-3,64 (8H, brm), 3,26 (2H, t, J = 8,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 455 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-216

fenilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-216)



[000762] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-

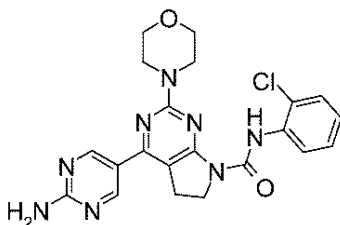
5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e isotiocianato de fenila (53,0 µl, 0,447 mmol) ao invés de isotiocianato de o-tolila, tiouréia foi formada da mesma maneira como no Exemplo 1-D-210, para obter um produto bruto de fenilamida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico como um sólido marrom (155 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-216) como um pó amarelo (34,5 mg, 55%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 12,95 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,6Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,6Hz), 5,31 (2H, brs), 4,59 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,80-3,77 (8H, m), 3,23 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 435 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-217

(2-cloro-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-217)



[000763] A uma solução de DMF (2 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina resfriada por gelo (80,0 mg, 0,148 mmol), 60% de NaH oleoso (18 mg) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 15 minutos. À mistura reacional, 2-clorofenilisocianato (53,4 µl, 0,445 mmol) foi adicionado, seguido por mais agitação durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada por gelo, e extinguida com água (1 ml). Esta foi diluída com diclorometano (10 ml), e lavada com água (10 ml×2). Após a camada orgânica ser secada sobre sulfato de sódio, o sulfato de sódio foi filtrado, e o filtrado foi

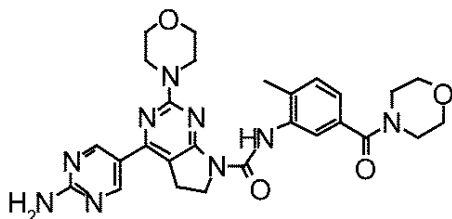
concentrado sob pressão reduzida, para obter um produto bruto de (2-cloro-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um sólido marrom (115 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-217) como um pó incolor (39,2 mg, 58%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,77 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,99 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,37 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,23 (2H, s), 7,16 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,07 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,81-3,65 (8H, m), 3,25 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-218

[2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-218)



[000764] Da mesma maneira como no Exemplo 1-D-17, utilizando ácido 4-metil-3-nitro-benzóico (730 mg, 4,03 mmols) e morfolina (420 μl , 4,79 mmols) ao invés de 1-etilpiperazina, amidação e reação de redução foram realizadas, para obter um produto bruto de (morfolin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona como um sólido incolor (880 mg). Da mesma maneira como a Etapa D no Exemplo 1-D-18, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e um produto bruto (82 mg) de (morfolin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona obtido na etapa acima ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, um produto bruto de [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido

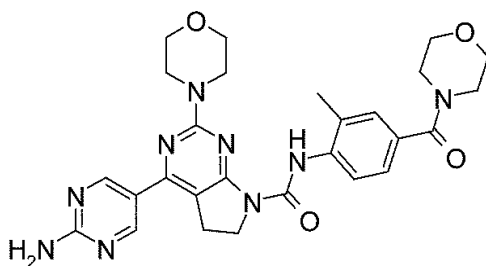
4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (100 mg) de [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (20 mg, 20%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) (ppm): 8,73 (2H, s), 7,51 (1H, s), 7,15 (1H, m), 7,00 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,71-3,31 (16H, m), 2,97 (2H, m), 2,12 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-219

[2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-219)



[000765] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (4-amino-3-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (25 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como a Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de [2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o com-

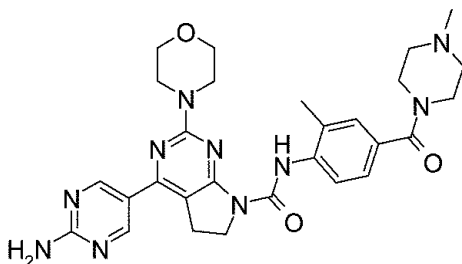
posto desejado (D-219) como um pó branco acinzentado (20 mg, 39%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,37 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,30-7,26 (3H, m), 4,06 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,70 (2H, d, J = 4,0Hz), 3,60 (2H, s), 3,33 (12H, s), 3,25 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,17 (1H, d, J = 5,3Hz), 2,31 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 546 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-220

[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-220)



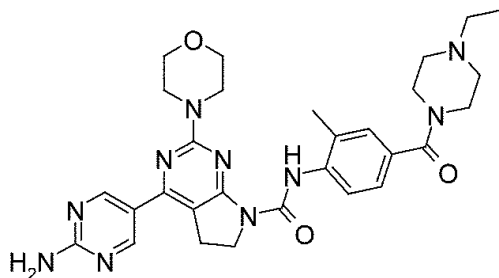
[000766] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (4-amino-3-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (26 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de [2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-220) como um pó branco acinzentado (11 mg, 21%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,39 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,33-7,26 (3H, m), 5,76 (1H, s), 4,06 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,71 (4H, s), 3,35 (13H, s), 3,18 (2H, s), 2,66 (2H, s), 2,32 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 559 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-221

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-221)



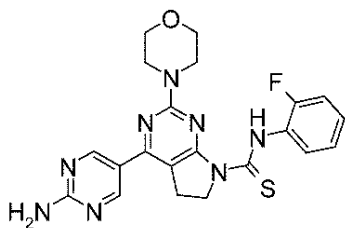
[000767] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (4-amino-3-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (28 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como a Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de [4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-221) como um pó branco acinzentado (10 mg, 19%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,48 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,28-7,24 (2H, m), 5,39 (1H, d, J = 4,0Hz), 4,23 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,78 (16H, s), 3,25 (2H, t, J = 8,5Hz), 2,50 (2H, dd, J = 13,7, 6,9 Hz), 2,34 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 573 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-222

(2-flúor-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-222)



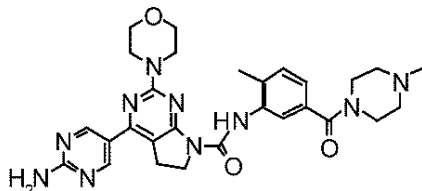
[000768] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e isotiocianato de 2-fluorofenila (54,6 μ l, 0,445 mmol) ao invés de isotiocianato de o-tolila, tiouréia foi formada da mesma maneira como no Exemplo 1-D-210, para obter um produto bruto de (2-flúor-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico como um sólido marrom (120 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-222) como um pó amarelo (54,5 mg, 80%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,74 (1H, s), 8,87 (2H, s), 8,03 (1H, dt, J = 7,9, 1,8Hz), 7,51-7,06 (5H, m), 4,38 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,71-3,65 (8.H, m), 3,26 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 453 (M+H) $^+$.

Exemplo 1-D-223

[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-223)



[000769] Da mesma maneira como no Exemplo 1-D-218, utilizando 1-metil-piperazina (0,53 ml) ao invés de morfolina, um produto bruto de [2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

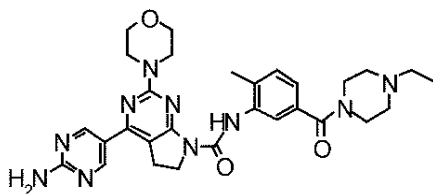
pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (123 mg) de [2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, [2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (29 mg, 34%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,4 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,33 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,10 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,70 (8H, m), 3,33-3,25 (6H, m), 2,52-2,31 (7H, m), 2,20 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 559 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-224

[5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-224)



[000770] Da mesma maneira como no Exemplo 1-D-218, utilizando 1-etil-piperazina (0,6 ml) ao invés de morfolina, um produto bruto de [2-metil-5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (126 mg) de [2-metil-5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, [5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

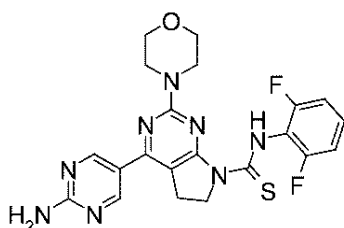
d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (82 mg, 93%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 10,4 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,33 (1H, m), 7,23 (2H, s), 7,10 (1H, m), 4,07 (2H, m), 3,70 (8H, m), 3,39-3,24 (6H, m), 2,52-2,31 (9H, m), 1,00 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-225

(2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-225)



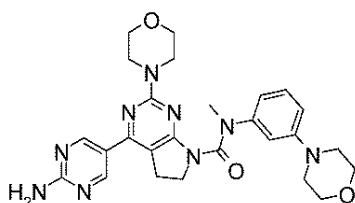
[000771] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e isotiocianato de 2,6-difluorofenila (57,0 μl , 0,441 mmol) ao invés de isotiocianato de o-tolila, tiouréia foi formada da mesma maneira como no Exemplo 1-D-210, para obter um produto bruto de (2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico como um sólido amarelo (108 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-225) como um pó amarelo (59,4 mg, 85%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,21 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,50-7,16 (3H, m), 5,76 (2H, brs), 4,35 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,87-3,37 (8H, m), 3,28 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-226

metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-226)

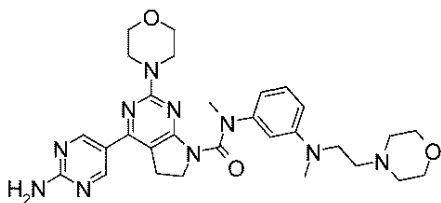


[000772] Utilizando (3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (112 mg) e morfolina (15,5 mg) ao invés de 2-piperazin-1-il-etanol, da mesma maneira como a Etapa C no Exemplo 1-D-153, (3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (1-D-226) como um sólido amarelo (47,3 mg, 61%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,82 (2H, s), 7,21 (1H, t, J = 8,1Hz), 6,83-6,67 (3H, m), 5,92 (2H, brs), 3,94-3,68 (14H, m), 3,43 (3H, s), 3,14-3,03 (6H, m).
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 518 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-227

metil-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-227)



[000773] Utilizando (3-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (112 mg) e metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (25,8 mg) obtidos na Etapa A no Exemplo 1-D-139 ao invés de 2-piperazin-1-il-etanol, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-153, {3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido

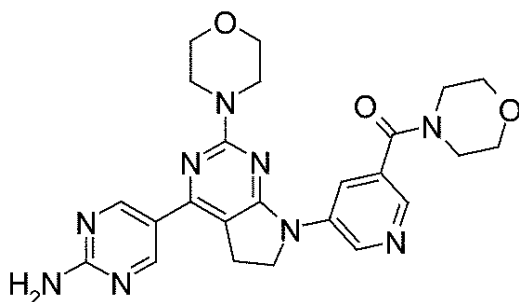
4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-227) como um sólido marrom (18,6 mg, 22%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (2H, s), 7,15 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,62-6,47 (3H, m), 5,24 (2H, brs), 3,88-3,65 (14H, m), 3,46-3,37 (5H, m), 3,07 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,91 (3H, s), 2,51-2,39 (6H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 575 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 1-D-228

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona (D-228)



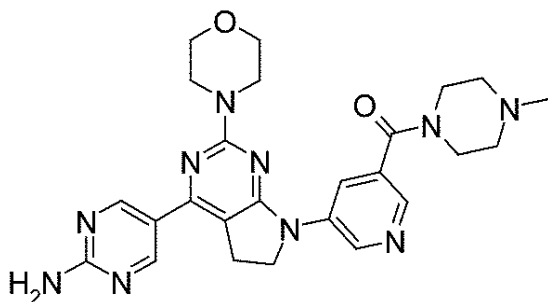
[000774] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (5-bromopiridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona (38 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira como o Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-228) como um pó amarelo (45 mg, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,21 (1H, d, $J = 2,8\text{Hz}$), 8,83 (2H, s), 8,28 (2H, d, $J = 1,3\text{Hz}$), 8,23 (2H, t, $J = 2,2\text{Hz}$), 5,76 (1H, s), 4,14 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,71 (14H, s), 3,55-3,51 (2H, m), 3,34 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-229

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-229)



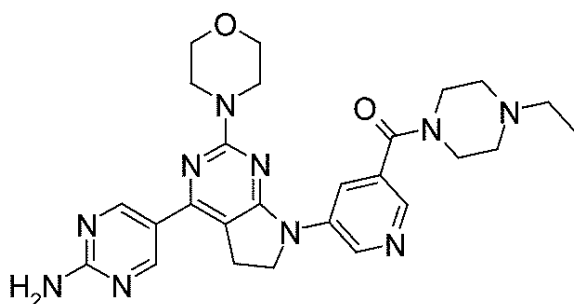
[000775] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (5-bromo-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (40 mg, preparado de acordo com Etapa A no Exemplo 1-D-25) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira como o Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-3-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-229) como um pó amarelo pálido (42 mg, 91%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,18 (1H, s), 8,83 (2H, s), 8,26 (2H, s), 7,13 (1H, s), 5,76 (1H, s), 4,14 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,71 (8H, s), 3,34 (10H, s), 2,40 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 503 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-230

{5-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-230)



[000776] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (5-bromo-piridin-3-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (42 mg, preparado de acordo com a Etapa A no Exemplo 1-D-25) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [5-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-piridin-3-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-230) como um pó amarelo pálido (46 mg, 96%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,16 (1H, s), 8,83 (2H, d, J = 1,0Hz), 8,25 (2H, s), 7,13 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 1,3Hz), 4,15 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,71 (8H, s), 3,34 (8H, s), 2,44 (2H, s), 1,04 (3H, s).

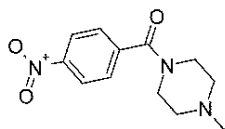
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 517 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-231

[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-231)

Etapa A

(4-Metil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona

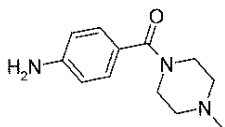


[000777] Utilizando ácido 4-nitro-benzóico (1 g) ao invés de ácido 3-

nitro-benzóico, e 1-metil-piperazina (797 µl) ao invés de 1-etil-piperazina, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto.

Etapa B

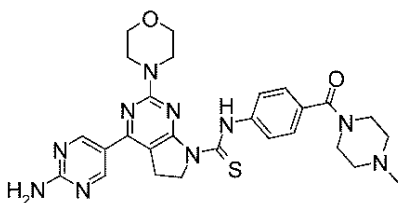
(4-Amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



[000778] Utilizando (4-metil-piperazin-1-il)-(4-nitro-fenil)-metanona obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (291 mg, 22%).

Etapa C

[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-231)



[000779] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e (4-amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (39,5 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, e tiofosgeno (22,9 µl) ao invés de trifosgeno, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-

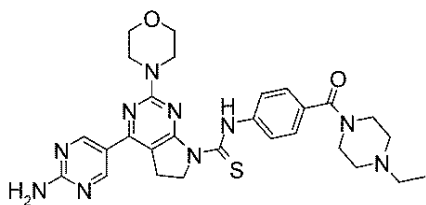
231) como um sólido amarelo (28,1 mg, 33%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 13,10 (1H, s), 8,88 (2H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,4Hz), 4,38 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,74-3,67 (8H, brm), 3,52-3,38 (4H, brm), 3,26 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,17-3,04 (4H, brm), 2,83 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-232

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-232)



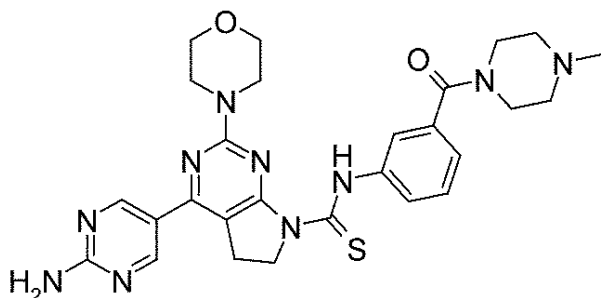
[000780] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e (4-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (42 mg) obtidos na Etapa B no Exemplo 1-D-103 ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluorofenilamina, e tiofosgênio (22,9 μ l) ao invés de trifosgênio, da mesma maneira como a Etapa D no Exemplo 1-D-18, [4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-232) como um sólido incolor (54,1 mg, 62%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 13,11 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,6Hz), 4,39 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,72 (8H, s), 3,59-3,44 (4H, brm), 3,28 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,22-3,01 (6H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 575 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-233

[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-233)



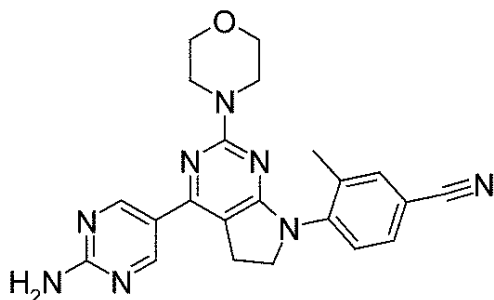
[000781] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e (3-amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (56 mg) ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona na Etapa C no Exemplo 1-D-17, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-17, um produto bruto de [3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-233) como um pó marfim (11 mg, 13%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 13,07 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,80 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,29 (2H, s), 7,25-7,23 (1H, m), 4,38 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,70 (8H, brs), 3,61 (4H, brs), 3,27 (2H, t, J = 8,1Hz), 2,33 (4H, brs), 2,20 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-234

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzonitrila (D-234)



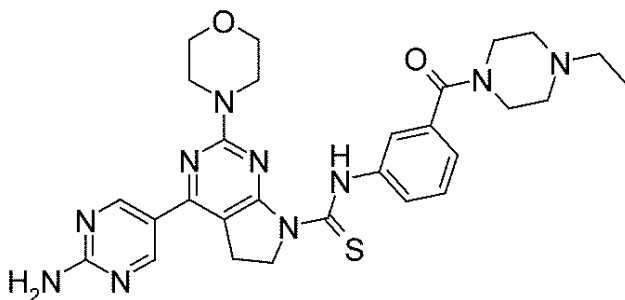
[000782] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (300 mg) e 3-metil-4-bromobenzonitrilo (120 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico utilizado no Exemplo 1-D-8, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzonitrila foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima utilizando 54 mg do produto bruto, para obter o composto desejado (D-234) como um pó marfim (32 mg, 94%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,81 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J = 8,4, 1,6\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,07 (2H, s), 4,03 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,56 (8H, brs), 3,31 (2H, brs), 2,26 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 415 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-235

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-235)



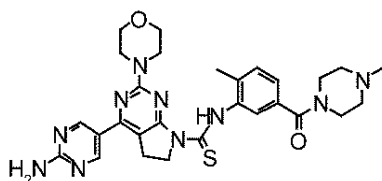
[000783] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e (3-amino-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (105 mg) ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona na Etapa C no Exemplo 1-D-17, da mesma maneira como a Etapa C no Exemplo 1-D-17, um produto bruto de [3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-235) como um pó amarelo pálido (22 mg, 26%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 13,07 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,80 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,29 (2H, s), 7,26-7,23 (1H, m), 4,38 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,70 (8H, s), 3,66-3,63 (2H, m), 3,42 (4H, brs), 3,27 (2H, brs), 2,40 (4H, brs), 1,02 (3H, t, J = 7,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 575 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-236

[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-236)



[000784] Da mesma maneira como o Exemplo 1-D-17, utilizando 1-metil-piperazina ao invés de 1-etilpiperazina, um produto bruto de [2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido. Utilizando um produto bruto (82 mg) de [2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, [2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido como um pó incolor (7 mg).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 12,5 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,45 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,29 (2H, s), 7,23 (1H, m), 4,39 (2H, m), 3,65 (8H, m), 3,60-3,24 (6H, m), 2,31-2,20 (7H, m), 2,18 (3H, s).

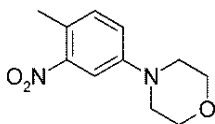
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 575 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-237

(2-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-237)

Etapa A

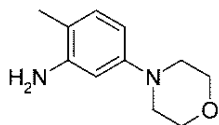
4-(4-Metil-3-nitro-fenil)-morfolina



[000785] A 4-bromo-1-metil-2-nitro-benzeno (500 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (120 mg) e fosfato de potássio (928 mg), morfolina (242 mg), S-Phos (95 mg) e DMF desaerado (5 ml) foram adicionados, seguidos por irradiação de onda ultrassônica durante 5 minutos. Estes foram agitados a 110°C durante 5 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, foi adicionada água, seguida por extração com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. Após o sulfato de magnésio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila=4/1), para obter o composto desejado como um sólido laranja (478 mg, 93%).

Etapa B

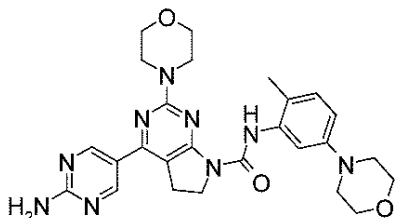
2-Metil-5-morfolin-4-il-fenilamina



[000786] A uma solução de metanol (10 ml) de 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-morfolina (22 mg) obtida na Etapa A, zinco (65 mg) e cloreto de amônio (16 mg) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 3 horas. Após filtração através de Celite, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=30/1), para obter o composto desejado como um sólido incolor (17 mg, 90%).

Etapa C

(2-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-237)



[000787] A uma solução de 1/1 de diclorometano/ água de hidrogenocarbonato de sódio saturada (14 ml) de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), fosgeno (20%-solução de tolueno, 0,41 ml) foi adicionado gota a gota, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A camada orgânica foi extraída, e secada sobre sulfato de magnésio. Após o sulfato de magnésio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. A este, diclorometano (7 ml) foi adicionado, e 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina (59 mg) obtido na Etapa B e trietilamina (58 µl) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante toda a noite. A estes, foram adicionados

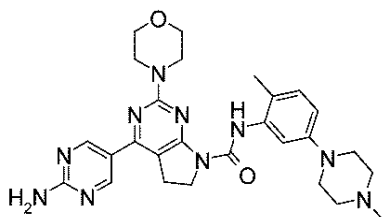
água e HCl aquoso a 1M foram adicionados, seguidos por extração com diclorometano/metanol=50/1, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), para obter (2-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com Desproteção método 2, para obter o composto desejado (D-237) como um sólido marfim (131 mg, 91%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,30 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,35 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,69 (1H, dd, $J = 2,6\text{Hz}$, $8,3\text{Hz}$), 5,32 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,80 (12H, m), 3,20 (6H, m), 2,24 (3H, s)

LCMS (ESI+) m/z 518,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 1-D-238

[2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-238)



[000788] Utilizando 2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (69 mg) obtido utilizando 1-metil-piperazina ao invés de morfolina da mesma maneira como na Etapa A e na Etapa B no Exemplo 1-D-237, ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-237, [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

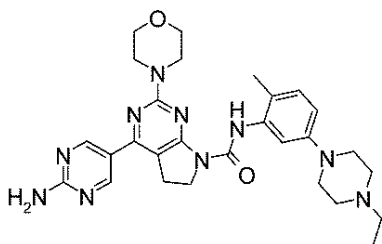
pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com método 2 de desproteção, para obter o composto desejado (D-238) como um sólido marfim (82 mg, 56%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,30 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,34 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,71 (1H, dd, $J = 8,3\text{Hz}$, $2,2\text{Hz}$), 5,27 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,78 (8H, m), 3,20 (6H, m), 2,56 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,23 (3H, s)

LCMS (ESI+) m/z 531,19 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 1-D-239

[5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-239)



[000789] Utilizando 5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenilamina (73 mg) obtido utilizando 1-etil-piperazina ao invés de morfolina da mesma maneira como Etapa A e Etapa B no Exemplo 1-D-237, ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (200 mg), da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-237, [5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com Desproteção método 2, para obter o composto desejado (D-239) como um sólido marfim (62 mg, 41%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,20 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,34 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$),

7,10 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,71 (1H, dd, J = 8,3Hz, 2,6Hz), 5,31 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,59 (4H, m), 2,48 (2H, q, J = 7,2Hz), 2,23 (3H, s), 1,12 (3H, t, J = 7,2Hz)

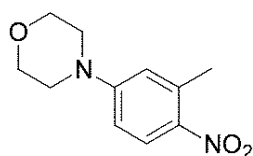
LCMS (ESI+) m/z 545,15 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-240

(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-240)

Etapa A

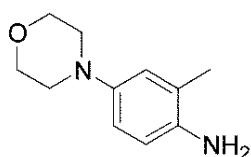
4-(3-Metil-4-nitro-fenil)-morfolina



[000790] A uma solução de DMSO (8 ml) de 4-flúor-2-metil-1-nitro-benzeno (500 mg), foram adicionados carbonato de potássio (668 mg) e morfolina (0,42 ml), seguidos por agitação a 80°C durante 18 horas. Estes foram resfriados para temperatura ambiente, foi adicionada e água (30 ml), seguida por extração com acetato de etila (50 ml×2). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, seguida por secagem sobre sulfato de magnésio. Após o sulfato de magnésio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, para obter o composto desejado como um sólido amarelo (680 mg, 95%).

Etapa B

2-Metil-4-morfolin-4-il-fenilamina

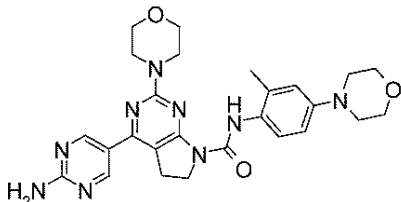


[000791] Utilizando 4-(3-metil-4-nitro-fenil)-morfolina (680 mg) obtido na Etapa A ao invés de 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-morfolina, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-237, o composto desejado foi

obtido como um sólido marrom (550 mg, 94%).

Etapa C

(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-240)



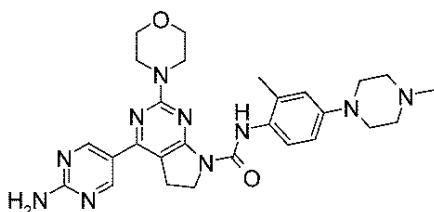
[000792] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 2-metil-4-morfolin-4-il-fenilamina (39 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-237, (2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Utilizando 195 mg deste composto, o grupo PMB foi removido de acordo com método 2 de desproteção, para obter o composto desejado (D-240) (90 mg, 63%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,23 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,47 (1H, m), 6,82 (2H, m), 5,31 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,88 (4H, m), 3,77 (8H, m), 3,23 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,15 (4H, m), 2,30 (3H, s)

LCMS (ESI+) m/z 518,1 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-241

[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-241)



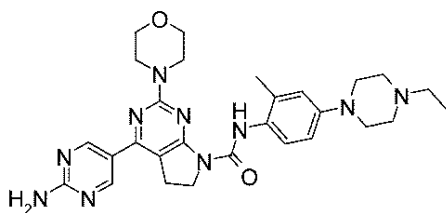
[000793] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), e 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (63 mg) obtidos utilizando 1-metil-piperazina ao invés de morfolina da mesma maneira como na Etapa A e na Etapa B no Exemplo 1-D-240, ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-237, [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com método 2 de desproteção, para obter o composto desejado (D-241) (110 mg, 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,21 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,7Hz), 6,82 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 8,5Hz), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,61 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,28 (3H, s)

LCMS (ESI+) m/z 531,2 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-242

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-242)



[000794] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), e 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenilamina (67 mg) obtidos utilizando 1-etil-piperazina ao invés de morfolina da mesma maneira como na Etapa A e na Etapa B no Exemplo 1-D-240, ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-237, [4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-

metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com método 2 de desproteção, para obter o composto desejado (D-242) (110 mg, 76%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,20 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,43 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,82 (2H, m), 5,32 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,62 (4H, m), 2,49 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,29 (3H, s), 1,14 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$)

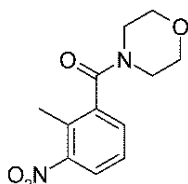
LCMS (ESI+) m/z 545,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 1-D-243

[2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-243)

Etapa A

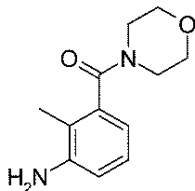
(2-Metil-3-nitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona



[000795] A uma solução de DMF (10 ml) de ácido 2-metil-3-nitrobenzóico (500 mg) e morfolina (361 mg), WSCI (793 mg), HOBt (560 mg) e N-etildisopropilamina (1,44 ml) foram adicionados, seguidos por agitação em temperatura ambiente. A estes, foi adicionada água, seguida por extração com acetato de etila, que foi subsequentemente lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=40/1 a 10/1), para obter o composto desejado (587 mg, 85%).

Etapa B

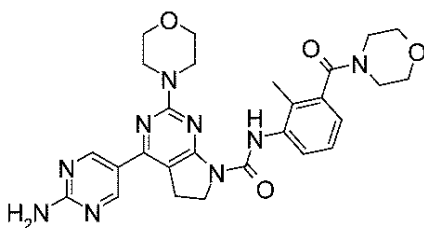
(3-amino-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona



[000796] Utilizando (2-metil-3-nitro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (587 mg) obtido na Etapa A ao invés de 4-(4-metil-3-nitro-fenil)-morfolina, da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-237, o composto desejado foi obtido (385 mg, 75%).

Etapa C

[2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-243)



[000797] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) e (3-amino-2-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (67 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-237, [2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 2 de desproteção, para obter o composto desejado (D-243) (60 mg, 40%).

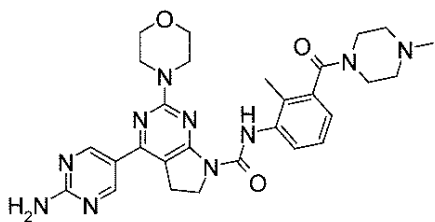
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,44 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,5Hz), 5,30 (2H, s), 4,22 (2H,

t, J = 8,5Hz), 3,82 (12H, m), 3,57 (2H, m), 3,26 (4H, m), 2,27 (3H, s)

LCMS (ESI+) m/z 546,2 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-244

[2-metil-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-244)



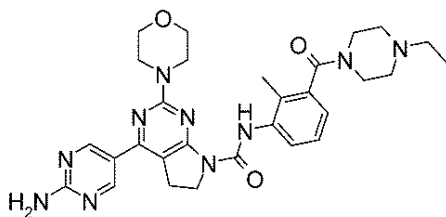
[000798] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), e (3-amino-2-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (71 mg) obtidos utilizando 1-metil-piperazina ao invés de morfolina da mesma maneira como na Etapa A e na Etapa B no Exemplo 1-D-243, ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-237, [2-metil-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com método 2 de desproteção, para obter o composto desejado (D-244) (45 mg, 29%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,42 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,66 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,4Hz), 5,28 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,81 (10H, m), 3,57 (2H, m), 3,25 (4H, m), 2,28 (8H, m)

LCMS (ESI+) m/z 559,2 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-245

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-245)



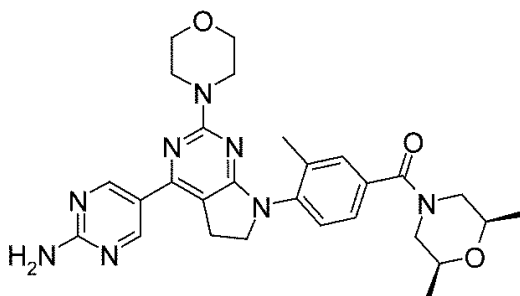
[000799] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg), e (3-amino-2-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (76 mg) obtidos utilizando 1-etil-piperazina ao invés de morfolina da mesma maneira como na Etapa A e na Etapa B no Exemplo 1-D-243, ao invés de 2-metil-5-morfolin-4-il-fenilamina, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-237, [3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com Desproteção método 2, para obter o composto desejado (D-245) (45 mg, 28%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,42 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,65 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 5,28 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,82 (10H, m), 3,26 (4H, m), 2,52 (2H, m), 2,44 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,26 (3H, s), 1,09 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$)

LCMS (ESI+) m/z 573,2 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-246

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (D-246)



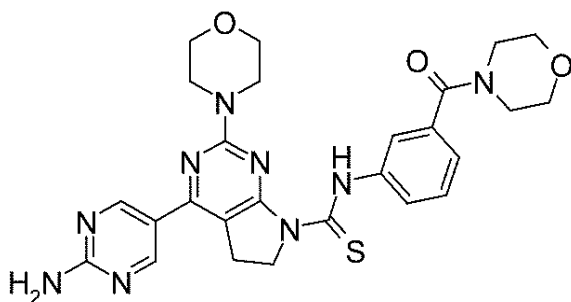
[000800] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (44 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-246) como um pó amarelo pálido (22 mg, 45%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 8,70 (2H, s), 7,43-7,38 (3H, m), 4,20 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,67 (14H, brs), 3,35 (2H, t, J = 8,4Hz), 2,31 (3H, s), 1,29-1,08 (6H,m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 531 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-247

[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-247)



[000801] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (81 mg) e (3-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (34 mg) ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona na Etapa C no Exemplo 1-D-17, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-17, um produto bruto de [3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-

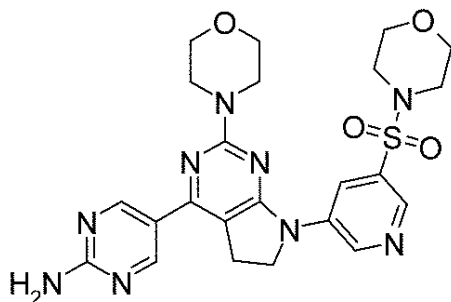
metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-247) como um pó amarelo pálido (50 mg, 61%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 13,07 (1H, s), 8,87 (2H, s), 7,82 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,50 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,28-7,24 (1H, m), 7,28 (2H, s), 4,39 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,27 (2H, brs), 3,71 (8H, s), 3,62 (8H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 548 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-248

5-{7-[5-(Morfolina-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-248)



[000802] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 4-(5-bromo-piridina-3-sulfonil)-morfolina (preparado de cloreto de 5-bromo-piridina-3-sulfonila e morfolina, 60 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico utilizado no Exemplo 1-D-8, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-248) como um pó marfim (65 mg, 67%).

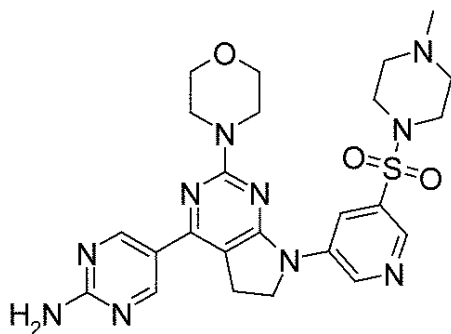
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,18 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 8,99 (1H, d, $J =$

2,3Hz), 8,84 (2H, s), 8,52 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,12 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,74-3,66 (12H, m), 3,37 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,97-2,93 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 526 ($M+H$)⁺.

Exemplo 1-D-249

5-{7-[5-(4-Metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-249)



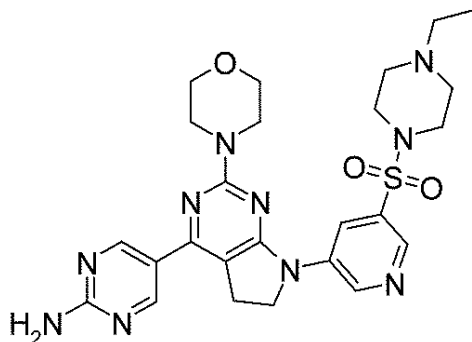
[000803] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 1-(5-bromo-piridina-3-sulfonil)-4-metil-piperazina (preparado de cloreto de 5-bromo-piridina-3-sulfonila e N-metilpiperazina, 65 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico utilizado no Exemplo 1-D-8, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-(5-{7-[5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-249) como um pó branco leitoso (66 mg, 66%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,17 (1H, s), 8,97 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,84 (2H, s), 8,52 (1H, s), 7,12 (2H, s), 4,22 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,75-3,70 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,97 (4H, brs), 2,38 (4H, brs), 2,15 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 539 ($M+H$)⁺.

Exemplo 1-D-250

5-{7-[5-(4-Etil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-250)



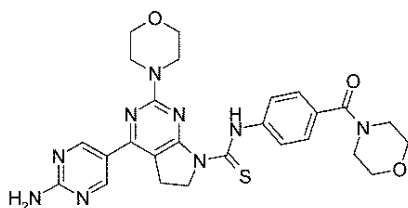
[000804] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 1-(5-bromo-piridina-3-sulfonil)-4-etil-piperazina (preparado de cloreto de 5-bromo-piridina-3-sulfonila e N-etilpiperazina, 70 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico utilizado no Exemplo 1-D-8, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de (5-{7-[5-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-250) como um pó branco leitoso (46 mg, 45%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,18(1H,s),8,96 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,84 (2H, s), 8,51 (1H, s), 7,17 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,75-3,69 (8H, m), 3,37 (2H, t, J = 7,8Hz), 2,95 (4H, brs), 2,43 (4H, brs), 2,30 (2H, q, J = 7,1Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 553 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-251

[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotiólico (D-251)



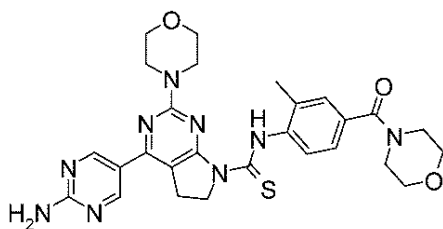
[000805] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (37,1 mg) obtidos na Etapa B no Exemplo 1-D-104 ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, e tiofosgeno (22,9 μ l) ao invés de trifosgeno, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, [4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido como um produto bruto. Além disso, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, o composto desejado (D-251) foi obtido como um sólido incolor (40,1 mg, 68%).

^1H -RMN (TFA- d_1) δ : 9,18 (2H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,60 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,74 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,12-4,04 (8H, brm), 4,01-3,95 (6H, brm), 3,82-3,77 (2H, brm), 3,33-3,26 (2H, brm).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 548 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-252

[2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-252)



[000806] Utilizando (bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e (4-amino-3-metil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (49,0 mg,

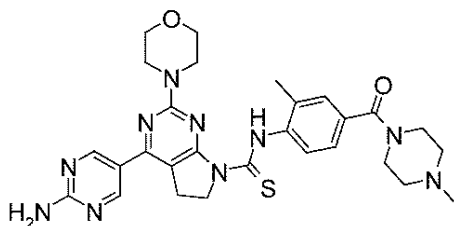
0,222 mmol) ao invés de (4-etil-piperazina-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona, tiouréia foi formada da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-17, para obter um produto bruto de [2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico como um sólido marrom (80,2 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-252) como um pó amarelo (24,9 mg, 30%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,54 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,53 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,37 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 5,50 (2H, brs), 4,58 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,84-3,64 (12H, m), 3,25 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 2,34 (3H, s), 2,14-1,91 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-253

[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-253)



[000807] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e (4-amino-3-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (51,9 mg, 0,222 mmol) ao invés de (4-etil-piperazina-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona, tiouréia foi formada da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-17, para obter um produto bruto de [2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

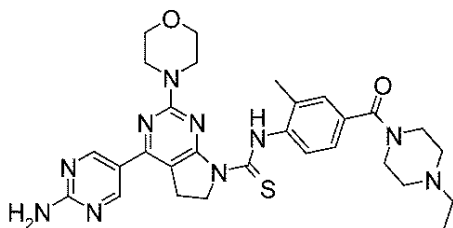
d]pirimidina-7-carbotióico como um sólido marrom (64,2 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-253) como um pó amarelo (32,7 mg, 38%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,57 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,58 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,39 (1H, s), 7,31 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 5,47 (2H, brs), 4,58 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,86-3,42 (16H, m), 3,26 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,81 (3H, s), 2,35 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 575 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-254

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-254)



[000808] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e (4-amino-3-metil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (55,0 mg, 0,222 mmol) ao invés de (4-etil-piperazina-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona, tiouréia foi formada da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-17, para obter um produto bruto de [4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico como um sólido marrom (68,4 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-254) como um pó amarelo (33,7 mg, 39%).

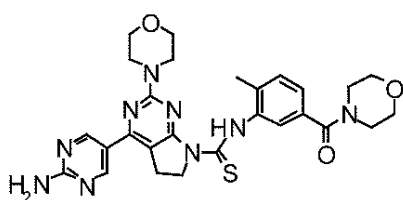
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,57 (1H, s), 8,92 (2H, s), 7,58 (1H, d, $J =$

8,1Hz), 7,39 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 8,1Hz), 5,44 (2H, brs), 4,58 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,75-3,72 (16H, m), 3,26 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,10 (2H, q, J = 6,9Hz), 2,35 (3H, s), 1,39 (1H, t, J = 6,9Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 589 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-255

[2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-255)



[000809] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-17, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina e (4-amino-3-metil-fenil)-(morfolina-4-il)-metanona ao invés de (4-etil-piperazina-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona, um produto bruto de [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido. Utilizando um produto bruto (150 mg) de [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, [2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido como um pó incolor (68 mg, 65%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) (ppm): 12,4 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,49 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,25 (2H, s), 4,35 (2H, m), 3,65-3,45 (16H, m), 3,30 (2H, m), 2,26 (3H, s).

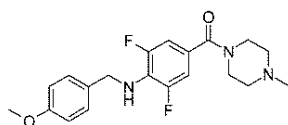
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 562 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-256

[2,6-difluoro-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-256)

Etapa A

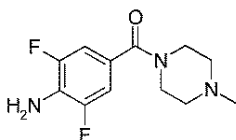
[3,5-Difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



[000810] Utilizando ácido 3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-benzóico (95,4 mg) obtido na Etapa B no Exemplo 1-D-24 e 1-metil-piperazina (43,3 µl) ao invés de 1-etil-piperazina, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-24, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (82 mg, 67%).

Etapa B

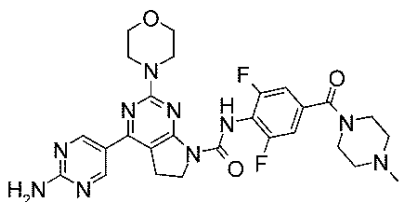
(4-Amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



[000811] Utilizando [3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (82 mg) obtido na Etapa A ao invés de [3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-24, o composto desejado foi obtido (46 mg, 82%).

Etapa C

[2,6-difluoro-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-256)



[000812] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (46 mg) obtidos na Etapa B ao invés de (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, da mesma maneira como na Etapa E no Exemplo 1-D-24, [2,6-difluoro-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-256) como um sólido incolor (3,0 mg, 3%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,59 (1H, s), 8,85 (2H, s), 7,27 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 7,23 (2H, brs), 4,04 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,78-3,52 (10H, brm), 3,30-3,20 (4H, brm), 2,41-2,26 (4H, brm), 2,20 (3H, s).

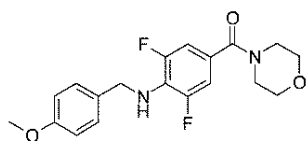
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 581 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-257

[2,6-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-257)

Etapa A

[3,5-Difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona

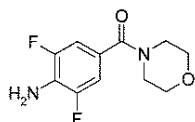


[000813] Utilizando ácido 3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-benzóico (95,4 mg) obtido na Etapa B no Exemplo 1-D-24 e morfolina

(33,8 µl) ao invés de 1-etil-piperazina, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-24, o composto desejado foi obtido como um produto bruto (111 mg, 94%).

Etapa B

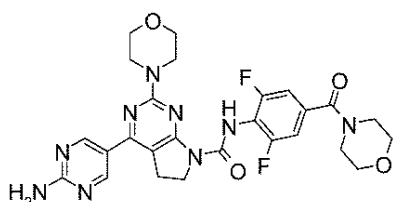
(4-Amino-3,5-difluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona



[000814] Utilizando [3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona (111 mg) obtido na Etapa A ao invés de [3,5-difluoro-4-(4-metóxi-benzilamino)-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-24, o composto desejado foi obtido (58,5 mg, 79%).

Etapa C

[2,6-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-257)



[000815] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (43,6 mg) obtidos na Etapa B ao invés de (4-amino-3,5-difluoro-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona, da mesma maneira como na Etapa E no Exemplo 1-D-24, [2,6-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de des-

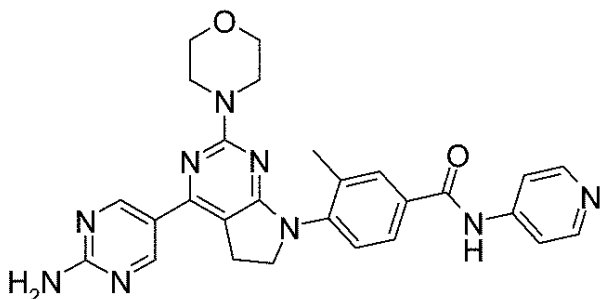
proteção, para obter o composto desejado (D-257) como um sólido incolor (12,1 mg, 14%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,59 (1H, s), 8,84 (2H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,21 (1H, s), 4,03 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,74-3,55 (16H, brm), 3,26-3,21 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 568 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-258

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (D-258)



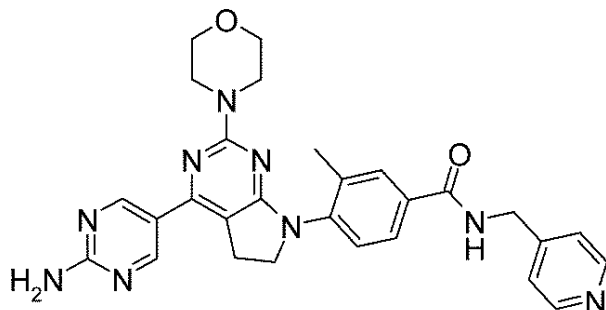
[000816] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e 4-bromo-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (41 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-258) como um pó amarelo pálido (22 mg, 9%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,12 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 5,8Hz), 8,09 (1H, d, J = 6,8Hz), 7,94 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,33 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,95 (1H, s), 4,05 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,56 (4H, s), 3,39 (6H, s), 2,31 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 510 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-259

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-259)



(Etapa A)

Ácido 4-(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzóico

[000817] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e ácido 4-bromo-3-metilbenzóico (60 mg) ao invés de ácido 4-bromobenzóico, da mesma maneira como na Etapa A no Exemplo 1-D-19, um produto bruto de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzóico (31 mg, 25 %) foi obtido.

(Etapa B)

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-259)

[000818] Ácido 4-(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-benzóico obtido na etapa A acima (31 mg) e 4-(aminometil)-piridina (6 µl) foram tratados da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19 para fornecer um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-piridin-4-ilmetil-benzamida, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-259) como um óleo marrom pálido (10

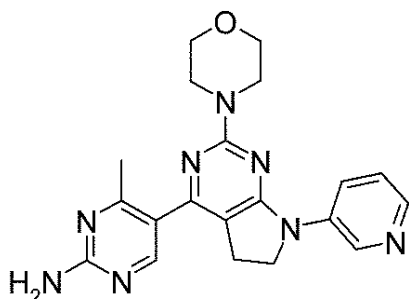
mg, 10%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,51 (2H, s), 7,86 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,78 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,45-7,41 (3H, m), 5,49 (2H, d, $J = 0,3\text{Hz}$), 4,64 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,64 (8H, brs), 3,39 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,33 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-260

4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-260)



(Etapa A)

[000819] A uma solução de (5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (1,28 g) obtida através da reação de 5-bromo-4-metil-pirimidin-2-ilamina e cloreto de 4-metoxibenzila em DMF na presença de 60% de hidreto de sódio oleoso, e triisopropila de ácido bórico (1,94 ml) em THF/tolueno (4,2 ml/17 ml), a -78°C , foi adicionada solução de n-butil lítio-hexano (1,6 M, 4,5 ml) gota a gota, seguida por agitação a -78°C durante 1 hora. À mistura reacional, foi adicionada água (10 ml), e um precipitado incolor resultante da adição de HCl concentrado (500 μl) foi filtrado, para obter ácido 2-{bis-(4-metóxi-benzil)-amino}-4-metil-pirimidin-5-borônico. Em seguida, o precipitado incolor resultante (787 mg), pinacol (248 mg) e sulfato de magnésio (248 mg) foram agitados em diclorometano (10 ml) durante 1 hora, seguidos por filtração de insolúveis, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter bis-(4-metóxi-benzil)-[4-metil-5-(4,4,5,5-

tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (275 mg, 29%) como um amorfo incolor.

(Etapa B)

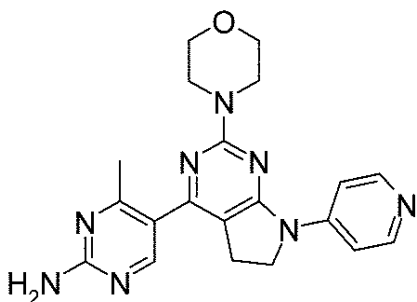
[000820] Utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (64 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-B-02 e bis-(4-metóxi-benzil)-[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (105 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-260 ao invés de bis-(4-metoxibenzil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-B-01, a mesma operação da Etapa D no Exemplo 1-B-01 foi realizada, para obter o composto desejado (D-260) como um pó amarelo pálido (34 g, 43%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,07 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,23 (1H, s), 8,23 (1H, dd, $J = 8,7, 3,0\text{Hz}$), 7,69 (1H, td, $J = 5,4, 2,7\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,7, 4,8\text{Hz}$), 6,77 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,67 (8H, brs), 3,04 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,33 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-261

4-Metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-261)



[000821] Utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (64 mg) obtido na Etapa C no Exemplo 1-B-01 e bis-(4-metóxi-benzil)-[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (105 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-260 ao invés de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-

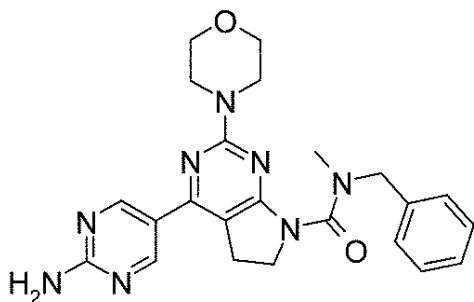
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-B-01, a mesma operação como na Etapa D no Exemplo 1-B-01 foi realizada, para obter o composto desejado (D-261) como um pó incolor (19 mg, 25%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,45 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 8,24 (2H, s), 7,81 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 6,79 (2H, s), 4,05 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,69 (8H, s), 3,04 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,32 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-262

benzil-metil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-262)



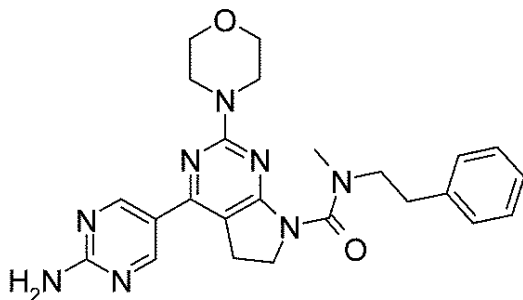
[000822] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80 mg) e N-metilbenzilamina (69 μl) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-D-18, da mesma maneira como a Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de benzil-metil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-262) como um pó incolor (20 mg, 30%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,76 (2H, s), 7,36-7,29 (5H, m), 7,09 (2H, s), 4,61 (2H, s), 3,84 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,57-3,50 (8H, m), 3,15 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,91 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 447 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-263

metil-fenetil-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-263)



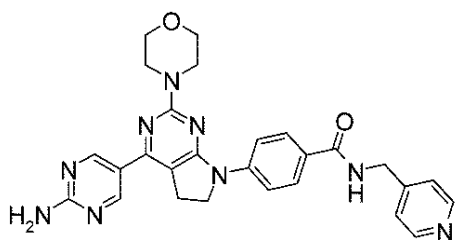
[000823] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80 mg) e N-metilfenotilamina (78 µl) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-D-18, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de metil-fenetil-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-263) como um pó incolor (37 mg, 56%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,76 (2H, s), 7,33-7,18 (5H, m), 7,08 (2H, s), 3,62-3,58 (12H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,99 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 7,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-264

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-264)



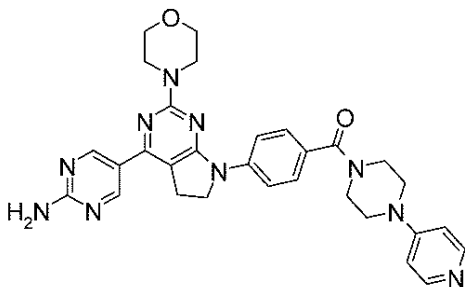
[000824] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 4-(aminometil)piridina (18,5 μ l, 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida como um sólido marrom (119 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-264) como um pó amarelo (46,7 mg, 76%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 8,17 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 8,01 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,55 (2H, d, $J = 3,6\text{Hz}$), 7,25 (2H, d, $J = 3,6\text{ Hz}$), 7,11-7,06 (3H, m), 4,16 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,78-3,69 (8H, m), 3,39-3,24 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 510 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-265

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-265)



[000825] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-

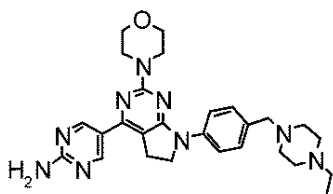
pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 1-(4-piridil)piperazina (29,7 mg, 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona como um sólido marrom (116 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-265) como um pó amarelo (47,4 mg, 69%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,32 (2H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,87 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,52 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 6,68 (2H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 5,22 (2H, s), 4,13 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,84-3,82 (8H, m), 3,42-3,38 (4H, m), 3,32 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 1,62-1,58 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-266

5-{7-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-266)



[000826] Da mesma maneira como no Exemplo 1-D-26, utilizando 1-etilpiperazina ao invés de 1-metilpiperazina, um produto bruto de 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina foi obtido. Utilizando um produto bruto (117 mg) de 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il-bis-(4-metóxi-benzil)-amina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-

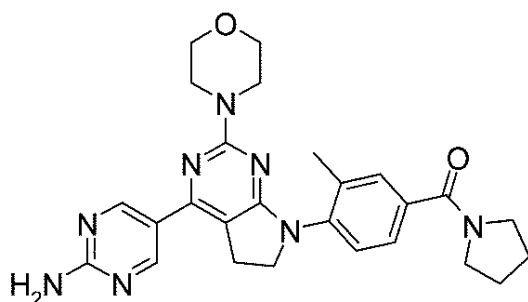
ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó incolor (61 mg, 77%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,79 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,29 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,05 (2H, s), 4,08 (2H, m), 3,70 (8H, s), 3,41-3,25 (4H, m), 2,55-2,28 (10H, m), 0,97 (3H, br.t).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-267

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona (D-267)



[000827] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (38 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-267) como um pó amarelo pálido (7 mg, 16%).

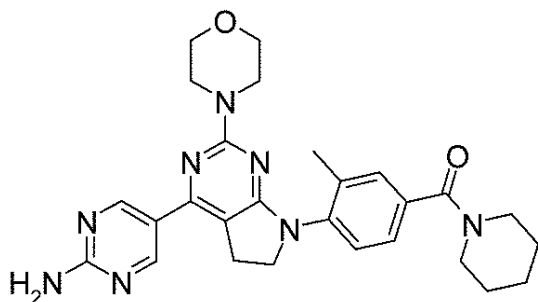
^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,86 (2H, s), 8,83 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,38 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,27 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,00 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,69 (8H, s), 3,50 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 3,32 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 2,28 (3H, s), 2,01-1,89 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-268

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

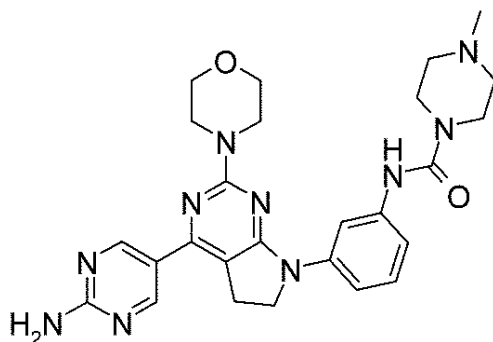
d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-piperidin-1-il-metanona (D-268)



[000828] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-piperidin-1-il-metanona (40 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-piperidin-1-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-268) como um pó marrom pálido (14 mg, 30%).
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,87 (3H, s), 7,99 (1H, s), 7,32-7,28 (3H, m), 3,99 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,69 (8H, s), 3,41 (2H, s), 3,32 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,28 (3H, s), 1,69-1,58 (6H, m).
 ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 501 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-269

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-amida de ácido 4-Metil-piperazina-1-carboxílico (D-269)



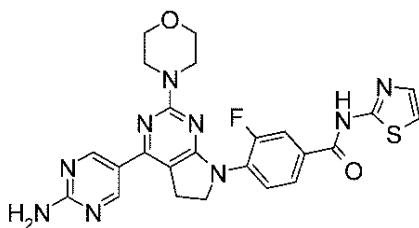
[000829] Utilizando {5-[7-(3-amino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (15 mg) ao invés de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, e N-metilpiperazina (3,2 µl) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-269) como um pó marrom pálido (12 mg, 100%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,84 (1H, s), 8,81 (2H, s), 8,31 (1H, s), 7,35-7,14 (4H, m), 4,05 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,72 (4H, dd, J = 17,1, 4,7Hz), 3,40 (14H, brs), 2,82 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 517 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-270

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-tiazol-2-il-benzamida (D-270)



[000830] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e 2-aminotiazol (23,6 mg, 0,236 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

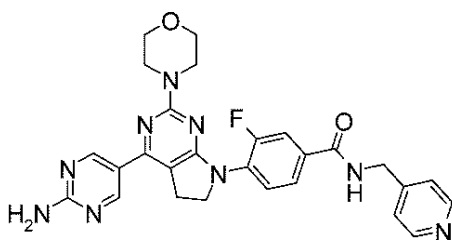
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-tiazol-2-il-benzamida como um sólido amarelo (132 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-270) como um pó amarelo (37,8 mg, 62%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,05 (1H, dd, $J = 12,7,2,0\text{Hz}$), 8,00 (1H, dd, $J = 7,7, 2,0\text{Hz}$), 7,88 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J = 3,6\text{Hz}$), 7,30 (1H, d, $J = 3,6\text{Hz}$), 7,22 (1H, m), 5,76 (2H, s), 4,18 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,66-3,62 (8H, m), 3,35 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 520 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-271

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-271)



[000831] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e 4-(aminometil)piridina (24,0 μ l, 0,236 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-4-ilmetil-benzamida como um sólido amarelo (134 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-271) como um pó amarelo (49,4 mg, 79%).

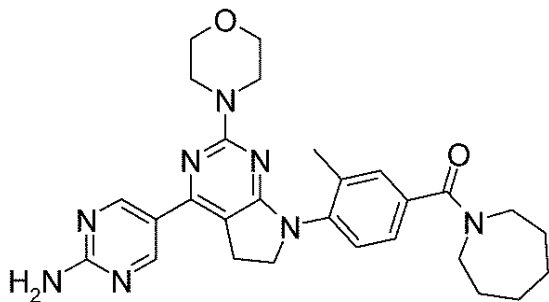
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,18 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 8,81 (2H, s), 8,51 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,88-7,76 (3H, m), 7,32 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,08 (2H, brs), 4,50 (2H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,63-3,60 (8H, m),

3,32-3,31 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 528 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-272

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-azepan-1-il-metanona (D-272)



[000832] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e azepan-1-il-(4-bromo-3-metil-fenil)-metanona (41 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de azepan-1-il-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-272) como um pó marrom pálido (16 mg, 33%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,1,2,0Hz), 4,01 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,46 (2H, t, J = 5,4Hz), 3,35 (10H, brs), 2,28 (3H, s), 1,84-1,64 (8H, m).

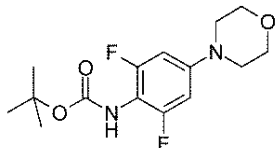
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 515 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-273

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-273)

Etapa A

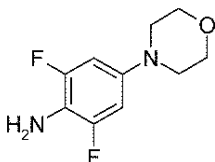
éster terc-butílico de ácido (2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-carbâmico



[000833] Utilizando N,N-di-Boc-4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (408 mg) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-18 e morfolina (130 μ l) ao invés de 1-etil-piperazina, da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-18, o composto desejado foi obtido como um produto bruto.

Etapa B

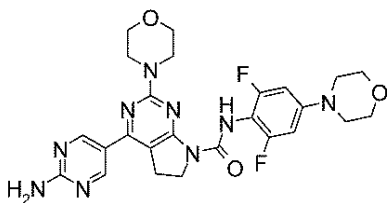
2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina



[000834] Utilizando éster terc-butílico de ácido (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-carbâmico obtido na Etapa A ao invés de N-Boc-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-18, o composto desejado foi obtido (49,5 mg, 23%).

Etapa C

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-273)



[000835] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (91,6 mg) e 2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (49,5 mg) obtidos na Etapa B ao in-

vés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-273) como um sólido amarelo (33,6 mg, 31%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,15 (1H, s), 8,83 (2H, s), 7,18 (2H, s), 6,74 (2H, d, $J = 11,5\text{Hz}$), 4,01 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,75-3,63 (12H, m), 3,23 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,19-3,12 (4H, brm).

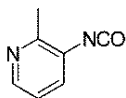
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 540 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-274

(2-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-274)

Etapa A

3-Isocianato-2-metil-piridina



[000836] A uma solução de acetonitrila (5 ml) de ácido 2-metilnicotínico (400 mg, 2,92 mmols) e DMF (11,2 μl , 0,156 mmol), foi adicionado dicloreto de oxalila (501 μl , 5,83 mmols) gota a gota, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, para obter um produto bruto de cloreto de ácido 2-metilnicotínico como um líquido amarelo (470 mg).

[000837] Este foi dissolvido em acetonitrila, e foi adicionada azida de sódio (227,5 mg, 3,50 mmols), seguida por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura reacional, foi adicionada água (40 ml), seguida por extração cinco vezes com diclorometano (30 ml). O extratos foram combinados, seguidos por secagem sobre sulfato de

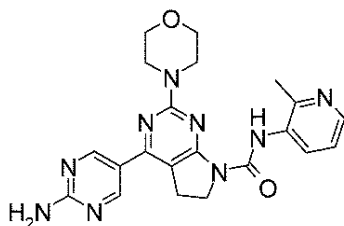
sódio. Subsequentemente, o sulfato de sódio foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de azida de 2-metil-nicotinoíla foi obtido como um sólido amarelo (490 mg).

[000838] A este, foi adicionado tolueno (5 ml), seguido por agitação a 50°C durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e concentrada sob pressão reduzida, desse modo um produto bruto de 3-isocianato-2-metil-piridina foi obtido como um sólido marfim (313 mg).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 135 ($M+H$)⁺.

Etapa B

(2-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-274)



[000839] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e um produto bruto (59,7 mg) de 3-isocianato-2-metil-piridina obtido na Etapa A ao invés de isocianato de 2-clorofenila, uréia foi formada da mesma maneira do Exemplo 1-D-217, para obter um produto bruto de (2-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um sólido amarelo (103 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-274) como um pó amarelo (14,4 mg, 22%).

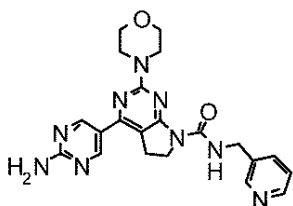
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10,69 (1H, s), 8,92 (2H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,9Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,43 (1H, dd, J = 4,9, 8,6Hz), 5,68 (2H,

brs), 4,24 (2H, t, J = 8,3Hz), 4,04-3,69 (8H, m), 3,27 (2H, t, J = 8,3Hz), 2,70 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 434 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-275

(piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-275)



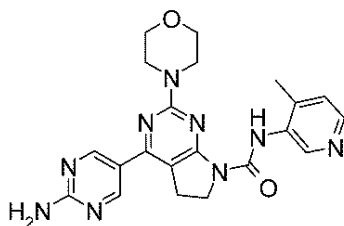
[000840] Da mesma maneira como no Exemplo 1-D-18, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 3-aminometil-piridina (0,03 ml) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, um produto bruto de (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (85 mg) de (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó amarelo (24 mg, 44%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,00 (2H, s), 8,90-8,10 (4H, m), 7,48-7,18 (4H, m), 4,71 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,68 (8H, m), 3,25 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 434 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-276

(4-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-276)



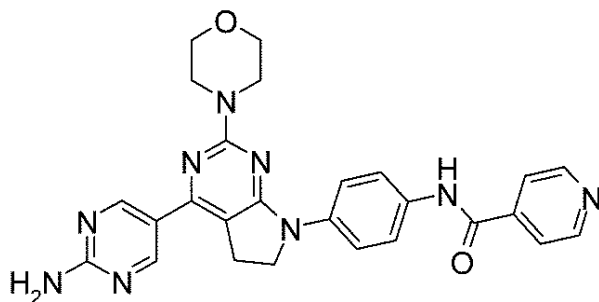
[000841] Utilizando ácido 4-metilnicotínico ao invés de ácido 2-metilnicotínico, da mesma maneira como na Etapa A no Exemplo 1-D-274, um produto bruto de 3-isocianato-4-metil-piridina foi obtido. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,0 mg, 0,148 mmol) e o produto bruto obtido (59,7 mg) de 3-isocianato-4-metil-piridina ao invés de isocianato de 2-clorofenila, uréia foi formada da mesma maneira como no Exemplo 1-D-217, para obter um produto bruto de (4-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico como um sólido amarelo (132 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-276) como um pó amarelo (51,0 mg, 79%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,59 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,86 (2H, s), 8,49 (1H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,29 (2H, brs), 4,08 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,79-3,60 (8H, m), 3,27 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 2,47 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 434 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-277

N-{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-isonicotinamida (D-277)



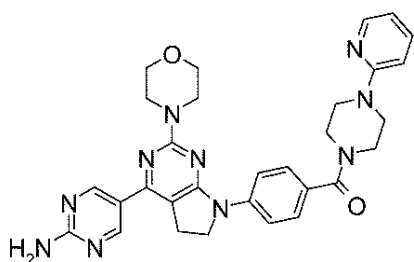
[000842] Utilizando {5-[7-(4-amino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (15 mg) ao invés de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina, e ácido isonicotínico (3,8 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, um produto bruto de N-[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-isonicotineamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-277) como um pó laranja (12 mg, 100%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,50 (2H, s), 8,79 (4H, s), 7,87 (2H, d, J = 4,8Hz), 7,82-7,77 (4H, m), 7,08 (1H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,69 (8H, brs), 3,26 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 496 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-278

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-278)



[000843] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 1-(2-piridil)piperazina (27,7 µl, 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

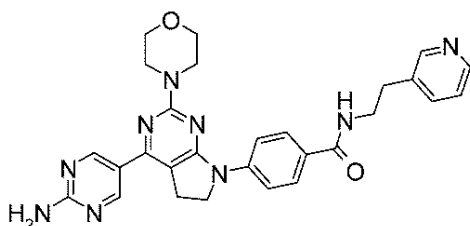
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona como um sólido marrom (88,2 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-278) como um pó amarelo (47,4 mg, 100%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,11 (1H, dd, J = 5,8, 1,8Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,81-7,78 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,26 (2H, brs), 7,11 (1H, d, J = 8,9Hz), 6,83 (1H, t, J = 5,8Hz), 4,16 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,80-3,63 (8H, m), 3,32 (2H, t, J = 7,9Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 565 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-279

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-279)



[000844] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 3-(2-aminoetil)piridina (21,4 μl , 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como um sólido marrom (72,0 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-279) como um pó amarelo (40,4 mg, 85%).

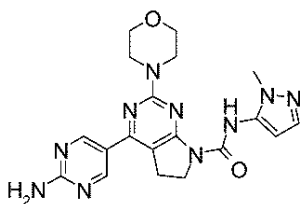
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,68 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,48 (1H, dd, J = 7,7,5,1Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,92 (2H,

d, J = 9,1Hz), 7,85 (2H, d, J = 9,1Hz), 7,70 (1H, t, J = 6,4Hz), 7,15 (2H, brs), 4,13 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,79-3,67 (8H, m), 3,57 (2H, dt, J = 6,4, 6,9Hz), 3,32 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,99 (2H, t, J = 6,9Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 524 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-280

(2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-280)



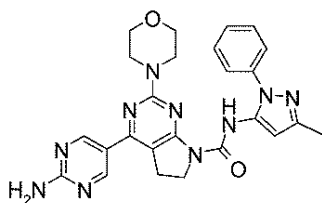
[000845] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e 2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (23,3 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, (2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-280) como um sólido incolor (27,9 mg, 33%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,56 (1H, s), 8,82 (2H, d, J = 10,2Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,22 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 1,8Hz), 4,03 (2H, t, J = 8,7Hz), 3,75-3,64 (11H, m), 3,24 (2H, t, J = 8,7Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 423 (M+H)⁺

Exemplo 1-D-281

(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-281)



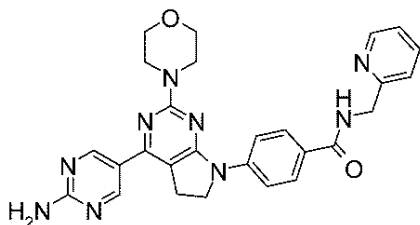
[000846] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (108 mg) e 5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina (41,6 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, (5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-281) como um sólido incolor (21,4 mg, 28%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,88 (1H, s), 8,79 (2H, s), 7,59-7,36 (5H, m), 7,22 (2H, s), 6,31 (1H, s), 4,04 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,48-3,36 (8H, brm), 3,22 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 2,21 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 499 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-282

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (D-282)



[000847] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 2-(aminometil)piridina (18,4 μl , 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como

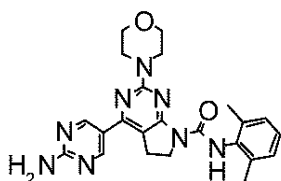
na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il]-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida como um sólido marrom (119 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-282) como um pó amarelo (41,8 mg, 90%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,12 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 8,82 (2H, s), 8,63 (1H, d, $J = 4,6\text{Hz}$), 8,02 (1H, m), 7,97 (4H, s), 7,55 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,51 (1H, m), 7,22 (2H, brs), 4,65 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,16 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,77-3,67 (8H, m), 3,32 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-283

(2,6-dimetil-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-283)



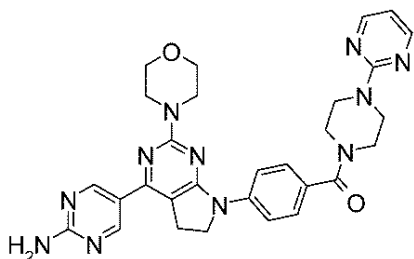
[000848] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-18, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 2,6-dimetil-anilina (34 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, um produto bruto de (2,6-dimetil-fenil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido. Utilizando um produto bruto (126 mg) de (2,6-dimetil-fenil)-amida de ácido 4-(2-bis-(4-metóxi-benzil)-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico, de acordo com o método 2 de desproteção acima, (2,6-dimetil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um pó incolor (82 mg, 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 10,2 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,13 (3H, s), 5,28 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,76 (8H, s), 3,25 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,31 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-284

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-284)



[000849] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (60,0 mg, 0,0909 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e diidrocloreto de 1-(2-pirimidil)piperazina (43,1 mg, 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona como um sólido marrom (131 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-284) como um pó amarelo (40,7 mg, 79%).

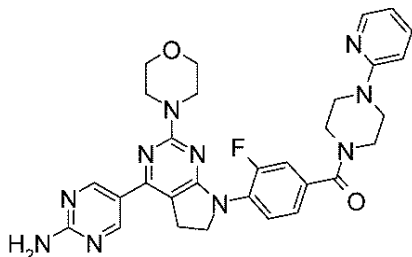
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,39 (2H, d, $J = 4,6\text{Hz}$), 7,93 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,12 (2H, brs), 6,67 (1H, t, $J = 4,6\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,86-3,52 (18H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-285

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-285)



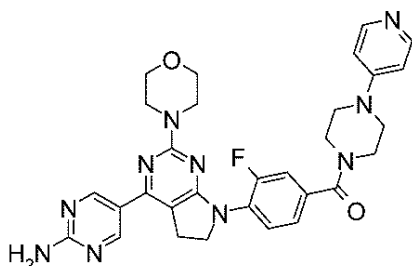
[000850] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e 1-(2-piridil)piperazina (38,5 mg, 0,236 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona como um sólido amarelo (139 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-285) como um pó amarelo (54,8 mg, 80%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,12 (1H, dd, J = 5,3, 1,6Hz), 7,81-7,72 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 11,7, 1,6Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 7,26 (2H, brs), 7,07 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,84-6,77 (1H, m), 4,11 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,73-3,56 (8H, m), 3,34 (2H, t, J = 7,9Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 583 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-286

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-286)



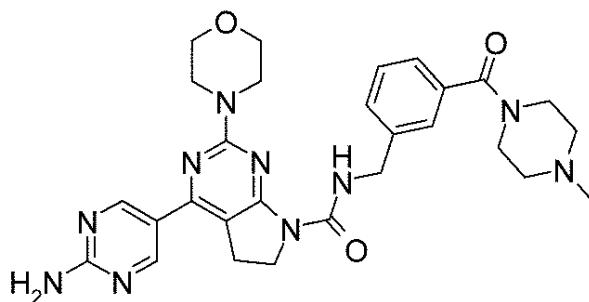
[000851] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e 1-(4-piridil)piperazina (38,5 mg, 0,236 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona como um sólido amarelo (142 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-286) como um pó amarelo (51,2 mg, 74%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,19 (1H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,77 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,45 (1H, dd, $J = 11,9, 1,8\text{Hz}$), 7,34 (1H, dd, $J = 8,1, 1,8\text{Hz}$), 7,10 (2H, brs), 6,85 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 4,10 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,71-3,38 (18H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-287

3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-287)



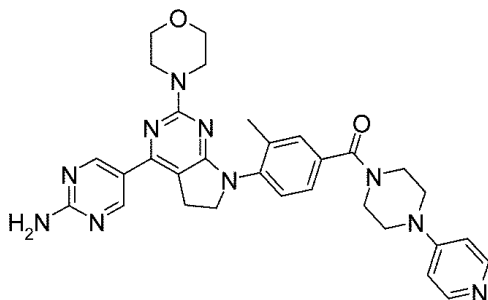
[000852] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (3-aminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (70 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como na Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de 3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-287) como um pó incolor (27 mg, 26%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,03 (1H, t, J = 5,2Hz), 8,80 (2H, s), 7,45 (2H, d, J = 4,9Hz), 7,37 (1H, s), 7,32 (1H, t, J = 4,4Hz), 7,19 (2H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,96 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,53-3,40 (16H, m), 3,17 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,29 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 559 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-288

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-288)



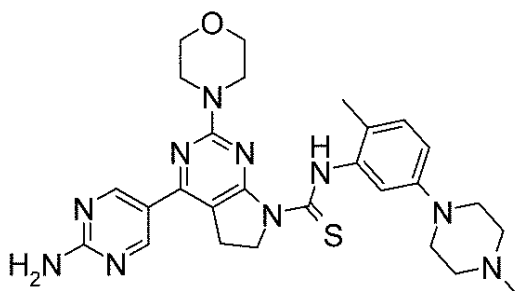
[000853] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (50 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (50 mg) obtidos da mesma maneira ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-288) como um óleo incolor (3 mg, 6%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 8,65 (2H, s), 8,19 (2H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,53 (1H, s), 7,47 (2H, s), 7,19 (2H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,23 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,87 (10H, brs), 3,68 (8H, brs), 3,36 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,34 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-289

[2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-289)



[000854] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) e 2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (69 mg) ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona na Etapa C no Exemplo 1-D-17, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-17, um produto bruto de [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-

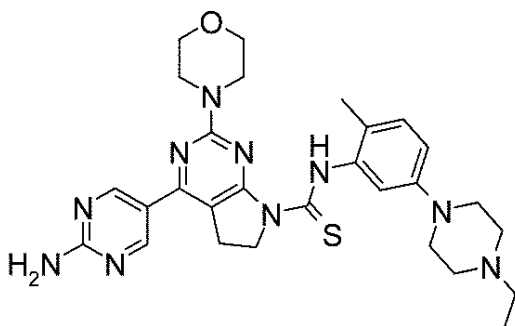
pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-289) como um sólido marfim (41 mg, 27%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,3 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,04 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 2,6, 8,3\text{Hz}$), 5,31 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,72 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,56 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 2,34 (3H, s), 2,22 (3H, s)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-290

[5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-290)



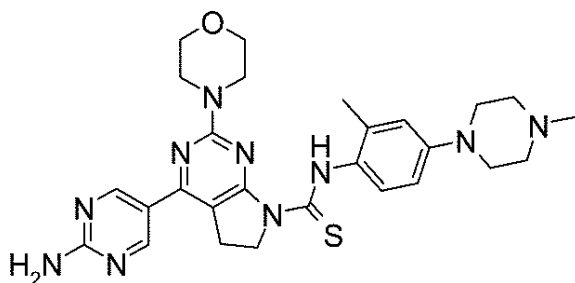
[000855] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) e 2-metil-5-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamina (73 mg) ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona na Etapa C no Exemplo 1-D-17, da mesma maneira como na Etapa C no Exemplo 1-D-17, um produto bruto de [2-metil-5-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-290) como um sólido marfim (65 mg, 42%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,3 (1H, s), 8,90 (2H, s), 7,17 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,04 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6\text{Hz}$), 5,33 (2H, s), 4,58 (2H, m), 3,73 (8H, m), 3,25 (6H, m), 2,59 (4H, m), 2,45 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,11 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-291

[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-Aminopirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-291)



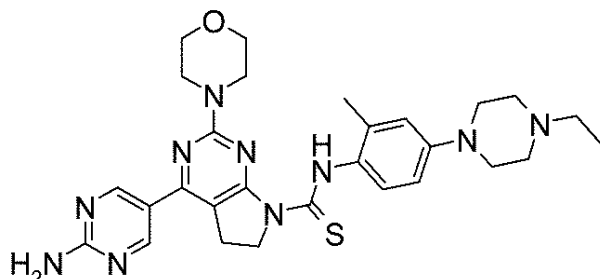
[000856] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) e 2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina (69 mg) ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona na Etapa C no Exemplo 1-D-17, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-17, um produto bruto de [2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-291) como um sólido amarelo (35 mg, 23%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,25 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,26 (1H, m), 6,81 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,73 (8H, m), 3,23 (6H, m), 2,56 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,28 (3H, s)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-292

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-292)



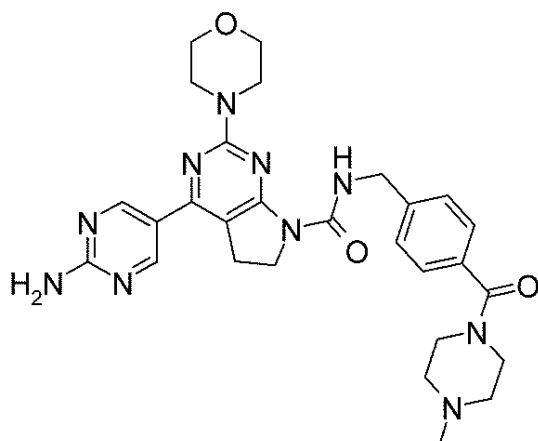
[000857] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (150 mg) e 2-metil-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamina (73 mg) ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-amino-4-metil-fenil)-metanona na Etapa C no Exemplo 1-D-17, da mesma maneira como Etapa C no Exemplo 1-D-17, um produto bruto de [2-metil-4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 1 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-292) como um sólido amarelo pálido (42 mg, 27%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 12,25 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,26 (1H, m), 6,81 (2H, m), 5,29 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,73 (8H, m), 3,23 (6H, m), 2,59 (4H, m), 2,49 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,27 (3H, s), 1,13 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$)

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-293

4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-293)



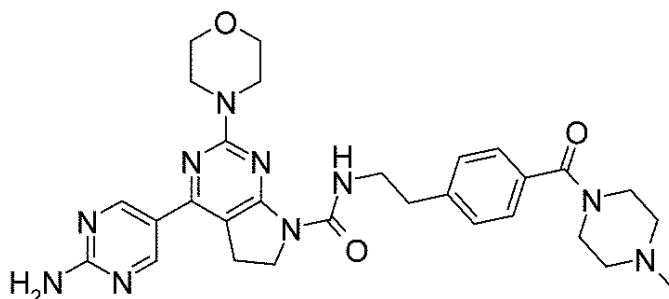
[000858] Ácido 4-(Terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzóico foi reagido com WSCI, HOBt, trietilamina e N-metilpiperazina em diclorometano, para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido [4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-carbâmico, e em seguida tratado com TFA, para obter (4-aminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (4-aminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (159 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-D-18, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de 4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-293) como um pó incolor (64 mg, 62%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,04 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,81 (2H, s), 7,40 (4H, dd, $J = 13,3, 8,3\text{Hz}$), 4,49 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 3,97 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,76-3,69 (8H, m), 3,49 (4H, brs), 3,20 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 2,30 (4H, brs), 2,19 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 559 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-294

{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-294)



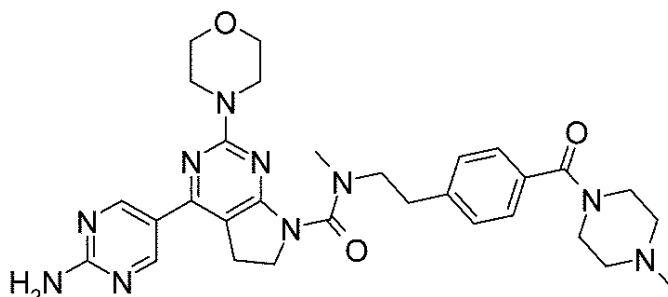
[000859] Ácido 4-(2-Terc-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico foi reagido com WSCI, HOBT, trietilamina e N-metilpiperazina em diclorometano, para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-carbâmico, e em seguida tratado com TFA, para obter [4-(2-amino-etil)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e [4-(2-amino-etil)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (39 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-D-18, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de {2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-294) como um pó incolor (121 mg, 97%).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,79 (2H, s), 8,68-8,64 (1H, m), 7,31 (2H, s), 7,07 (4H, dd, $J = 14,7, 7,4\text{Hz}$), 4,40 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,94 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,66-3,43 (12H, m), 3,17 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,87 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,27 (4H, brs), 2,18 (3H, s), 1,88 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-295

metil-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-295)



[000860] Ácido 4-(2-Terc-butoxicarbonilamino-etil)-benzóico foi reagido com WSCI, HOBT, trietilamina e N-metilpiperazina em diclorometano, para obter éster terc-butílico de ácido {2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-carbâmico, e em seguida ele foi reagido com hidreto de sódio e iodeto de metila em DMF, para obter um produto bruto de éster terc-butílico de ácido metil-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-carbâmico. Em seguida, este foi tratado com TFA, para obter [4-(2-metilamino-etil)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e [4-(2-metilamino-etil)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (211 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-D-18, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de metil-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-295) como um pó incolor (26 mg, 24%).

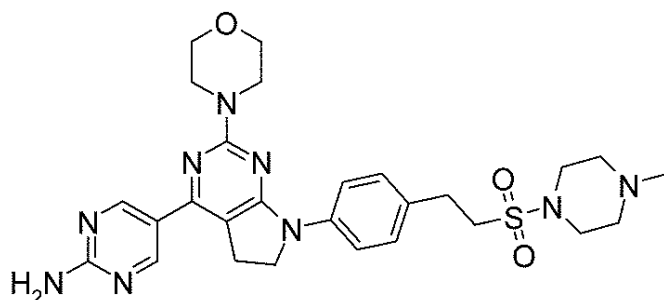
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (2H, s), 7,31 (4H, dt, J = 19,9, 8,0Hz), 5,51 (2H, s), 3,80-3,76 (12H, m), 3,66 (2H, t, J = 7,5Hz), 3,46 (4H, brs), 3,10 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,43 (4H,

brs), 2,32 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 587 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-296

5-(7-{4-[2-(4-Metil-piperazina-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-296)



(Etapa A)

[000861] Éster 2-(4-bromo-fenil)-etílico de ácido metanossulfônico (1,39 g) preparado de 2-(4-bromo-fenil)-etanol e cloreto de metanosulfonila, e Na₂SO₃ (816 mg) foram reagidos em etanol/água (1/1), para obter um produto bruto de sal de sódio de ácido 2-(4-bromo-fenil)-etanossulfônico como um cristal tipo placa incolor. Em seguida, cloreto de tionila (3 ml) foi deixado reagir na presença de DMF (500 µl), para obter 2-(4-bromo-fenil)-cloreto de etanosulfonila, e também N-metilpiperazina (73 µl) foi deixado reagir em diclorometano (2 ml) na presença de trietilamina (54 µl), para obter 1-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonil]-4-metil-piperazina como um sólido amarelo (94 mg, 24%).

(Etapa B)

[000862] De bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 1-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonil]-4-metil-piperazina (94 mg) obtidos na Etapa A no Exemplo 1-D-296 ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico utilizado no Exemplo 1-D-8, da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(7-{4-[2-

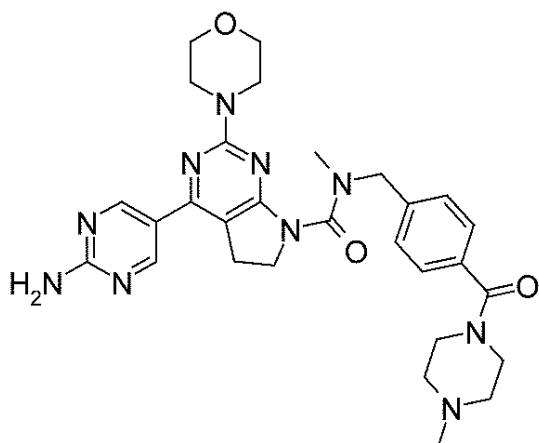
(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-296) como um sólido incolor (11 mg, 5%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,74 (4H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,89-3,77 (8H, m), 3,32-3,27 (12H, m), 3,15 (4H, brs), 2,50 (4H, brs), 2,33 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-297

metil-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-297)



[000863] Um produto bruto de éster terc-butílico de ácido [4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-carbâmico obtido no Exemplo 1-D-293, hidreto de sódio e iodeto de metila foi tratado em DMF, e também tratado com TFA, para obter (4-metilaminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (4-metilaminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (126 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina utilizado na Etapa D no Exemplo 1-D-18, da mesma maneira como Etapa D no

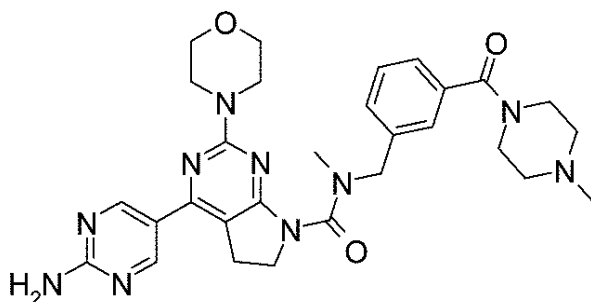
Exemplo 1-D-18, um produto bruto de metil-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-297) como um pó incolor (6 mg, 6%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,85 (2H, s), 7,40 (4H, dd, $J = 10,8, 7,5\text{Hz}$), 5,32 (2H, s), 4,69 (2H, s), 4,00 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,73-3,69 (8H, m), 3,46 (4H, brs), 3,15 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,99 (4H, brs), 2,46 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-298

metil-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-298)



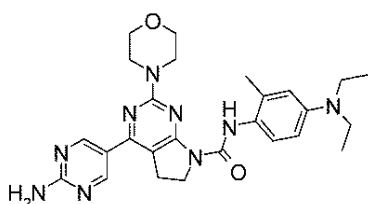
[000864] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (3-metilaminometil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (74 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, um produto bruto de metil-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-298) como um pó incolor (12 mg, 11%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 8,85 (1H, s), 8,82 (2H, s), 7,48-7,45 (3H, m), 7,37 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 4,73 (2H, s), 4,58 (2H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 3,94-3,93 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,74 (2H, brs), 3,62-3,56 (12H, m), 3,19 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,08 (3H, s), 2,23 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-299

(4-dietilamino-2-metil-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-299)



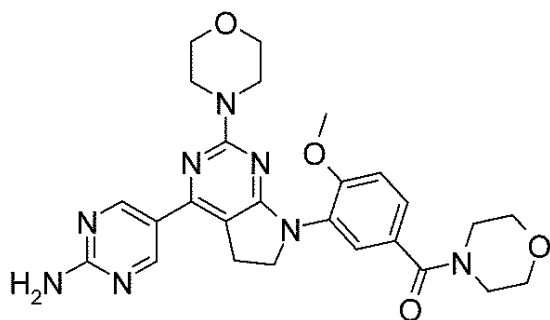
[000865] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e monoclórato de 2-amino-5-(dietilamino)tolueno (48,3 mg) ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, (4-dietilamino-2-metil-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-299) como um sólido amarelo (46,9 mg, 62%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,12 (1H, s), 8,91 (2H, s), 7,32 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 6,62-6,52 (2H, m), 5,29 (2H, brs), 4,22 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,79-3,75 (8H, brm), 3,34 (4H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,22 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,27 (3H, s), 1,16 (6H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 1-D-300

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metóxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-300)



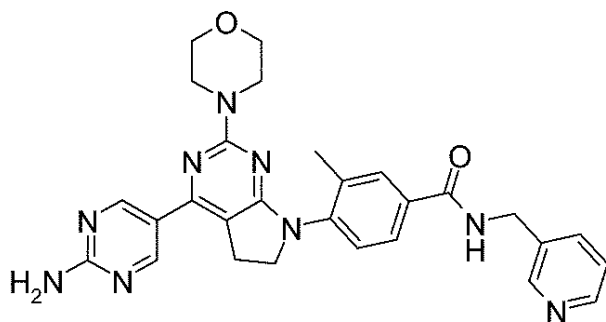
[000866] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e (3-bromo-4-metóxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona (59 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metóxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-300) como um pó marrom pálido (67 mg, 100%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 7,46 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,34 (1H, dd, $J = 8,6,2,1\text{Hz}$), 7,18 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,05 (2H, s), 3,97 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,85 (3H, s), 3,56 (16H, brs), 3,29 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 519 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-301

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-301)



[000867] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-

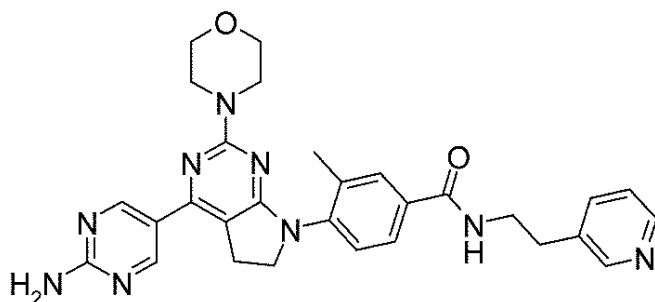
5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e 4-bromo-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (60 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-301) como um pó branco acinzentado (32 mg, 47%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,52 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 8,40 (1H, dd, $J = 4,9,1,5\text{Hz}$), 7,82 (1H, t, $J = 1,9\text{Hz}$), 7,78 (2H, dd, $J = 2,9,1,9\text{Hz}$), 7,69 (1H, dd, $J = 8,2, 1,8\text{Hz}$), 7,49 (1H, s), 7,34 (1H, dd, $J = 7,8, 4,9\text{Hz}$), 7,30 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,52 (4H, s), 4,01 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,63 (8H, s), 2,28 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-302

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-302)



[000868] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e 4-bromo-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (62 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida foi obtido, e em seguida os gru-

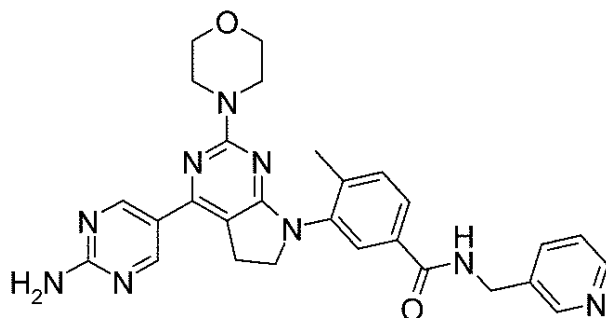
pos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-302) como um pó marrom pálido (29 mg, 41%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,42 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,37 (2H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 1,9$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,7, 4,3$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 7,7, 5,5$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,01 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 3,64 (10H, brs), 3,32 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 2,95 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,85 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,28 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-303

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-303)



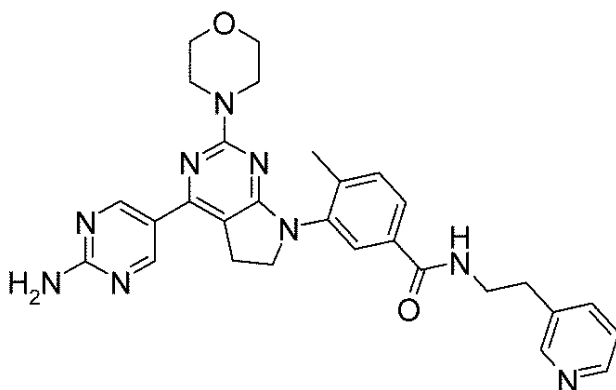
[000869] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e 3-bromo-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (60 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-303) como um pó branco acinzentado (27 mg, 40%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,39

(1H, dd, J = 4,9, 1,6Hz), 7,79 (1H, dd, J = 2,1, 1,6Hz), 7,77-7,75 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 7,8, 1,9Hz), 7,51 (1H, s), 7,34-7,32 (3H, m), 4,03 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,62 (10H, brs), 3,32 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,27 (3H, s).
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 524 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-304

3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-304)



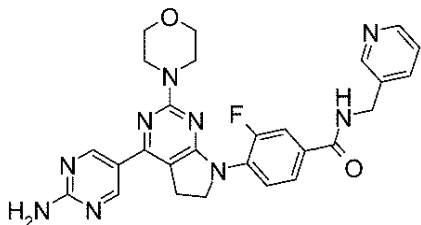
[000870] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e 3-bromo-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (62 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de 3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-304) como um pó marrom pálido (22 mg, 32%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,40 (1H, d, J = 1,5Hz), 8,35 (2H, dd, J = 5,0, 1,6Hz), 7,72 (1H, t, J = 1,9Hz), 7,69 (2H, d, J = 1,8Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,9, 1,8Hz), 7,35-7,30 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,63 (8H, brs), 3,60 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,34 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,27 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 538 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-305

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-305)



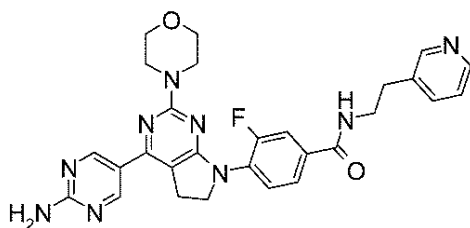
[000871] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e 3-(aminometil)piridina (24,0 µl, 0,237 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como um sólido amarelo (152 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-305) como um pó amarelo (47,9 mg, 77%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,16 (1H, t, J = 5,6Hz), 8,81 (2H, s), 8,56 (1H, brs), 8,47 (1H, d, J = 4,8Hz), 7,85-7,69 (4H, m), 7,37 (1H, dd, J = 7,9, 4,9Hz), 7,10 (2H, brs), 4,50 (2H, d, J = 5,6Hz), 4,11 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,65-3,58 (10H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 528 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-306

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-306)



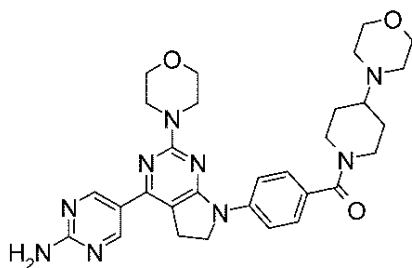
[000872] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e 3-(2-aminoetil)piridina (27,7 μ l, 0,236 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de 4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (171 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-306) como um pó amarelo (49,8 mg, 78%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,65 (1H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,46 (1H, brs), 8,42 (1H, d, $J = 4,6\text{Hz}$), 7,83-7,62 (4H, m), 7,32 (2H, dd, $J = 7,7, 4,6\text{Hz}$), 7,09 (2H, brs), 4,10 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,71-3,23 (12H, m), 2,88 (2H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 542 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-307

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-307)



[000873] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-

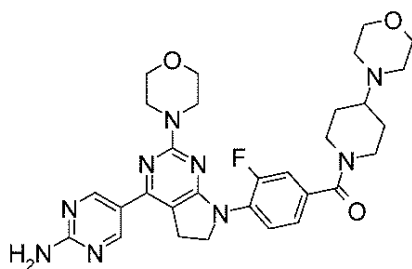
benzóico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e 4-morfolinopiperidina (41,3 mg, 0,242 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de {4-[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona como um sólido amarelo (82,0 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-307) como um pó amarelo (32,0 mg, 55%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,10 (2H, brs), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,76-3,53 (12H, m), 3,30 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,10-2,88 (5H, m), 2,55-2,34 (4H, m), 1,87-1,25 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 572 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-308

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-308)



[000874] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e 4-morfolinopiperidina (40,2 mg, 0,236 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de {4-

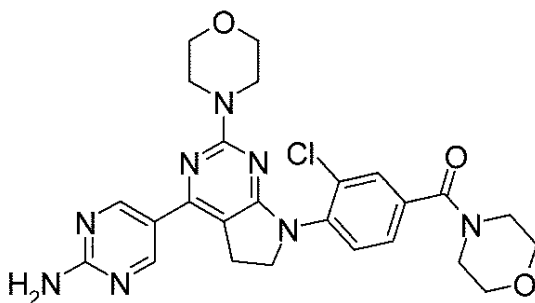
[4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil)-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona como um sólido marrom (136 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-308) como um pó amarelo (61,8 mg, 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,77 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,40 (1H, dd, $J = 11,9, 1,8\text{Hz}$), 7,29 (1H, dd, $J = 8,1, 1,8\text{Hz}$), 7,11 (2H, brs), 4,10 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,76-3,38 (12H, m), 3,34 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,24-3,05 (5H, m), 2,52-2,41 (4H, m), 2,14-1,51 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 590 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-309

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-309)



[000875] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e (4-bromo-3-cloro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (59 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-cloro-fenil]-morfolin-4-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-309) como um pó marrom pálido (42 mg, 62%).

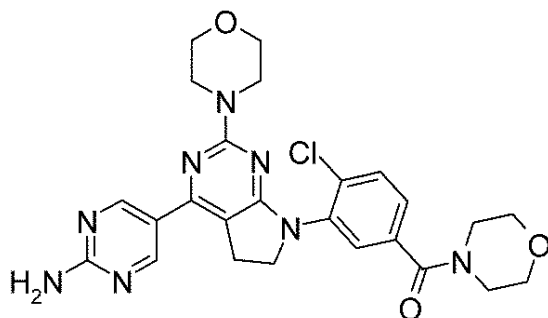
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,93 (2H, s), 7,57 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,38 (2H, dd, $J = 8,2, 1,9\text{Hz}$), 5,30 (1H, s), 4,11 (2H,

t, J = 7,2Hz), 3,70 (16H, brs), 3,34 (2H, t, J = 8,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 523 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-310

{3-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-310)



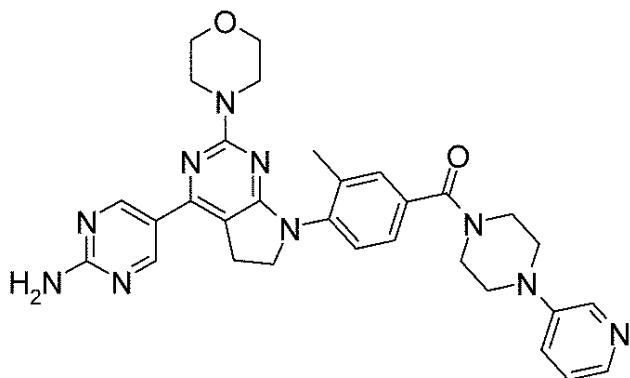
[000876] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e (3-bromo-4-cloro-fenil)-morfolin-4-il-metanona (59 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-4-cloro-fenil]-morfolin-4-il-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-310) como um pó marrom pálido (16 mg, 24%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,92 (2H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,0Hz), 5,30 (1H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,69 (16H, brs), 3,33 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 523 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-311

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-311)



[000877] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (70 mg) e (4-bromo-3-metil-fenil)-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (70 mg) ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-fenil]-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-311) como um pó amarelo (41 mg, 55%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 8,36 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,41-7,24 (5H, m), 5,52 (1H, s), 5,30 (1H, s), 4,01 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,70 (12H, brs), 3,33 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,30 (4H, brs), 2,31 (3H, s).

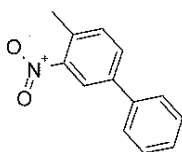
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-312

(4-metil-bifenil-3-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-312)

Etapas A

4-Metil-3-nitro-bifenila

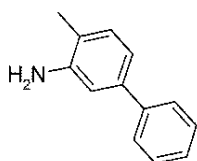


[000878] A uma solução de DMF (5,0 ml) de 4-bromo-2-metil-1-nitro-

benzeno (500 mg), acetato de paládio (10,4 mg), S-Phos (38,0 mg) e fosfato de potássio (983 mg), éster de pinacol de ácido fenilborônico (496 mg) foi adicionado, e em seguida a mistura foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica. Após a mistura ser agitada a 100°C durante 18 horas sob atmosfera de argônio, água (20 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (20 ml×2), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, seguido por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila=100/1), para obter o composto desejado (457 mg, 93%).

Etapa B

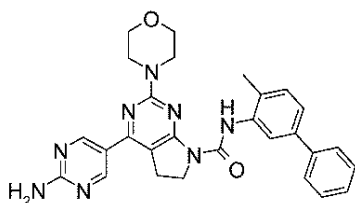
4-Metil-bifenil-3-ilamina



[000879] Utilizando 4-metil-3-nitro-bifenila obtido na Etapa A ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (292 mg, 74%).

Etapa C

(4-metil-bifenil-3-il)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-312)



[000880] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e 4-metil-bifenil-3-ilamina (33,0 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa

D no Exemplo 1-D-18, (4-metil-bifenil-3-il)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-312) como um sólido amarelo (57,4 mg, 76%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,39 (1H, s), 8,86 (2H, s), 7,92 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 7,63 (2H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 7,47 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 7,42-7,33 (3H, m), 7,23 (2H, s), 4,07 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,77-3,65 (8H, brm), 3,26 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 2,31 (3H, s).

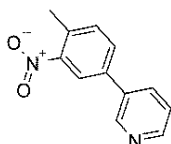
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 509 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-313

(2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-313)

Etapa A

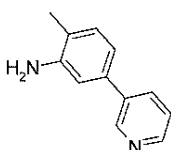
3-(4-Metil-3-nitro-fenil)-piridina



[000881] Utilizando 4-bromo-2-metil-1-nitro-benzeno (500 mg) e paládio de tetracistrifenilfosfina (26,7 mg) ao invés de S-Phos, e éster cíclico de piridin-3-ácido borônico-1,3-propanodiol (396 mg) ao invés de éster de pinacol de ácido fenilborônico, da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-312, o composto desejado foi obtido (195 mg, 39%).

Etapa B

2-Metil-5-piridin-3-il-fenilamina

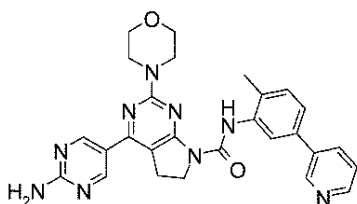


[000882] Utilizando 3-(4-metil-3-nitro-fenil)-piridina obtido na Etapa A

ao invés de (4-etil-piperazin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, da mesma maneira como etapa B no Exemplo 1-D-101, o composto desejado foi obtido (136 mg, 81%).

Etapa C

(2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-313)



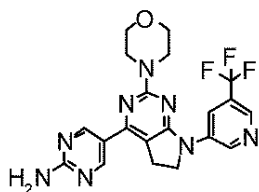
[000883] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (80,9 mg) e 2-metil-5-piridin-3-il-fenilamina (33,2 mg) obtidos na Etapa B ao invés de 4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenilamina, da mesma maneira como Etapa D no Exemplo 1-D-18, (2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico foi obtido como um produto bruto. Os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção, para obter o composto desejado (D-313) como um sólido amarelo (41,2 mg, 54%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,42 (1H, s), 8,97-8,91 (1H, m), 8,86 (2H, s), 8,64 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 8,21 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 8,00 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 8,1, 4,8\text{Hz}$), 7,55-7,39 (2H, m), 7,25 (2H, s), 4,07 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,78-3,65 (8H, brm), 3,26 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,34 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 510 ($M+H$) $^+$

Exemplo 1-D-314

5-[2-Morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-314)



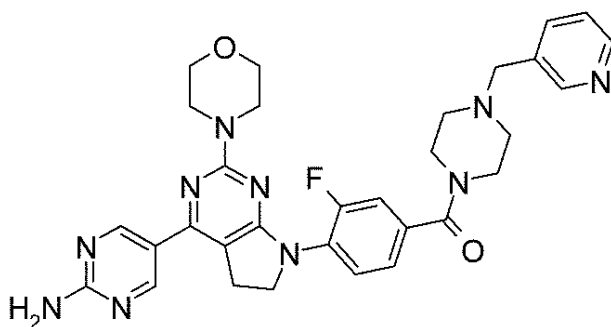
[000884] Da mesma maneira do Exemplo 1-D-08, utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e 3-bromo-5-trifluoro-metil-piridina (63 mg) ao invés de éster metílico de ácido 4-bromobenzóico, um produto bruto de bis-(4-metóxi-benzil)-5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina foi obtido. Utilizando um produto bruto (99 mg) de bis-(4-metóxi-benzil)-5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina, de acordo com o método 2 de desproteção acima, 5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina foi obtido como um pó cinza claro (43 mg, 68%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 9,17 (1H, m), 8,88 (1H, m), 8,84 (2H, s), 8,60 (1H, m), 7,14 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,71 (8H, m), 3,36 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-315

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-315)



(Etapa A)

[000885] Éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (930 mg), cloridrato de 3-clorometil-piridina (902 mg) e carbonato de cézio (3,6 g) foram reagidos em DMF (5 ml), seguidos por mais tratamento com TFA, para obter 1-piridin-3-ilmetil-piperazina (767 mg, 87%) como um óleo marrom pálido.

(Etapa B)

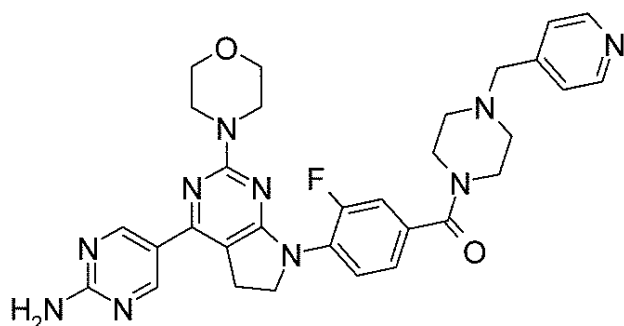
[000886] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (54 mg) e 1-piridin-3-ilmetil-piperazina (22 mg) obtidos na Etapa A no Exemplo 1-D-315 ao invés de 3-(aminometil)piridina utilizado na Etapa B no Exemplo 1-D-19, o tratamento foi realizado da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-fenil]-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-315) como um pó amarelo (32,0 mg, 83%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,51 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,48 (1H, dd, J = 4,8, 1,6Hz), 7,75-7,71 (2H, m), 7,38-7,35 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 8,2, 1,6Hz), 7,09 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,74 (2H, s), 3,68-3,62 (10H, m), 3,55 (4H, brs), 2,42 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 597 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-316

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-316)



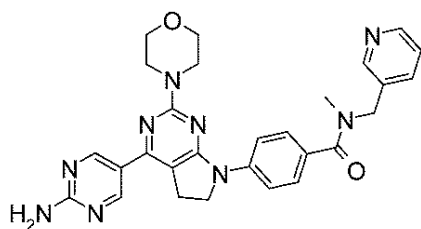
[000887] Utilizando 1-piridin-4-ilmetil-piperazina (31 mg) ao invés de 1-piridin-3-ilmetil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-315, da mesma maneira do Exemplo 1-D-315, um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-fenil]-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-316) como um pó amarelo (20 mg, 50%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,80 (2H, s), 8,52 (2H, dd, J = 6,6,2,1Hz), 7,74 (1H, t, J = 8,4Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,35 (2H, dd, J = 6,6, 2,1Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 7,09 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,74 (2H, s), 3,67 (2H, brs), 3,61 (8H, s), 3,56 (4H, s), 2,43 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 597 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-317

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-317)



Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e N-metil-N-(3-

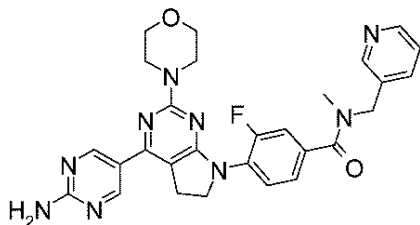
piridilmetil)amina (22,2 mg, 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, a amidação foi realizada da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como um sólido amarelo (119 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-317) como um pó amarelo (42,0 mg, 66%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,83-8,81 (3H, m), 8,52 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,91 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,73 (1H, m), 7,52 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,41 (1H, m), 7,12-7,08 (3H, m), 4,67 (2H, brs), 4,11 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,76-3,58 (8H, m), 3,32-3,28 (2H, m), 2,94 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 524 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-318

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-318)



[000888] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e N-metil-N-(3-piridilmetil)amina (21,6 mg, 0,177 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, a amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida como um sólido amarelo (92,8 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção

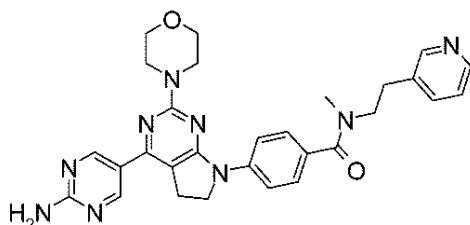
acima, para obter o composto desejado (D-318) como um pó amarelo (38,0 mg, 59%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,58 (1H, m), 8,52 (1H, dd, $J = 4,6, 1,5\text{Hz}$), 7,75 (2H, m), 7,54-7,31 (2H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 7,7, 4,6\text{Hz}$), 7,09 (2H, brs), 4,69 (2H, brs), 4,09 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,64-3,58 (8H, m), 3,33 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 2,93 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 542 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-319

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-319)



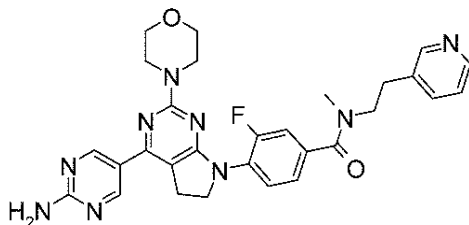
[000889] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (80,0 mg, 0,121 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-19 e (2-piridin-3-iletileno)metilamina (24,8 mg, 0,182 mmol) ao invés de 3-(aminometil)piridina, a amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-19, para obter um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (80,0 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-319) como um pó amarelo (55,5 mg, 72%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 8,71-7,01 (6H, m), 7,84 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,16 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,87-3,55 (12H, m), 3,30 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,00 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 538 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 1-D-320

4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-320)



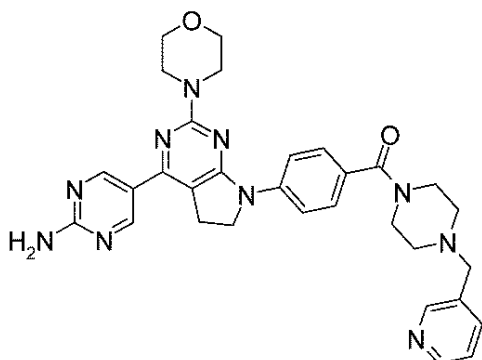
[000890] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico (80,0 mg, 0,118 mmol) obtido na Etapa A no Exemplo 1-D-21 e (2-piridin-3-iletileno)metilamina (24,1 mg, 0,177 mmol) ao invés de 1-piridina-3-il-piperazina, a amidação foi realizada da mesma maneira como na Etapa B no Exemplo 1-D-21, para obter um produto bruto de 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida como um sólido amarelo (90,0 mg), e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-320) como um pó amarelo (65,0 mg, 95%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 8,57-8,17 (3H, m), 7,79-7,20 (3H, m), 7,08 (2H, brs), 6,93-6,93 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,71-3,41 (10H, m), 3,33 (3H, s), 3,32 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,08-2,82 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 556 (M+H)⁺.

Exemplo 1-D-321

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-321)



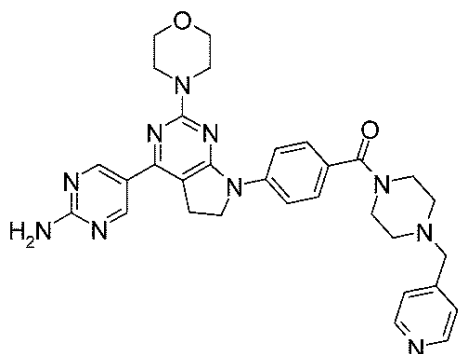
[000891] Utilizando ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-benzóico (66 mg) ao invés de ácido 4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-flúor-benzóico utilizado na Etapa B no Exemplo 1-D-315, a mesma operação da Etapa B no Exemplo 1-D-315 foi realizada, para obter um produto bruto de [4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-321) como um sólido amarelo (22 mg, 37%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2,0H, s), 8,56 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,82 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,69-7,66 (1H, m), 7,46 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J = 7,4, 5,9\text{Hz}$), 5,33 (2H, s), 5,30 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,81 (8H, s), 3,66 (4H, brs), 3,29 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,48 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 1-D-322

{4-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-322)



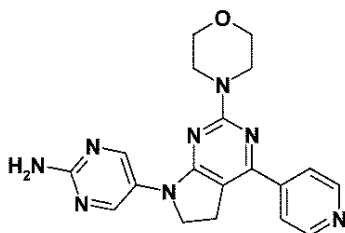
[000892] Utilizando 1-piridin-4-ilmetil-piperazina (35 mg) ao invés de 1-piridin-3-ilmetil-piperazina utilizado no Exemplo 1-D-321, a mesma operação do Exemplo 1-D-321 foi realizada, para obter um produto bruto de [[4-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona, e em seguida os grupos PMB foram removidos de acordo com o método 3 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-322) como um sólido amarelo (22 mg, 37%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,56 (2H, dd, $J = 4,5, 1,6\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,28 (2H, dd, $J = 4,5, 1,6\text{Hz}$), 5,30 (2H, s), 5,25 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,84-3,78 (8H, m), 3,68 (4H, brs), 3,30 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 2,49 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 1-D-323

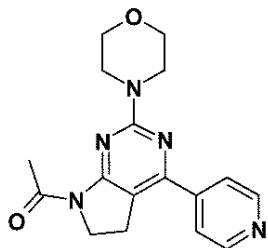
5-(2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-ilamina (D-323)



(Etapa A)

1-(2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-

etanona



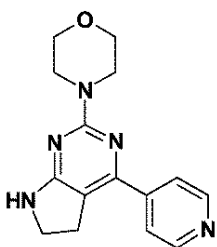
[000893] 1-(4-Cloro-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona (J-01-D, 217 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3]dioxaborolan-2-il)-piridina (189 mg), acetato de paládio (8,6 mg), S-Phos (32 mg) e fosfato de potássio (326 mg) foram suspensos em DMF(7,6 ml), seguidos por agitação a 100°C durante 3 horas. À mistura reacional, foi adicionada água (50 ml), seguida por extração cinco vezes com acetato de etila/THF (40 ml/10 ml). Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seguidos por secagem sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/0 a 50/1), para obter o composto desejado (D-323) como um pó amarelo pálido (282 mg, 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,69 (2H, dd, J = 6,1,6Hz), 7,72 (2H, dd, J = 4,6,1,6Hz), 4,07 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,80-3,75 (8H, m), 3,18 (2H, t, J = 8,3Hz), 2,67 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 326 (M+H)⁺.

(Etapa B)

2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



1-(2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-

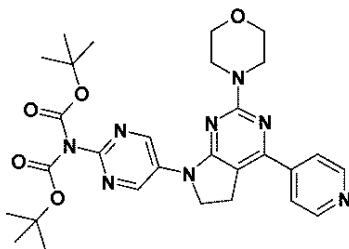
etanona (282 mg) obtido na Etapa A acima foi dissolvido em metanol (9 ml), e solução aquosa de 5M-NaOH (0,381 ml) foi adicionada, seguida por refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa de 5M-HCl, concentrada sob pressão reduzida, e subsequentemente diluída com água (10 ml), seguida por extração com diclorometano. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano=1/2 a 2/1), para obter o composto desejado como um pó incolor (44 mg, 18%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,70 (1H, dd, $J = 4,5, 1,6\text{Hz}$), 7,77 (2H, dd, $J = 4,5, 1,6\text{Hz}$), 4,83 (1H, s), 3,80-3,76 (8H, m), 3,68 (2H, t, $J = 4,0\text{Hz}$), 3,29 (2H, t, $J = 4,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa C)

Bis-(t-butoxicarbonil)-[5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-amina



[000894] 2-Morfolin-4-il-4-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (52 mg) obtido na etapa acima B, (5-bromo-pirimidin-2-il)-bis-(t-butoxicarbonil)-amina (83 mg), acetato de paládio (2,1 mg), S-Phos (7,5 mg) e fosfato de potássio (78 mg) foram dissolvidos em DMF (2 ml), seguidos por agitação a 100°C durante 10 horas. À mistura reacional, foi adicionada água (20 ml), seguida por extração com acetato de etila (10 ml $\times$ 2). Os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seguidos por secagem sobre sulfato de sódio. Após o sulfato de sódio ser filtrado, o filtrado foi

concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (solução de diclorometano/2M de amônia metanol =20/1), para obter o composto desejado como um sólido amarelo (24 mg, 23%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9,32 (2H, s), 8,75 (1H, dd, $J = 4,6, 1,5\text{Hz}$), 7,78 (2H, dd, $J = 4,6, 1,5\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,92-3,68 (8H, m), 3,46 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 1,48 (18H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 577 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa D)

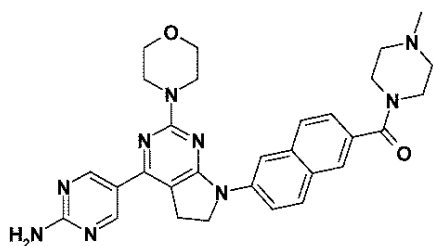
[000895] Bis-(t-butoxicarbonil)-[5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-il]-amina obtido na etapa C acima foi agitado em TFA (2 ml) em temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa de amino (solução de diclorometano/amônia metanol=20/1), para obter o composto desejado (D-323) como um pó amarelo (11 mg, 70%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,79 (2H, s), 8,72 (2H, dd, $J = 4,6, 1,6\text{Hz}$), 7,78 (2H, dd, $J = 4,6, 1,6\text{Hz}$), 4,93 (2H, s), 4,06 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,83-3,79 (8H, m), 3,39 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 377 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

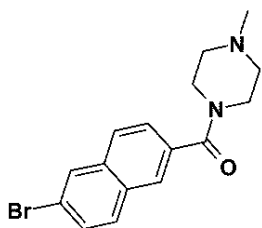
Exemplo 1-D-324

{6-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-324)



(Etapa A)

(6-Bromo-naftalen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



[000896] Ácido 6-Bromo-naftalen-2-carboxílico (502 mg) foi suspenso em diclorometano (10 ml), à suspensão foi adicionado cloreto de oxalila (515 μ l), e em seguida DMF (3 gotas) com resfriamento com gelo, seguido por mais agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em acetonitrila (10 ml). N-Metilpiperazina (446 μ l) e trietilamina (558 μ l) foram adicionados à solução com resfriamento com gelo, seguidos por mais agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura reacional, 15% de água de cloreto de amônio (100 ml) foram adicionados, e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água, e secado sob pressão reduzida, para obter o composto desejado como um pó marfim (528 mg, 79%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,03 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,87 (1H, brs), 7,79 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,60 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$), 7,52 (1H, dd, $J = 8,9, 1,8\text{Hz}$), 3,83 (2H, brs), 3,50 (2H, brs), 2,51 (4H, brs), 2,34 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 333, 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa B)

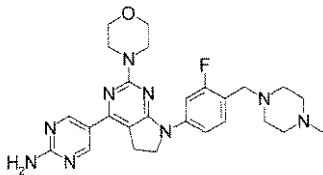
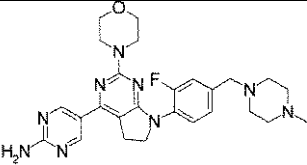
[000897] Utilizando bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg) e (6-bromo-naftalen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (68 mg) obtidos na Etapa A acima ao invés de t-butilamida de ácido 4-cloropicolínico no Exemplo 1-D-07, da mesma maneira do Exemplo 1-D-07, um produto bruto de [6-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-naftalen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona foi obtido, e em seguida os grupos PMB fo-

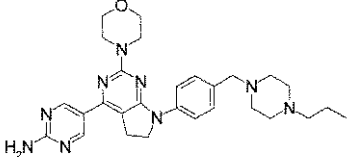
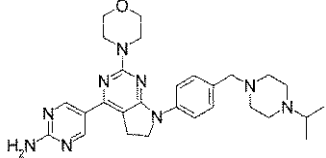
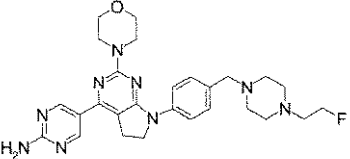
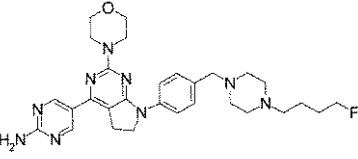
ram removidos de acordo com o método 2 de desproteção acima, para obter o composto desejado (D-324) como um pó amarelo pálido (21 mg, 21%).

^1H -RMN (Acetona- d_6) δ (ppm): 8,91 (2H, s), 8,49 (1H, d, $J = 10,6\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, $J = 10,6\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J = 3,5\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 7,68 (2H, m), 7,49 (1H, d, $J = 9,7\text{Hz}$), 5,98 (2H, s), 4,30 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,84 (8H, m), 3,71-3,60 (4H, m), 3,40 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 2,50 (4H, brs), 2,35 (3H, s).

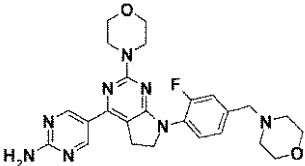
ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 552 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[000898] Os seguintes compostos (D-325 a D-330, e D-332 a D-335) foram preparados da mesma maneira como Etapa B no Exemplo 1-D-26, utilizando derivados de aldeído desejados que foram preparados da mesma maneira como Etapa A no Exemplo 1-D-26, e compostos desejados para acoplar (derivados de piperazina desejados, derivado de morfolina ou derivados de amina).

Exem- plo N°	Com- posto N°	Estrutura da Fórmula	Dados físicos
1-D- 325	D-325		^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{d}_6 + \text{TFA}$) δ (ppm): 8,90 (2H, s), 7,95-7,60 (3H, m), 4,32 (2H, s), 4,20 (2H, m), 3,80-3,10 (18H, m), 2,89 (3H, s). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
1-D- 326	D-326		^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm): 8,83 (2H, s), 7,60 (2H, t, $J=8,2\text{ Hz}$), 7,26-7,21 (3H, m), 4,07 (2H, t, $J=8,2\text{ Hz}$), 3,65 (2H, s), 3,32 (10H, brs), 2,87 (3H, s). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

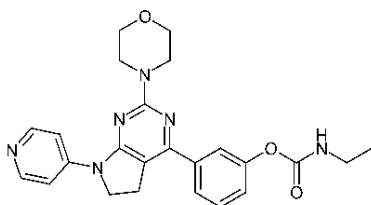
Exem- plo N°	Com- posto N°	Estrutura da Fórmula	Dados físicos
1-D- 327	D-327		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,81 (2H, d, $J=8$, Hz), 7,31 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,07 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J=8$, 1Hz), 3,70 (8H, brs), 3,33-2,50 (14H, m), 1,50 (2H, m), 0,86 (3H, t, $J=7,3$ Hz). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 516 (M+H) $^+$
1-D- 328	D-328		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,79 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,28 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,06 (2H, s), 4,08 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,70 (8H, brs), 3,35-2,40 (13H, m), 0,95 (6H, d, $J=6,6$ Hz). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 516 (M+H) $^+$
1-D- 329	D-329		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,81 (2H, s), 7,79 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,07 (2H, s), 4,51 (2H, dt, $J=47,9$, 4,9Hz), 4,08 (2H, t, $J=8,2$ Hz), 3,77-3,70 (8H, m), 3,42 (2H, s), 3,29 (2H, brs), 2,66-2,38 (10H, m). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 520 (M+H) $^+$
1-D- 330	D-330		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,82 (2H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 7,55 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 4,57 (2H, m), 4,39 (1H, t,

Exem- plo N°	Com- posto N°	Estrutura da Fórmula	Dados físicos
			J=5,4Hz), 4,30 (2H, m), 4,20 (1H, m), 3,80-3,67 (8H, m), 3,32 (2H, m), 3,19 (2H, m), 1,73 (4H, m). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 549 (M+H) ⁺
1-D- 332	D-332		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 7,78 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,5 Hz), 5,23 (2H, s), 4,10 (2H, t, J=8,3Hz), 3,84-3,80 (10H, m), 3,29 (2H, t, J=8,3 Hz), 2,66-2,63 (6H, m), 2,32-2,27 (1H, m), 1,69-1,57 (4H, m). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 570 (M+H) ⁺
1-D- 333	D-333		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 8,84 (2H, s), 8,37 (1H, d, J=9,1Hz), 8,02 (1H, brs), 7,91 (1H, d, J=9,1Hz), 7,83 (1H, d, J=8,6Hz), 7,75 (1H, brs), 7,45 (1H, d, J=8,2Hz), 7,10 (2H, s), 4,21 (2H, t, J=8,1Hz), 3,73-3,55 (8H, m), 3,38-3,07 (6H, br), 2,70 (4H, brs), 2,55 (3H, s). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 538 (M+H) ⁺
1-D- 334	D-334		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,59 (1H, d, J=1,6Hz), 8,51 (1H, dd, J=4,7, 1,7Hz), 7,77-7,69 (2H,

Exemplo N°	Composto N°	Estrutura da Fórmula	Dados físicos
			m), 7,36 (2H, d, J=8,6Hz), 7,27 (1H, dd J=8,5, 3,9Hz), 7,07 (1H, t, J=4,0Hz), 6,87-6,60 (2H, m), 4,10 (2H, t, J=8,4Hz), 3,86-3,74 (12H, brm), 3,27 (2H, t, J=8,2Hz). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 496 (M+H) ⁺
1-D-335	D-335		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 7,31-6,91 (3H, m), 3,71 (4H, t, J=4,7Hz), 3,49 (2H,s), 2,44 (4H, t, J=4,6Hz). ESI (modo positivo de LC-MS) m/z 274, 276 (M+H) ⁺

Exemplo 1-EExemplo 1-E-01

4-(3-Etilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (E-01)



[000899] Composto A-09 (4-(3-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (34 mg, 0,09 mmol) obtido no Exemplo 1-A-09 foi dissolvido em dimetilformamida (1 mL), e diisopropiletilamina (32 µL) e isocianato de etila (32 µL) foram adicionados, seguidos por agitação a 60°C durante 12 horas. A mistura reacional foi vertida em água, seguida por extração com diclorometano, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, seguido por concentração sob pressão reduzida, o resíduo

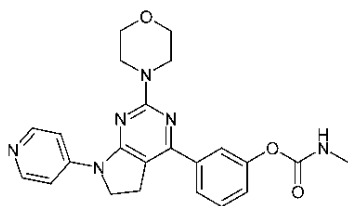
resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol), para obter o composto desejado (pó incolor, 22 mg, 55%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,63 (2H, d, J = 6,4Hz), 8,00 (3H, d, J = 6,4Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,81 (1H, s), 7,68 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,40 (1H, d, J = 9,8Hz), 4,27 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,91 (8H, d, J = 7,1Hz), 3,46-3,51 (2H, m), 3,22-3,35 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]$.

Exemplo 1-E-02

4-(3-Metilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-02)



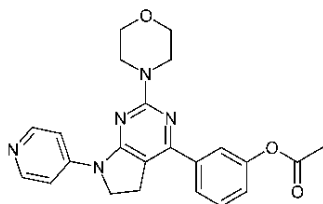
[000900] Da mesma maneira do Exemplo 1-E-01, utilizando isocianato de metila, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,45 (2H, d, J = 6,1Hz), 7,82 (2H, d, J = 6,4Hz), 7,69-7,78 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1Hz), 4,08 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,73 (8H, d, J = 6,6Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 2,68 (3H, d, J = 4,6Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]$.

Exemplo 1-E-03

4-(3-Acetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-03)



[000901] Composto A-09 (30 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em ani-

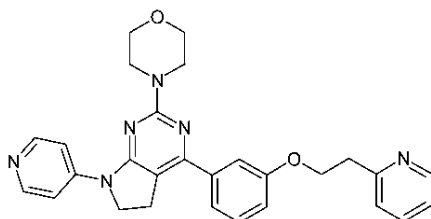
drido acético (1 mL) e piridina (1 mL), seguido por agitação a 50°C durante 3 horas. A mistura reacional foi vertida em água, seguida por extração com diclorometano, e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi filtrado, seguido por concentração sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol), para obter o composto desejado (pó incolor, 21 mg, 64%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,45 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,81 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,55 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,24 (1H, d, $J = 9,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,27-3,34 (2H, m), 2,31 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]$.

Exemplo 1-E-04

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(2-piridin-2-iletóxi)fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-04)



[000902] Composto A-09(40 mg, 0,107 mmol), 2-(2-hidroxietil)piridina (14,4 mg, 0,117 mmol) e trifenilfosfina (31 mg, 0,117 mmol) foram misturados em tetraidrofurano anidroso(1 ml), seguidos por resfriamento para 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. DIAD (24 mg, 0,177 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura reacional foi aquecida para 50°C durante 72 horas. 2-(2-Hidroxietil)piridina (14,4 mg, 0,117mmol), trifenilfosfina (31 mg, 0,117 mmol) e DIAD(24 mg, 0,177 mmol) foram adicionados novamente, seguidos por aquecimento para 50°C durante 24 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e subsequentemente diluída com acetato de etila (2 ml), seguida por extração com 1M de ácido clorídrico (2 ml×3). A camada aquosa foi neutralizada

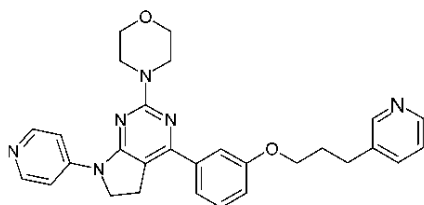
com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, seguida por extração duas vezes com acetato de etila (20 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, seguida por concentração sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa, desse modo o composto desejado foi obtido como sal de ácido trifluoroacético (6,7 mg, 13% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,78 (1H, d, $J = 6,7\text{Hz}$), 8,48-8,59 (3H, m), 8,41 (2H, br.s.), 8,08 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,92 (1H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,50-7,56 (2H, m), 7,43 (1H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 4,51 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 4,28 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,73-3,95 (8H, m), 3,57 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,44 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]$.

Exemplo 1-E-05

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(3-piridin-3-il-propóxi)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-05)



[000903] Da mesma maneira do Exemplo 1-E-04, utilizando 3-piridinapropanol, o composto desejado foi obtido.

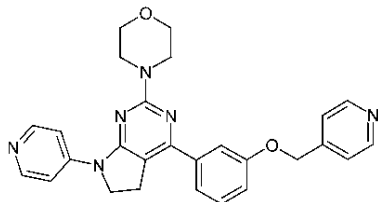
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,78 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,54 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 8,49 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,41 (2H, br.s.), 7,96 (1H, dd, $J = 8,0,5,7\text{Hz}$), 7,49-7,55 (2H, m), 7,42 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,05 (1H, dd, $J = 8,2, 1,6\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,78-3,94 (8H, m), 3,45 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,11 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,18-2,30 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 495 $(\text{M}+\text{H})$.

Exemplo 1-E-06

2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-06)



[000904] Da mesma maneira do Exemplo 1-E-04, utilizando 4-piridinametanol, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,56-8,80 (4H, m), 8,32 (2H, br.s.), 7,63-7,75 (2H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 7,48 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 5,38 (2H, s), 4,23 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,74 (8H, d, $J = 3,9\text{Hz}$), 3,32-3,41 (2H, m).

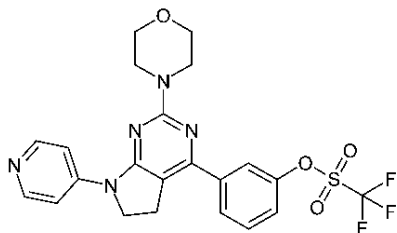
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 467 ($\text{M}+\text{H}$).

Exemplo 1-E-07

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrila (E-07)

Etapas A

Éster de ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil trifluorometanossulfônico



[000905] Composto A-09 (250 mg, 1,60 mmol) preparado no Exemplo 1-A-09, N-fenil-bis-trifluorometanossulfonimida (247 mg, 0,69 mmol) e carbonato de potássio (221 mg, 1,60 mmol) foram misturados em tetraidrofurano (3,75 ml), seguidos por irradiação de micro-ondas (200 W, 120°C , $16,17\text{ kg/cm}^2$) durante 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (10 ml), seguida por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, seguido por adição de metanol, e o precipitado depositado foi filtrado. O precipitado foi secado, para

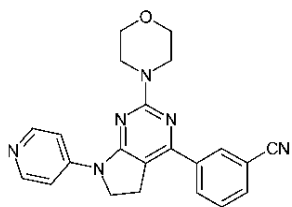
obter o composto desejado como um sólido incolor (231 mg, 85% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,50 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 8,17 (2H, br.s.), 7,94 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,85 (1H, s), 7,61 (1H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8\text{Hz}$), 4,23 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,88 (8H, d, $J = 4,4\text{Hz}$), 3,47 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 508 ($M+H$).

Etapa B

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrila



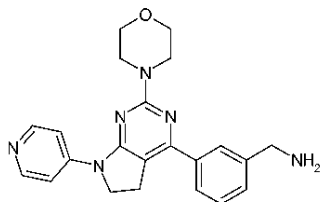
[000906] Éster de ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)feniltrifluorometanossulfônico (231 mg, 0,46 mmol) obtido na Etapa A, cianeto de zinco (32 mg, 0,27 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 0,023 mmol) e DPPF (30 mg, 0,055 mmol) foram misturados em dimetilformamida (4,6 ml), seguidos por irradiação de micro-ondas (150 W, 200°C , $16,17\text{ kg/cm}^2$) durante 50 minutos. A mistura reacional foi resfriada, e diluída com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, e secada sobre sulfato de sódio, seguida por concentração sob pressão reduzida, desse modo o composto desejado foi obtido como um sólido marrom (116 mg, 66% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,59 (2H, d, $J = 7,0\text{Hz}$) 8,15-8,23 (3H, m) 8,11 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$) 7,76 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$) 7,61 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$) 4,22 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$) 3,85 (8H, d, $J = 5,9\text{Hz}$) 3,45 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 385 ($M+H$).

Exemplo 1-E-08

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilamina (E-08)



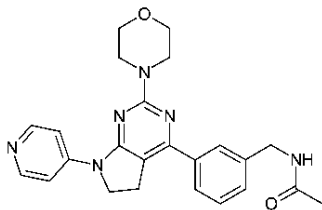
[000907] A uma solução do composto E-07 (15 mg, 0,039 mmol) obtido no Exemplo 1-E-07 em tetraidrofurano anidroso (0,5 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio a 0°C, hidreto de alumínio de lítio (0,086 ml, 1M de solução de tetraidrofurano, 0,086 mmol) foi adicionado. Após a mistura reacional ser agitada a 0°C durante 30 minutos, a temperatura foi elevada para temperatura ambiente, seguida por mais agitação durante 5 horas. À mistura, foi adicionada água, seguida por filtração através de Celite e extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, e secada sobre sulfato de sódio, seguida por concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa, para obter o composto desejado (6,7 mg, 34% de produção).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,55 (2H, d, J = 3,7Hz), 8,42 (2H, br.s.), 8,13 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 6,6Hz), 7,55-7,66 (2H, m), 4,31 (2H, t, J = 7,9Hz), 4,24 (2H, s), 3,86 (8H, dd, J = 30,8, 4,9Hz), 3,49 (2H, t, J = 8,1Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 389 (M+H).

Exemplo 1-E-09

N-[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzil]acetamida (E-9)



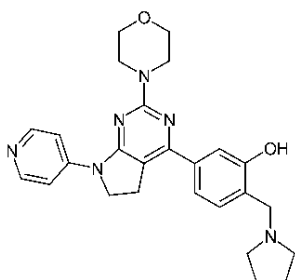
[000908] A uma solução do composto E-08 (36 mg, 0,093 mmol) obtida no Exemplo 1-E-08 em diclorometano (0,5 ml), anidrido acético (11 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (10 mg, 0,10 mmol) foram adicionados, seguidos por agitação durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa, para obter o composto desejado (17 mg, 33% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,53 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,40 (2H, br.s.), 7,93 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,48 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,38-7,44 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,29 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,86 (8H, dd, $J = 26,4, 4,9\text{Hz}$), 3,38-3,54 (2H, m), 2,02 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 430 ($M+H$).

Exemplo 1-E-10

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-pirrolidin-1-ilmetilfenol (E-10)



[000909] Composto A-09 (60 mg, 0,16 mmol) preparado no Exemplo 1-A-09, formaldeído (39 mg, 37% de solução aquosa, 0,48 mmol), ácido acético (0,03 ml, 0,48 mmol) e pirrolidina (34 mg, 0,48 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (4 ml) em um tubo de micro-ondas, seguido por irradiação de micro-ondas (300 W, 200°C , $17,57\text{ kg/cm}^2$) durante 50 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o re-

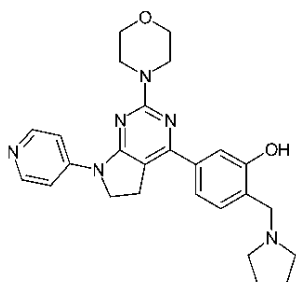
síduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol/diclorometano=5/95), desse modo o composto desejado foi obtido (23,1 mg, 32% de produção).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,44 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$) 7,81 (2H, d, $J = 6,2\text{Hz}$) 7,37 (1H, s) 7,32 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$) 7,22 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$) 4,02-4,11 (2H, m) 3,80 (2H, s) 3,73 (8H, d, $J = 6,6\text{Hz}$) 3,29 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$) 2,59 (4H, s) 1,76 (4H, d, $J = 4,9\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 (M+H).

Exemplo 1-E-11

2-Dietilaminometil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenol (E-11)



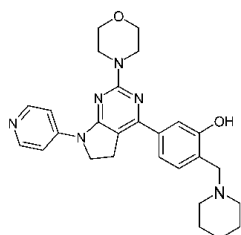
[000910] Da mesma maneira do Exemplo 1-E-10, utilizando dietilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,55 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 8,42 (2H, br.s.), 7,67 (1H, s), 7,51-7,58 (1H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 4,39 (2H, s), 4,25-4,35 (2H, m), 3,73-3,96 (8H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,20-3,29 (4H, m), 1,39 (6H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 (M+H).

Exemplo 1-E-12

5-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-piperidin-1-ilmetil-fenol (E-12)



[000911] Da mesma maneira do Exemplo 1-E-10, utilizando piperidina, o composto desejado foi obtido.

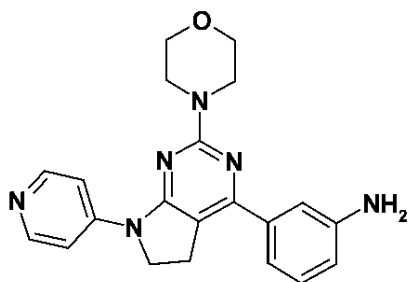
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,45 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,82 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 7,27-7,38 (2H, m), 7,18 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,66 (2H, s), 3,56 (4H, s), 3,12-3,50 (2H, m), 1,54 (4H, s), 1,44 (2H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 473 ($M+H$).

Exemplo 1-F

Exemplo 1-F-01

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (F-01)



[000912] Acetato de paládio (9 mg, 10 mol%), S-Phos (33 mg, 20 mol%), fosfato de potássio (340 mg, 4 equivalentes) e hidrato de ácido 3-aminofenilborônico (189 mg, 3 equivalentes) foram pesados em um frasco de dois gargalhos equipados com condensador Dimroth, e aquecido com uma secadora sob pressão reduzida, seguido por diversas substituições de argônio repetitivas. Uma solução de dimetilformamida (4 ml) de 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina foi adicionada com uma seringa, seguida por agitação a 110°C durante 10 horas. A mistura reacional foi adicionada à água, seguida por extração duas vezes com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi filtrado, seguido por concentração sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/amônia -

metanol), para obter o composto desejado (pó amarelo, 62 mg, 41%) que foi obtido.

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,85 (2H, t, J = 8,9Hz), 3,84 (8H, brs), 3,99 (2H, t, J = 8,9Hz), 6,14 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 7,4Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,4Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,65 (2H, dd, J = 5,0, 1,5Hz), 8,43 (2H, dd, J = 5,0, 1,5Hz).

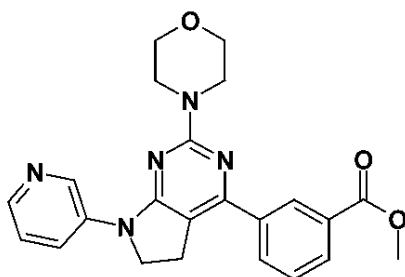
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 375 (M+H).

Exemplo 1-G

[000913] 4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina a ser usado no seguinte Exemplo 1-G-01 foi preparado de acordo com a Etapa A no Exemplo 1-B-02 descrito acima. Além disso, 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina a ser usado no seguinte Exemplo 1-G-02 foi preparado de acordo com a Etapa C no Exemplo 1-B-01 descrito acima. Além disso, nos seguintes Exemplos 1-G-38 a 43, 1-G-46, 1-G-60, 1-G-61, 1-G-63, 1-G-66, 1-G-68, 1-G-70, 1-G-76, 1-G-77, 1-G-81, 1-G-82, 1-G-84, 1-G-88 e 1-G-89, um produto bruto de reação resultante foi submetido à purificação por HPLC utilizando um eluente contendo ácido trifluoroacético, para obter o composto desejado como sal de ácido trifluoroacético.

Exemplo 1-G-01

éster metílico de ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-01)



[000914] 4-Cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (317 mg, 1,00 mmol), acetato de paládio (11 mg, 5 mol%), S-Phos (41 mg, 10 mol%) e ácido 3-metoxicarbonilfenilborônico (637

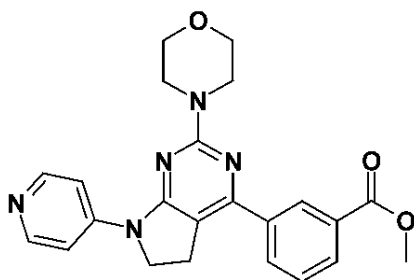
mg) foram dissolvidos em dimetilformamida (10 ml). Em seguida, substituição de argônio foi realizada três vezes sob irradiação ultrassônica em pressão reduzida. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 2 horas, e a mistura reacional foi deixada resfriar para temperatura ambiente, e em seguida vertida em água (100 ml). A mistura reacional foi extraída duas vezes com acetato de etila/tetraidrofurano (4/1,100 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seguidas por secagem sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/0 a 50/1), para obter um sólido incolor (374 mg, 90%).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,12 (1H, d, J = 2,7Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,6Hz), 8,31 (1H, dd, J = 4,6,1,6Hz), 8,05-8,18 (3H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,4, 4,6Hz), 4,11 (2H, t, J = 8,4Hz), 3,96 (3H, s), 3,77-3,89 (8H, m), 3,40 (2H, t, J = 8,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-02

éster metílico de ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-02)



[000915] Utilizando 4-cloro-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (378 mg), da mesma maneira como acima, reação e extração foram realizadas. Os extratos foram concentrados sob pressão reduzida, e ao resíduo resultante, diclorometano (5 ml) e em seguida éter (50 ml) foram adicionados, seguidos por sonicação. O

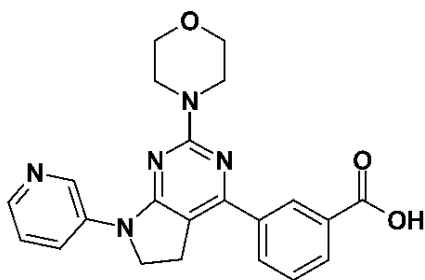
precipitado foi filtrado, e lavado com éter, para obter um pó marfim (197 mg, 68%).

^1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,27-8,49 (2H, m), 8,24 (2H, t, 7,6Hz), 8,06 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,67 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 3,72-3,85 (8H, m), 3,35 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-03

ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-03)



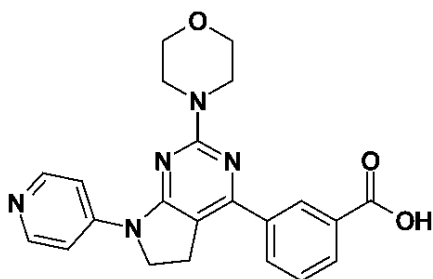
[000916] Composto G-01 (84 mg) obtido no Exemplo 1-G-01 foi adicionado a metanol (1 ml) contendo 5M de solução de hidróxido de sódio aquoso (200 μl , 5 equivalentes), seguido por refluxo durante 2 horas. Neutralização com 1M de ácido clorídrico, filtração do precipitado resultante, e lavagem com éter forneceram um pó amarelo (72 mg, 89%).

^1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,2 (1H, s), 9,11 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,51 (1H, s), 8,19-8,25 (3H, m), 8,03 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,65 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,42-7,46 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,73-3,78 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-04

ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-04)



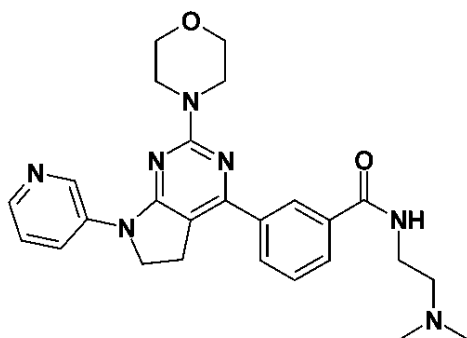
[000917] Utilizando Composto G-02 (222 mg) obtido no Exemplo 1-G-02, da mesma maneira do Exemplo 1-G-03, foi obtido um pó amarelo (175 mg, 92%)

^1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,51-8,54 (3H, m), 8,22 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,67 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,66 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,16 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,74-3,78 (8H, m), 3,38 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-05

N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-05)



[000918] Composto G-03(30 mg) obtido no Exemplo 1-G-03, WSCI (43 mg, 3 equivalentes), HOBt (30 mg, 3 equivalentes) e N,N-dimetil etilenodiamina (25 μl , 3 equivalentes) foram adicionados à dimetilformamida (3,7 ml), seguidos por agitação durante 10 horas. À mistura reacional, foi adicionada água (10 ml), seguida por extração com acetato de etila, que foi lavado com salmoura, e subsequentemente seco sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi

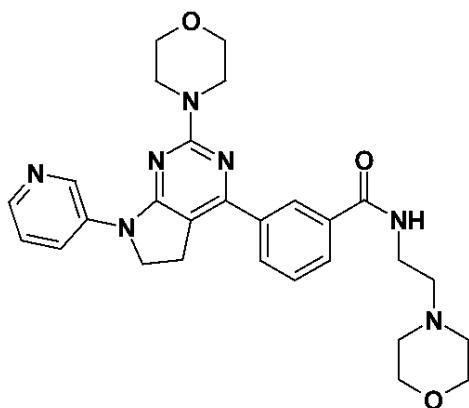
purificado por TLC preparativa (diclorometano/amônia-metanol=10/1), para obter um amorfo amarelo pálido (3 mg, 9%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,13 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 8,38 (1H, t, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,30 (1H, dd, $J = 4,6,1,3\text{Hz}$), 8,11-8,16 (1H, m), 8,03-8,06 (1H, m), 7,81-7,84 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,26-7,34 (1H, m), 6,98 (1H, br), 4,10 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,78-3,89 (8H, m), 3,54 (2H, q, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,40 (2H, t, $J = 8,6\text{Hz}$), 2,54 (2H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 2,28 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-06

N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-06)



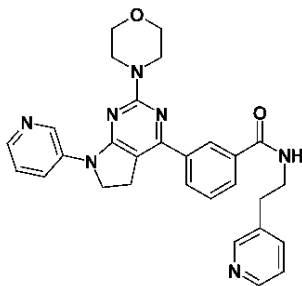
[000919] Composto G-03 (30 mg) obtido no Exemplo 1-G-03, WSCI (43 mg, 3 equivalentes), HOBt (30 mg, 3 equivalentes) e 2-morfolin-4-il-etilamina (30 μl , 3 equivalentes) foram adicionados à dimetilformamida, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante 10 horas. À mistura reacional, foi adicionada água (20 ml), e o precipitado resultante foi filtrado, seguido por lavagem com éter, para obter um pó amarelo (17 mg, 17%).

^1H -RMN (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,13 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 8,38 (1H, s), 8,19-8,27 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,55 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,34-7,39 (1H, m), 4,16 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,78-3,83 (8H, m), 3,54 (4H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 2,58 (2H, m), 2,41 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-07

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-07)



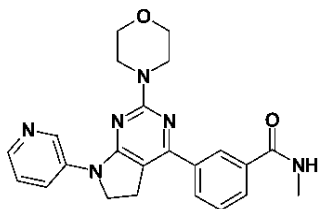
[000920] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03, WSCI, HOBt e 2-piridin-3-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,68 (1H, t, J = 6,0Hz), 8,47 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 4,8Hz), 8,22-8,33 (3H, m), 8,08 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,9, 5,2Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,7, 4,9Hz), 4,15 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,73 (8H, d, J = 7,8Hz), 3,50-3,60 (2H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,0Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 508 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-08

N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-08)



[000921] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03, WSCI, HOBt, cloridrato de metilamina e trietilamina, o composto desejado foi obtido.

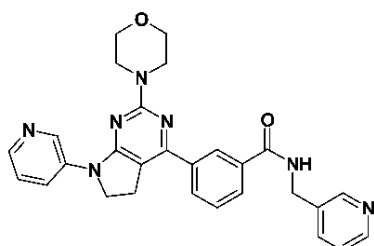
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,55 (1H, d, J =

4,5Hz), 8,34 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,07 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,43 (1H, d, $J = 13,0\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 13,7, 4,3\text{Hz}$), 3,40-3,47 (2H, m), 2,81 (3H, d, $J = 4,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-09

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-09)



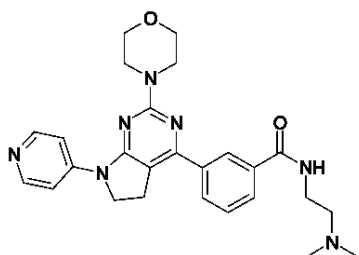
[000922] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03, WSCI, HOBt e 3-aminometilpiridina, o composto desejado foi obtido.

$^1\text{H-RMN}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,24 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 9,09 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 4,5\text{Hz}$), 8,41 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,10 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,61 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,27-7,50 (2H, m), 4,53 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,72 (8H, d, $J = 3,0\text{Hz}$), 3,30-3,34 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 494 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-10

N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-10)



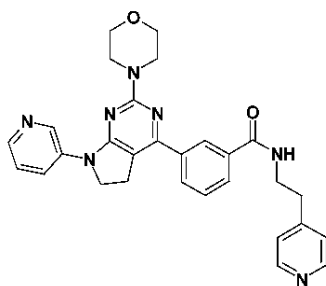
Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04, WSCI, HOBt e N,N-dimetil etilenodiamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 8,38 (1H, t, $J = 1,7\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,54 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,96 (1H, s), 4,08 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,87 (8H, m), 3,55 (2H, dd, $J = 11,2, 5,9\text{Hz}$), 3,40 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,55 (2H, t, $J = 5,1\text{Hz}$), 2,28 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-11

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-11)



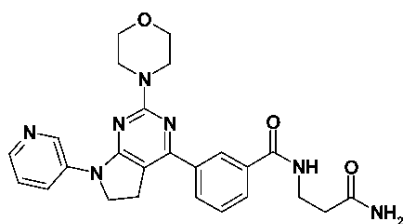
[000923] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03, de WSCI, HOBt e 2-piridin-4-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,69 (1H, t, $J = 5,2\text{Hz}$), 8,47 (2H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 8,21-8,33 (3H, m), 8,07 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 4,9\text{Hz}$), 7,29 (2H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,72 (8H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,52-3,61 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 2,90 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-12

N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-12)



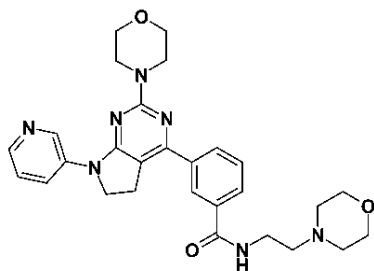
[000924] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03, WSCI, HOBt e 3-aminopropionamida, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,64 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,35 (1H, s), 8,26 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,32-7,47 (2H, m), 6,87 (1H, brs), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 3,3\text{Hz}$), 3,42-3,54 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 2,37 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-13

N-(2-Morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-13)



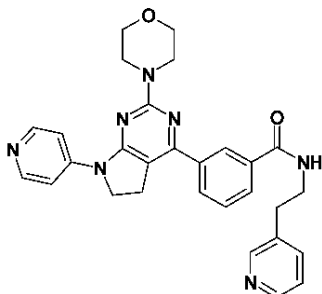
[000925] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03, WSCI, HOBt e 2-morfolin-4-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,41 (4H, m), 2,58 (2H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 3,54 (4H, m), 3,78-3,83 (8H, m), 4,16 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,34-7,39 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 8,07 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 8,19-8,27 (2H, m), 8,38 (1H, s), 9,13 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-14

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-14)



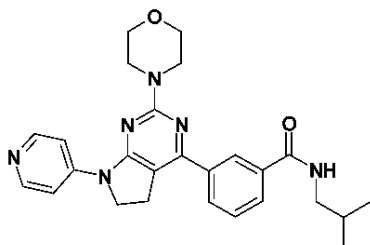
[000926] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04, WSCI, HOBt e 2-piridin-3-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,70 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,39-8,51 (4H, m), 8,30 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,81-7,92 (3H, m), 7,68 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,32 (1H, dd, $J = 7,8, 4,8\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,75 (8H, d, $J = 3,7\text{Hz}$), 3,54 (2H, q, $J = 6,5\text{Hz}$), 2,89 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,37 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-15

N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-15)



[000927] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04, WSCI, HOBt e 2-metilpropilamina, o composto desejado foi obtido.

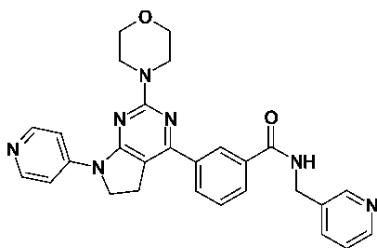
^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,60 (1H, t, $J = 5,7\text{Hz}$), 8,46 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 8,37 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$).

= 8,6Hz), 3,75 (8H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 3,11 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 1,75-1,96 (1H, m), 0,90 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-16

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-16)



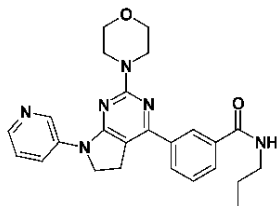
[000928] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04, WSCI, HOBt e 3-aminometilpiridina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (360 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,22 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 8,57 (1H, s), 8,44-8,50 (3H, m), 8,41 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,98 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,62 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,37 (1H, dd, $J = 7,7, 5,0\text{Hz}$), 4,53 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,75 (8H, d, $J = 10,2\text{Hz}$), 3,35-3,43 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 494 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-17

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-17)



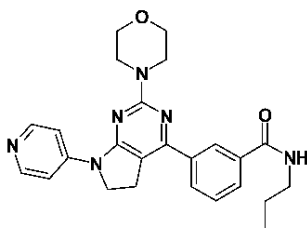
[000929] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03, WSCI, HOBt e propilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,58 (1H, t, $J = 5,7\text{Hz}$), 8,36 (1H, s), 8,26 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,07 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 5,0\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 13,5, 3,8\text{Hz}$), 3,37-3,42 (2H, m), 3,25 (2H, q, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,46-1,65 (2H, m), 0,90 (3H, t, $J = 7,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 445 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-18

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-18)



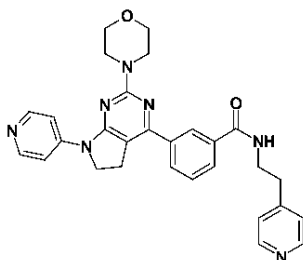
[000930] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt e propilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,57 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 8,46 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 8,36 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,75 (8H, dd, $J = 14,9, 4,7\text{Hz}$), 3,33-3,42 (2H, m), 3,20-3,29 (2H, m), 1,45-1,66 (2H, m), 0,91 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 445 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-19

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-19)



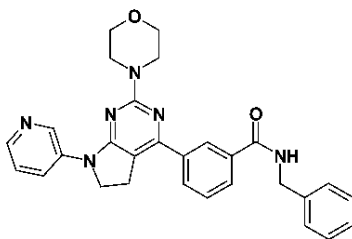
[000931] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt e 2-piridin-4-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,70 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,47 (4H, d, $J = 4,5\text{Hz}$), 8,29 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,80-7,92 (3H, m), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,29 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,75 (8H, d, $J = 3,3\text{Hz}$), 3,50-3,63 (2H, m), 3,26-3,33 (2H, m), 2,86-2,95 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-20

N-benzil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-20)



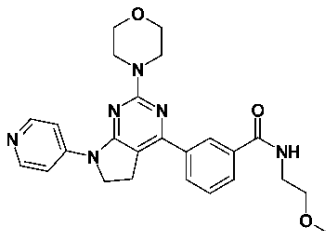
[000932] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03, WSCI, HOBt e benzilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,18 (1H, t, $J = 5,7\text{Hz}$), 9,10 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,26 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,10 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,98 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,61 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,39-7,49 (1H, m), 7,34 (4H, d, $J = 4,2\text{Hz}$), 7,22-7,29 (1H, m), 4,52 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 14,0, 3,8\text{Hz}$), 3,36-3,42 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 493 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-21

N-(2-metóxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-21)



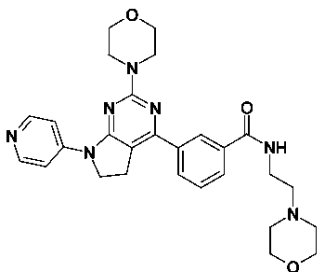
[000933] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt e 2-metóxi-etilamina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,66 (1H, t, J = 4,8Hz), 8,46 (2H, d, J = 6,1Hz), 8,37 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,84 (2H, d, J = 6,3Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,8Hz), 4,12 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,75 (8H, dd, J = 16,7, 4,7Hz), 3,42-3,52 (4H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,28 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-22

N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-22)



[000934] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt e 2-morfolin-4-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

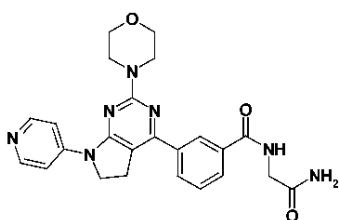
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,54 (1H, t, J = 5,7Hz), 8,47

(2H, d, J = 6,8Hz), 8,36 (1H, t, J = 1,2Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,85 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,7Hz), 4,13 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,80-3,70 (8H, m), 3,58 (4H, t, J = 4,3Hz), 3,41 (4H, m), 2,43 (4H, t, J = 4,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-23

N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-23)



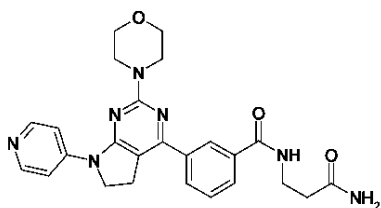
[000935] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt e 2-aminoacetamida, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,89 (1H, t, J = 5,7Hz), 8,65 (2H, d, J = 7,1Hz), 8,42 (1H, s), 8,28 (2H, brs), 8,12 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,47 (1H, brs), 7,08 (1H, brs), 4,24 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,69-3,97 (10H, m), 3,38-3,54 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 460 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-24

N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-24)



[000936] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt e 3-aminopropionamida, o

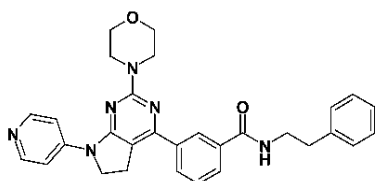
composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,57-8,83 (3H, m), 8,38 (1H, s), 8,28 (2H, brs), 8,11 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,61 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,41 (1H, brs), 6,88 (1H, brs), 4,24 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,77 (8H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 3,43-3,57 (4H, m), 2,38 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-25

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-phenetil-benzamida (G-25)



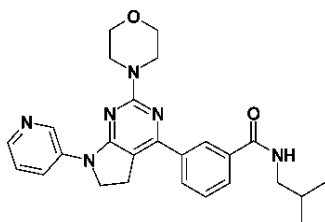
[000937] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt e fenetilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, m), 7,75 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,75 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,32 (5H, m), 6,21 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,86 (8H, m), 3,76 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,36 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,97 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-26

N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-26)



[000938] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03, WSCI, HOBt e isobutilamina, o com-

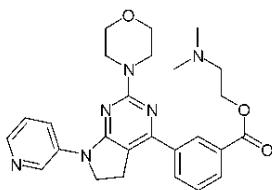
posto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,58 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 8,37 (1H, s), 8,26 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 5,1\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 13,8, 3,3\text{Hz}$), 3,36-3,43 (2H, m), 3,11 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 1,74-1,97 (1H, m), 0,91 (6H, d, $J = 6,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-27

Éster de 2-dimetilamino-etila de ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-27)



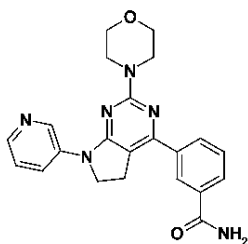
[000939] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03, WSCI, HOBt e N,N-dimetiletanolamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,08 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,53 (1H, s), 8,26-8,18 (3H, m), 8,03 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,66 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,3, 4,9\text{Hz}$), 4,38 (2H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,76-3,68 (8H, m), 3,45-3,40 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 2,23 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-28

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-28)



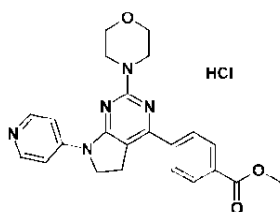
[000940] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03, WSCI, HOBt, trietilamina e cloreto de amônio, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,07 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 8,37 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 3,8\text{Hz}$), 8,23-8,19 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 7,56 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,35 (1H, dd, $J = 8,5, 4,5\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,86-3,82 (8H, m), 3,41 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-29

cloridrato de éster metílico de ácido 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-29)



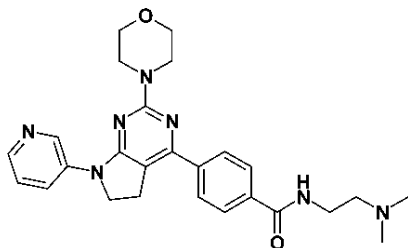
[000941] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-02, de ácido 4-carbometoxifenilborônico, éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico foi obtido. A este, 1M de ácido clorídrico (1,0 equivalent) foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente, e subsequentemente concentração foi realizada sob pressão reduzida, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (2H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 8,26-8,38 (2H, m), 8,11 (4H, s), 4,27 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 3,73-3,82 (8H, m), 3,38-3,46 (2H, br).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-30

N-(2-dimetilamino-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-30)



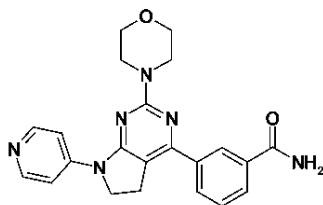
[000942] Composto G-32 obtido no Exemplo 1-G-32 foi tratado com hidróxido de sódio em metanol, e o ácido carboxílico resultante foi reagido com WSCI, HOBt e N,N-dimetil etilenodiamina da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, desse modo o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,21 (1H, m), 8,22 (2H, m), 8,02 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 4,9Hz), 4,12 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,85-3,77 (8H, m), 3,69-3,54 (3H, m), 3,37 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,75 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,46 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 474 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-31

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-31)



[000943] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04, WSCI, HOBt, cloreto de amônio e trietilamina, o composto desejado foi obtido.

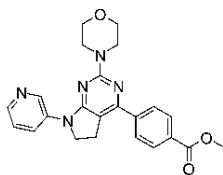
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,47 (2H, d, J = 6,8Hz), 8,39 (1H, t, J = 1,3Hz), 8,10 (1H, s), 8,09 (1H, dt, J = 7,7, 1,3Hz), 7,97 (1H,

dt, $J = 7,7, 1,3\text{Hz}$), 7,84 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,50 (1H, s), 4,12 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,80-3,73 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-32

Éster metílico de ácido 4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-32)



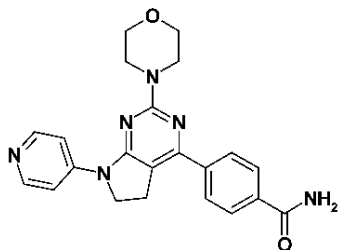
[000944] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-01, utilizando ácido 4-carbometoxifenilborônico, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 8,26 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 8,08 (4H, s), 8,23 (2H, m), 4,15 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,43 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,65-3,75 (8H, m), 3,37 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-33

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-33)



[000945] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, Composto G-29 preparado no Exemplo 1-G-29 foi tratado com hidróxido de sódio em metanol, e o ácido carboxílico resultante foi reagido com WSCI, HOBt, cloreto de amônio e trietilamina, desse modo o composto desejado foi obtido.

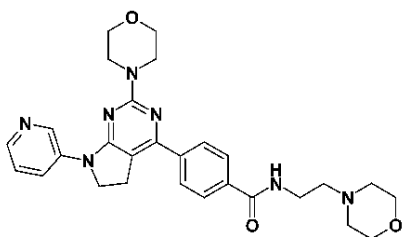
^1H -RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,47 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 8,08

(1H, brs), 7,99 (4H, s), 7,83 (2H, d, J = 6,5Hz), 7,46 (1H, brs), 4,12 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,74-3,76 (8H, m), 3,37 (2H, t, J = 7,8Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 403 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-34

N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-34)



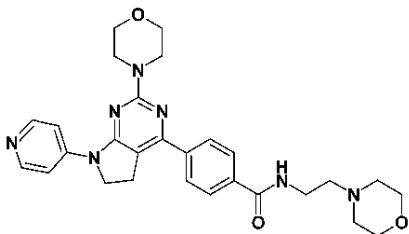
[000946] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-30, utilizando morfolinoetilamina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,12 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,31 (1H, dd, J = 4,5, 1,4Hz), 8,15 (1H, dq, J = 8,4, 1,4Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,4, 4,5Hz), 6,95 (1H, s), 4,12 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,89-3,81 (8H, m), 3,77 (4H, t, J = 4,6Hz), 3,65-3,58 (2H, m), 3,38 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,67 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,56 (4H, t, J = 4,5Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-35

N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-35)



[000947] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-34, de morfolinoetilamina, o composto desejado foi obtido.

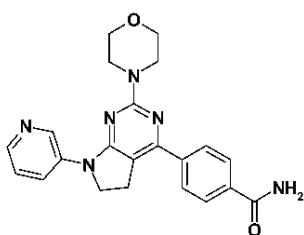
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,52 (2H, d, J = 6,4Hz), 7,99 (2H,

d, J = 8,6Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,74 (2H, d, J = 6,4Hz), 6,95 (1H, t, J = 4,3Hz), 4,09 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,91-3,81 (8H, m), 3,76 (4H, t, J = 4,4Hz), 3,61 (2H, dt, J = 15,9, 5,9Hz), 3,37 (2H, t, J = 8,2Hz), 2,66 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,56 (4H, t, J = 4,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 516 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-36

4-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-36)



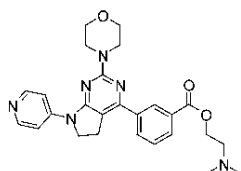
[000948] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-34, de cloreto de amônio, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,27-8,23 (1H, m), 8,06 (1H, s), 7,87-7,95 (3H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,72 (8H, m), 3,36 (2H, t, J = 8,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 403 [(M+H)⁺].

Exemplo 1-G-37

Éster de 2-dimetilamino-etila de ácido 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-37)



[000949] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, utilizando Composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e N,N-dimetilaminoetanol, o composto desejado foi obtido.

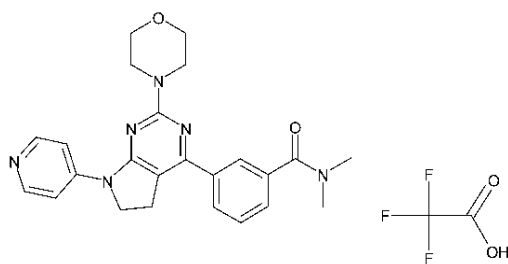
¹H-RMN (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,62 (1H, t, J = 1,6Hz), 8,50 (2H, d, J = 7,3Hz), 8,27-8,21 (4H, m), 7,66 (1H, t, J = 7,7Hz), 4,76-4,73 (2H,

m), 4,25 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,85 (8H, m), 3,69-3,65 (2H, m), 3,45 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,03 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-38

sal de ácido trifluoroacético de N,N-dimetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-38)



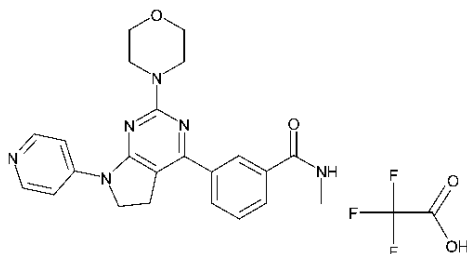
[000950] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e dimetilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,68 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,32 (2H, br), 8,02 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,94 (1H, s), 7,60 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 4,24 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,77 (8H, dd, $J = 20,6, 5,0\text{Hz}$), 3,42 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,02 (3H, s), 2,95 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 431 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-G-39

Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-39)



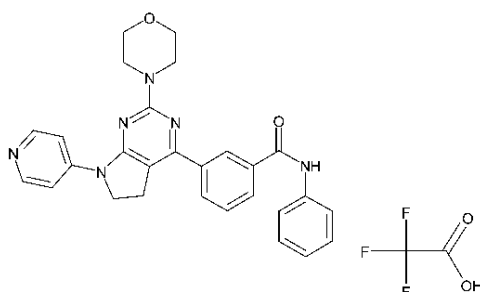
[000951] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e metilamina-tetraidrofurano, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,67 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,59 (1H, d, $J = 4,6\text{Hz}$), 8,37 (1H, s), 8,29 (2H, brs), 8,11 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,25 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,78 (8H, dd, $J = 23,3, 5,0\text{Hz}$), 3,40-3,50 (2H, m), 2,82 (3H, d, $J = 4,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-40

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-40)



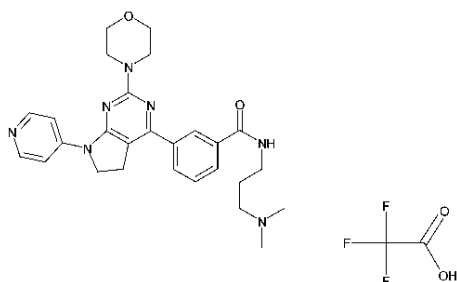
[000952] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e anilina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,41 (1H, s), 8,67 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,47 (1H, s), 8,30 (2H, brs), 8,19 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 8,09 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,79 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,70 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,37 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 4,26 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,78 (8H, dd, $J = 26,7, 4,5\text{Hz}$), 3,43-3,50 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-41

Sal de ácido trifluoroacético de N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-41)



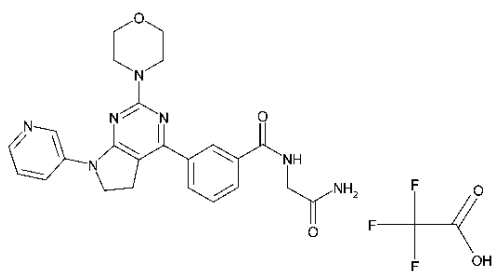
[000953] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e N,N-dimetilpropan-1,3-diamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,51 (1H, brs), 8,79 (1H, t, J = 5,7Hz), 8,69 (2H, d, J = 7,4Hz), 8,41 (1H, s), 8,33 (2H, brs), 8,13 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,8Hz), 4,27 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,78 (8H, dd, 24,6, J = 4,8Hz), 3,43 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,32-3,40 (2H, m), 3,04-3,18 (2H, m), 2,79 (6H, d, J = 4,4Hz), 1,75-2,02 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-42

Sal de ácido trifluoroacético de N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-42)



[000954] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 2-aminoacetamida, o composto desejado foi obtido.

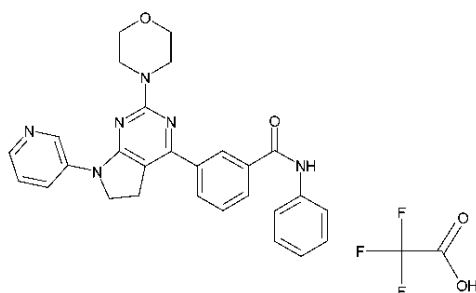
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,29 (1H, brs), 8,81 (1H, t, J = 5,9Hz), 8,48 (1H, d, J = 10,1Hz), 8,37-8,43 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 5,0Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,42 (1H, s), 7,06 (1H, s), 4,18 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,85

(2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,75 (8H, dd, $J = 18,2, 5,0\text{Hz}$), 3,40 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 460 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-G-43

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-43)



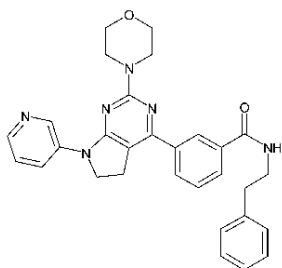
[000955] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e anilina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,28 (1H, brs), 8,43-8,52 (2H, m), 8,38 (1H, d, $J = 4,4\text{Hz}$), 8,16 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,79 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,68 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,37 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 4,19 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,75 (8H, dd, $J = 20,3, 5,0\text{Hz}$), 3,43 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 479 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-G-44

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-phenetil-benzamida (G-44)



[000956] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e fenotilamina, o composto desejado foi

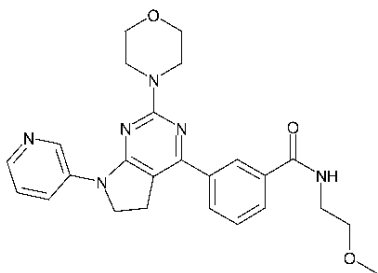
obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,68 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 8,32 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 5,1\text{Hz}$), 7,15-7,36 (5H, m), 4,14 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,46-3,57 (2H, m), 3,35-3,39 (2H, m), 2,87 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-45

N-(2-metóxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-45)



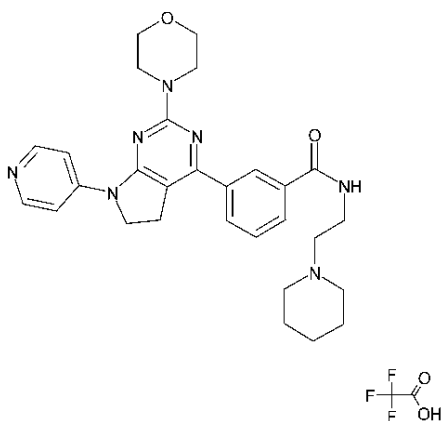
[000957] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, utilizando Composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 2-metoxietilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, brs), 8,58-8,73 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,1, 4,8\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 3,42-3,55 (4H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 3,28 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-46

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (G-46)



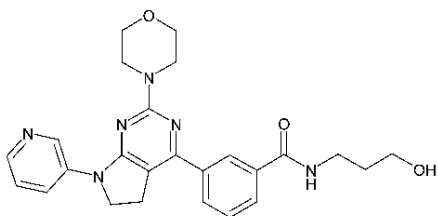
[000958] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e 2-piperidin-1-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,28 (1H, brs), 8,91 (1H, t, J = 5,6Hz), 8,70 (2H, d, J = 7,5Hz), 8,43 (1H, s), 8,34 (2H, brs), 8,15 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8Hz), 4,27 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,78 (8H, dd, J = 25,7, 4,1Hz), 3,66 (2H, q, J = 6,1Hz), 3,56 (2H, d, J = 11,5Hz), 3,43 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,27 (2H, d, J = 3,5Hz), 2,90-3,05 (2H, m), 1,84 (2H, d, J = 14,1Hz), 1,57-1,76 (3H, m), 1,39 (1H, q, J = 12,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 514 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-47

N-(3-hidróxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-47)



[000959] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 3-aminopropanol, o composto desejado foi obtido.

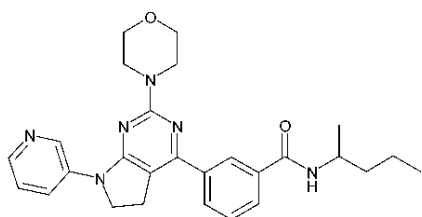
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,56 (1H, t, J =

5,6Hz), 8,35 (1H, s), 8,19-8,29 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,39-7,46 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,2Hz), 4,14 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,65-3,81 (8H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 1,62-1,80 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-48

N-(1-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-48)



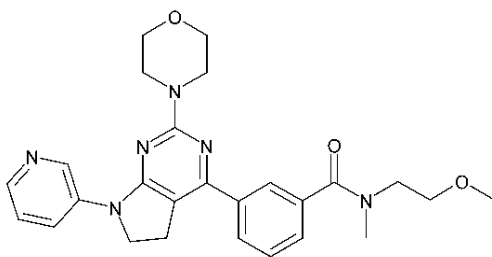
[000960] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 1-metilbutilamina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,10 (1H, brs), 8,36 (1H, brs), 8,19-8,33 (3H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,40-7,49 (1H, m), 4,11-4,26 (2H, m), 3,95-4,09 (1H, m), 3,73 (8H, d, J = 12,1Hz), 3,27 (2H, m), 1,25-1,67 (4H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,4Hz), 0,89 (2H, t, J = 7,0Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 473 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-49

N-(2-metóxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-49)



[000961] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03

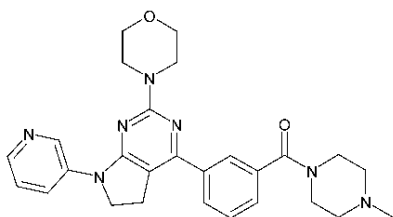
preparado no Exemplo 1-G-03 e (2-metoxietil)metilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,18-8,36 (2H, m), 7,98 (1H, brs), 7,91 (1H, s), 7,56 (1H, brs), 7,34-7,49 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,72 (8H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,62 (2H, d, $J = 19,7\text{Hz}$), 3,42 (3H, brs), 3,28-3,33 (2H, m), 3,18 (2H, brs), 2,99 (3H, d, $J = 10,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-50

(4-Metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-50)



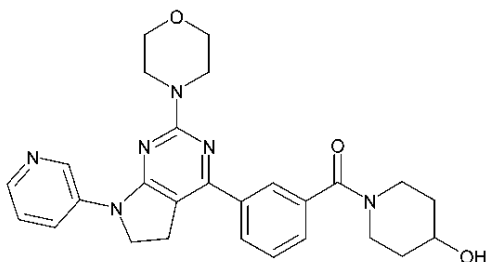
[000962] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e N-metilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,25 (2H, d, 5,1Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,92 (1H, s), 7,58 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,3, 4,8\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,72 (8H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,65 (2H, brs), 3,36-3,47 (4H, m), 2,36 (4H, d, $J = 23,3\text{Hz}$), 2,22 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-51

(4-Hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-51)



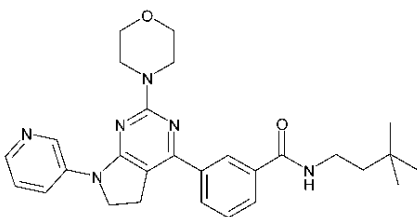
[000963] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 4-hidroxipiperidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,20-8,32 (2H, m) 7,99 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,90 (1H, s), 7,57 (1H, t, 7,7Hz), 7,36-7,51 (2H, m), 4,82 (1H, d, $J = 4,0\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 4,04 (1H, brs), 3,72 (9H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,53 (1H, brs), 3,36-3,41 (2H, m), 3,20 (2H, brs), 1,77 (2H, d, $J = 34,4\text{Hz}$), 1,38 (2H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-52

N-(3,3-dimetil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-52)



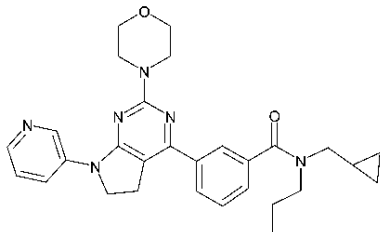
[000964] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 3,3-dimetilbutilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,53 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 8,35 (1H, s), 8,22-8,28 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 4,9\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,35-3,43 (2H, m), 3,26-3,33 (2H, m), 1,35-1,56 (2H, m), 0,94 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-G-53

N-ciclopropilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-53)



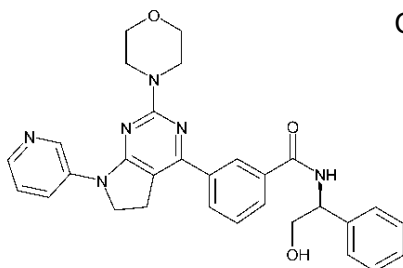
[000965] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e ciclopropilmetil-propilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,18-8,35 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,87 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,31-7,46 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,71 (8H, d, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,50 (1H, brs), 3,34-3,41 (3H, m), 3,24 (1H, brs), 3,10 (1H, brs), 1,61 (2H, d, $J = 43,9\text{Hz}$), 0,62-1,21 (4H, m), 0,48 (2H, d, $J = 19,4\text{Hz}$), 0,31 (1H, brs), 0,06 (1H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 499 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-G-54

N-((S)-2-hidróxi-1-fenil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-54)



Quiral

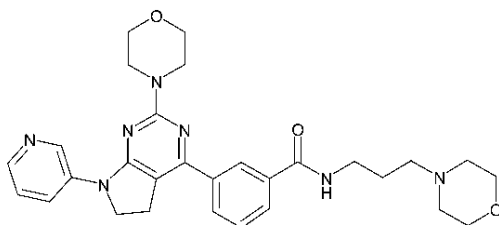
[000966] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e (S)-2-amino-2-feniletanol, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 8,85 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,41 (1H, s), 8,22-8,30 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 8,01 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,61 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,38-7,47 (3H, m), 7,33 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,24 (1H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 5,04-5,16 (1H, m), 4,96 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, dd, $J = 14,2, 4,8\text{Hz}$), 3,63-3,69 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 523 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-55

N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-55)



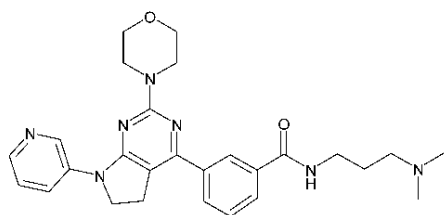
[000967] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 3-morfolin-4-il-propilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$), 8,61 (1H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 8,35 (1H, s), 8,21-8,30 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 4,9\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,73 (8H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 3,57 (4H, t, $J = 4,6\text{Hz}$), 3,35-3,41 (2H, m), 3,28-3,32 (2H, m), 2,35 (6H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,62-1,79 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 530 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-56

N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-56)



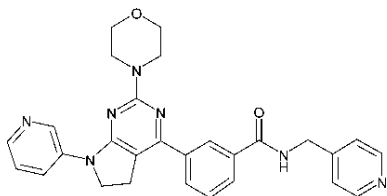
[000968] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e N,N-dimetil-propan-1,3-diamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,08 (1H, d, $J = 2,9\text{Hz}$), 8,71-8,79 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,18-8,30 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,94 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,2, 5,0\text{Hz}$), 4,13 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,72 (8H, d, $J = 3,3\text{Hz}$), 3,36 (4H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,77-2,90 (2H, m), 2,56 (6H, s), 1,76-1,96 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-57

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-57)



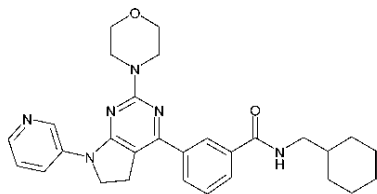
[000969] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 4-aminometilpiridina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,27 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 9,10 (1H, s), 8,51 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 8,43 (1H, s), 8,25 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,11 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 8,00 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,63 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,1, 5,0\text{Hz}$), 7,33 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,53 (2H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 4,07-4,22 (2H, m), 3,72 (8H, brs), 3,40 (2H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 494 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-58

N-cicloexilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-58)



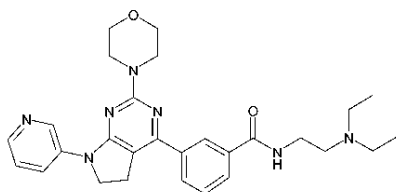
[000970] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e C-cicloexilmetilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,56 (1H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 8,37 (1H, s), 8,21-8,29 (2H, m), 8,07 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,1, 5,0\text{Hz}$), 4,08-4,20 (2H, m), 3,73 (8H, dd, $J = 14,5, 4,8\text{Hz}$), 3,16 (2H, d, $J = 5,2\text{Hz}$), 3,13 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 1,70 (4H, t, $J = 13,0\text{Hz}$), 1,49-1,63 (2H, m), 1,06-1,30 (3H, m), 0,85-0,99 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 499 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-59

N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-59)



[000971] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e N,N-dietil etilenodiamina, o composto desejado foi obtido.

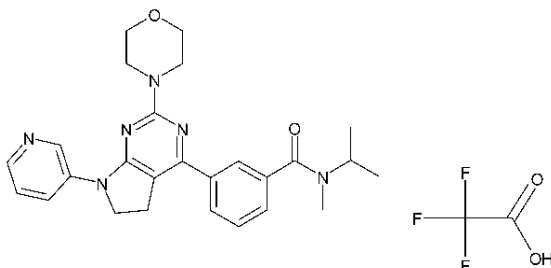
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 8,51 (1H, t, 5,6Hz), 8,35 (1H, s), 8,20-8,27 (2H, m), 8,06 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,38-7,46 (1H, m), 4,13 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,66-3,79 (8H, m), 3,28-3,44 (6H, m), 2,51-2,66 (4H,

m), 0,98 (6H, t, J = 7,0Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-60

Sal de ácido trifluoroacético de N-isopropil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-60)



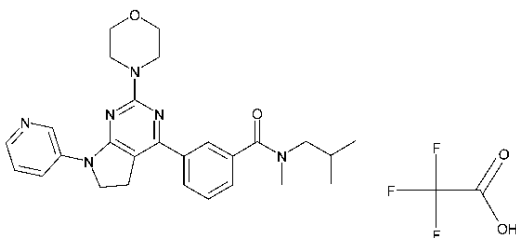
[000972] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e isopropilmetilamina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,45 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,65 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,84-8,03 (3H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,45-7,52 (1H, m), 4,19 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,87 (1H, brs), 3,75 (8H, dd, J = 18,6, 5,0Hz), 3,40 (2H, t, J = 8,1Hz), 2,72-2,93 (3H, m), 1,14 (6H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-61

Sal de ácido trifluoroacético de N-isobutil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-61)



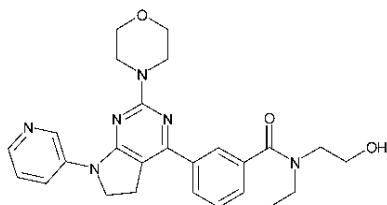
[000973] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e isobutilmetilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,47 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,65 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 8,50 (1H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 7,84-8,05 (3H, m), 7,59 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,42-7,54 (1H, m), 4,19 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,74 (8H, dd, $J = 17,8, 4,9\text{Hz}$), 3,39 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,32 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,09 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,94 (3H, d $J = 25,1\text{Hz}$), 1,86-2,14 (1H, m), 0,82 (6H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-62

N-etil-N-(2-hidróxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-62)



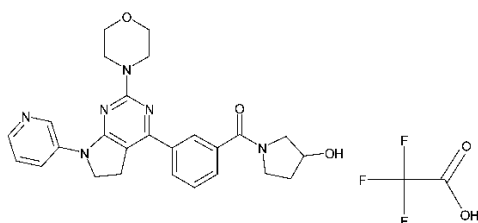
[000974] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 2-etilaminoetanol, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,19-8,31 (2H, m), 7,96 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,90 (1H, brs), 7,55 (1H, brs), 7,39-7,49 (2H, m), 4,82 (1H, t, $J = 5,1\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,67-3,79 (8H, m), 3,44-3,65 (4H, m), 3,24-3,33 (4H, m), 1,03-1,22 (3H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-63

Sal de ácido trifluoroacético de (3-Hidróxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-63)

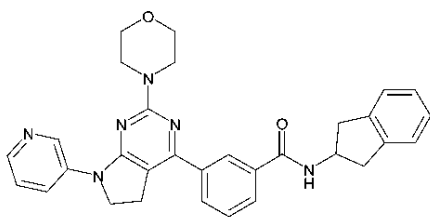


[000975] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 3-hidroxipirrolidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,48 (1H, brs), 8,64 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,07-7,99 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J = 8,4, 5,5Hz), 7,66-7,53 (2H, m), 4,29-4,14 (3H, m), 3,74 (8H, dd, J = 17,93, 4,9Hz), 3,66-3,52 (3H, m), 3,48-3,35 (3H, m), 2,05-1,73 (2H, m).
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-64

N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-64)



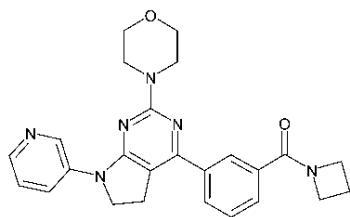
[000976] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e indan-2-ilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, brs), 8,79 (1H, d, J = 6,6Hz), 8,38 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 5,5Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,5, 4,3Hz), 7,08-7,29 (4H, m), 4,62-4,91 (1H, m), 3,93-4,29 (4H, m), 3,73 (8H, brs), 3,20-3,30 (2H, m), 2,98 (2H, dd, J = 15,9, 6,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 519 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-65

Azetidina-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-65)



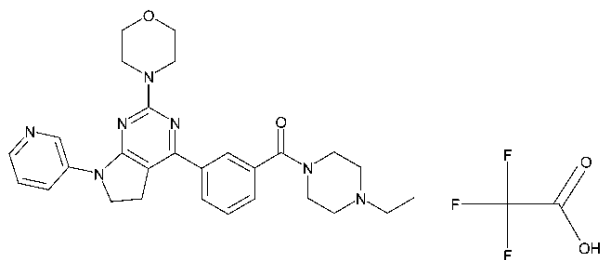
[000977] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e azetidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 8,21-8,30 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,67-7,74 (1H, m), 7,58 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,6, 4,6\text{Hz}$), 4,34 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 4,01-4,18 (4H, m), 3,72 (8H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,36-3,40 (2H, m), 2,23-2,36 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 443 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-66

Sal de ácido trifluoroacético de (4-Etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-66)



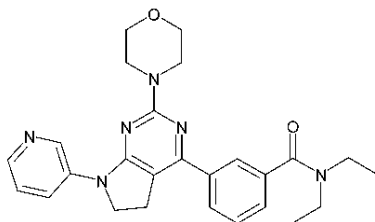
[000978] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e N-etilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,16 (1H, brs), 8,16 (2H, brs), 7,98 (2H, brs), 7,31-7,64 (3H, m), 4,03 (2H, brs), 3,75 (8H, brs), 3,53 (2H, brs), 3,28 (4H, brs), 2,62 (4H, brs), 2,51 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,14 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-67

N,N-dietil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-67)



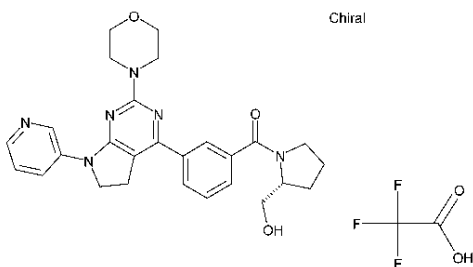
[000979] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e dietilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 8,18-8,31 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,87 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,37-7,47 (2H, m), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,71 (8H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,46 (2H, brs), 3,35-3,38 (2H, m), 3,23 (2H, brs), 1,13 (6H, d, $J = 24,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 459 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-68

Sal de ácido trifluoroacético de ((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-68)



[000980] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e (R)-1-pirrolidin-2-il-metanol, o composto desejado foi obtido.

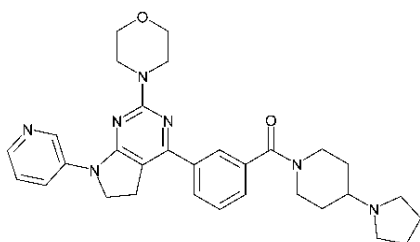
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,46 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 8,50 (1H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,96-8,07 (2H, m), 7,92 (1H, dd, $J =$

8,7, 5,3Hz), 7,55-7,68 (2H, m), 4,19 (2H, t, 8,1Hz), 3,75 (8H, dd, J = 18,2, 4,7Hz), 3,52-3,66 (2H, m), 3,31-3,50 (4H, m), 1,79-2,07 (4H, m), 1,59-1,77 (1H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-69

[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (G-69)



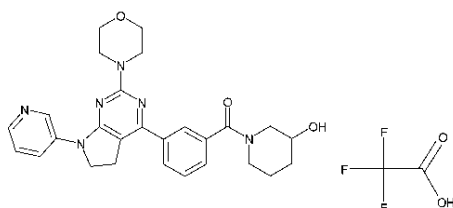
[000981] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,19-8,33 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,91 (1H, s), 7,57 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 4,8Hz), 4,30 (1H, brs), 4,13 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,72 (8H, d, J = 7,7Hz), 3,60 (2H, brs), 3,24-3,43 (4H, m), 3,05 (2H, d, J = 41,7Hz), 2,50 (1H, brs), 2,28 (1H, brs), 1,87 (2H, d, J = 44,0Hz), 1,68 (4H, brs), 1,40 (2H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 540 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-70

Sal de ácido trifluoroacético de (3-Hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-70)



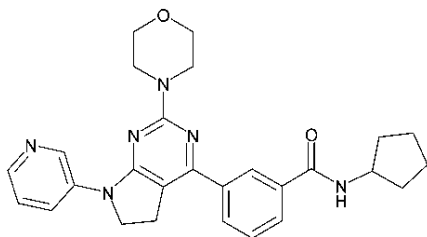
[000982] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 3-hidroxipiperidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,42 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,92 (1H, brs), 7,87 (1H, d, J = 13,9Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,52 (1H, brs), 4,18 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,83 (1H, brs), 3,74 (8H, dd, J = 18,0, 5,0Hz), 3,54 (2H, brs), 3,39 (2H, t, J = 8,1Hz), 2,84-3,32 (2H, m), 1,60-1,93 (2H, m), 1,45 (2H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-71

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-71)



[000983] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e ciclopentilamina, o composto desejado foi obtido.

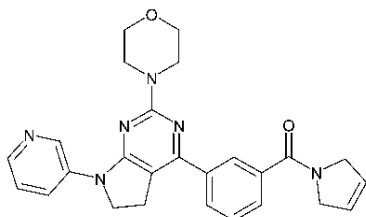
^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, d, J = 1,5Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,0Hz), 8,34 (1H, s), 8,26 (2H, d, J = 5,4Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,0, 5,2Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,2Hz), 4,06 (1H, s), 3,73 (8H, d, J = 3,7Hz), 3,37-3,43 (2H, m), 1,90 (2H, brs), 1,71 (2H, brs), 1,54 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 471 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-72

(2,5-Diidro-pirrol-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-72)



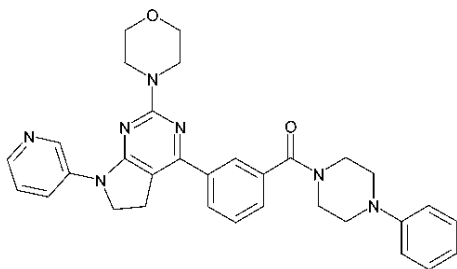
[000984] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 2,5-diidro-1H-pirrol, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, s), 8,19-8,32 (2H, m), 7,98-8,10 (2H, m), 7,62-7,70 (1H, m), 7,58 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 8,3, 4,8\text{Hz}$), 5,94-6,04 (1H, m), 4,32 (2H, brs), 4,24 (2H, brs), 4,12 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,72 (8H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,36-3,42 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 455 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-73

[3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona (G-73)



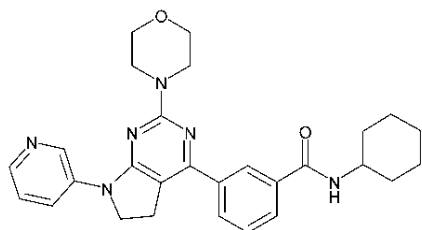
[000985] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e N-fenilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,08 (1H, s), 8,18-8,33 (2H, m), 7,95-8,04 (2H, m), 7,51-7,65 (2H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 8,3, 4,7\text{Hz}$), 7,23 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,96 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,81 (1H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,79 (2H, brs), 3,70 (8H, dd, $J = 16,0, 4,7\text{Hz}$), 3,53 (2H, brs), 3,29-3,36 (2H, m), 3,11-3,25 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 548 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-74

N-cicloexil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-74)



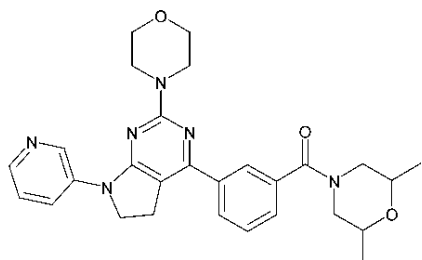
[000986] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e cicloexilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,30-8,44 (2H, m), 8,26 (2H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J = 0,7\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,57 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,3, 5,1\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,73 (9H, d, $J = 3,3\text{Hz}$), 3,36-3,43 (2H, m), 1,48-1,93 (5H, m), 0,99-1,45 (5H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 485 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-75

(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-75)



[000987] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 2,6-dimetilmorfolina, o composto desejado foi obtido.

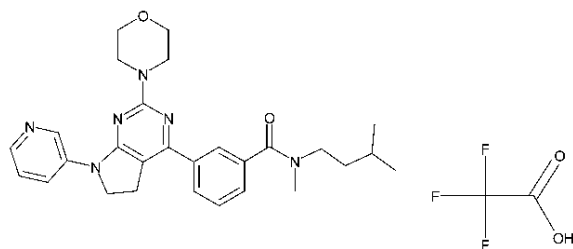
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,10 (1H, s), 8,18-8,30 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,92 (1H, s), 7,59 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,2, 4,8\text{Hz}$), 4,40 (1H, brs), 4,14 (2H, t,

J = 8,6Hz), 3,78 (1H, brs), 3,72 (8H, d, J = 7,0Hz), 3,43-3,64 (3H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 2,86 (1H, brs), 1,16 (3H, brs), 1,00 (3H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 501 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-76

Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-76)



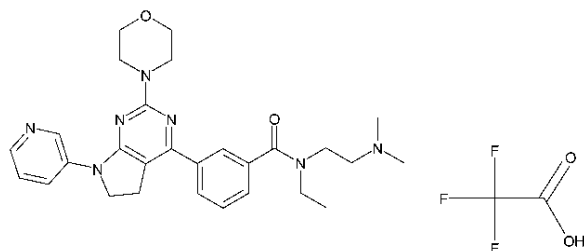
[000988] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e metil-(3-metil-butil)amina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,09 (1H, d, J = 2,7Hz), 8,17-8,31 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,90 (1H, s), 7,57 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,36-7,50 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,72 (8H, d, J = 6,8Hz), 3,49 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,35-3,40 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 2,94 (3H, d, J = 26,7Hz), 1,25-1,69 (3H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,1Hz), 0,68 (3H, d, J = 5,8Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-77

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-77)



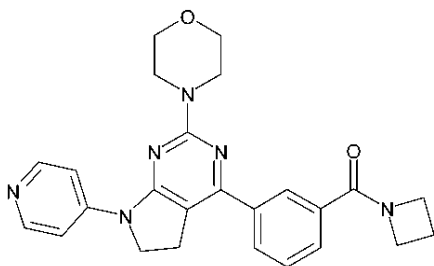
[000989] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e N'-etil-N,N-dimetiletano-1,2-diamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,69 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,50 (1H, d, $J = 5,0\text{Hz}$), 7,93-8,11 (3H, m), 7,59-7,74 (2H, m), 4,30 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,91-4,00 (2H, m), 3,85 (8H, dd, $J = 20,8, 5,1\text{Hz}$), 3,38-3,58 (6H, m), 3,05 (6H, s), 1,21 (3H, t, $J = 6,9\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-78

Azetidina-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-78)



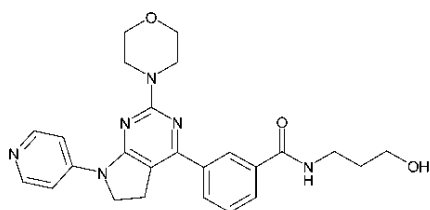
[000990] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e azetidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,46 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 8,13 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,34 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 4,09 (4H, q, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,74 (8H, dd, $J = 14,0, 4,8\text{Hz}$), 3,36-3,42 (2H, m), 2,21-2,36 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 443 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-79

N-(3-hidróxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-79)



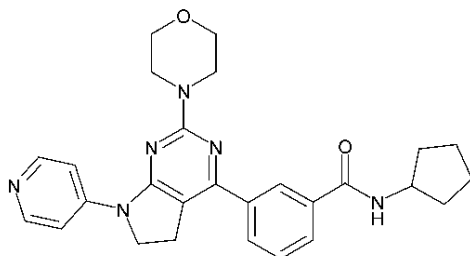
[000991] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e 3-hidroxipropilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,57 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 8,46 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,51 (1H, t, $J = 5,2\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,75 (8H, dd, $J = 6,0, 4,8\text{Hz}$), 3,44-3,53 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,29-3,33 (2H, m), 1,62-1,78 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-80

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-80)



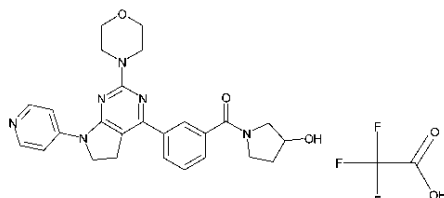
[000992] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e ciclopentilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,46 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 8,41 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 8,34 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,17-4,32 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,75 (8H, dd, $J = 16,1, 4,7\text{Hz}$), 3,27-3,43 (2H, m), 1,90 (2H, brs), 1,71 (2H, brs), 1,54 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 471 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-81

Sal de ácido trifluoroacético de (3-Hidróxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-81)



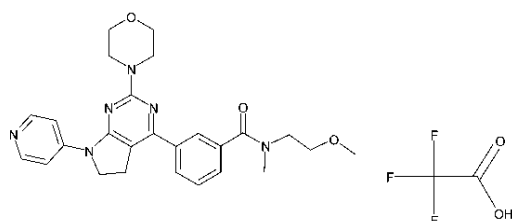
[000993] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e 3-hidroxipirrolidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,52 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 8,39 (2H, brs), 8,14 (1H, brs), 8,08 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,54-7,73 (2H, m), 4,46 (1H, d, $J = 48,2\text{Hz}$), 4,27 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,78-3,94 (8H, m), 3,50-3,77 (3H, m), 3,47 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,35-3,43 (1H, m), 1,91-2,27 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-82

N-(2-metóxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-82)



[000994] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e (2-metoxietil)metilamina, o composto desejado foi obtido.

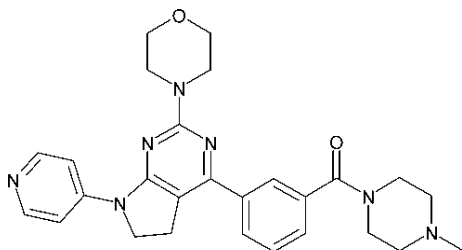
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,52 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 8,38 (2H, brs), 7,94-8,12 (2H, m), 7,45-7,67 (2H, m), 4,28 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,79-3,93 (8H, m), 3,74 (2H, dd, $J = 20,4, 4,9\text{Hz}$), 3,52 (2H, s), 3,46

(2H, t, J = 7,8Hz), 3,35 (3H, d, J = 54,3Hz), 3,11 (3H, d, J = 24,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-83

(4-Metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-83)



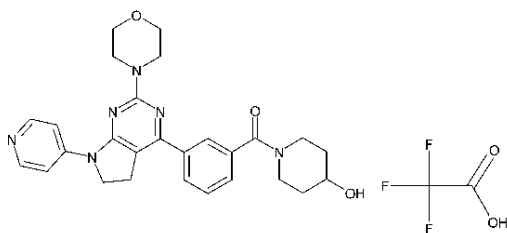
[000995] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e N-metilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,46 (2H, d, J = 6,4Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,92 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 6,5Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,6Hz), 4,10 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,74 (8H, dd, J = 13,9, 4,7Hz), 3,64 (2H, brs), 3,37-3,42 (4H, m), 2,35 (4H, d, J = 22,0Hz), 2,21 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 486 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-84

Sal de ácido trifluoroacético de (4-Hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-84)



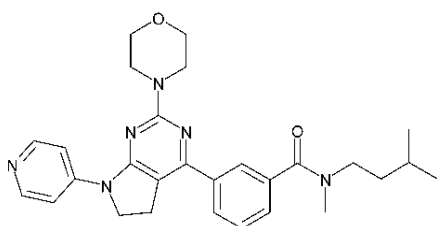
[000996] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e 4-hidroxipiperidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,56 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 8,42 (2H, brs), 8,06-8,15 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,54-7,68 (2H, m), 4,31 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,24 (1H, brs), 3,81-3,93 (8H, m), 3,65-3,97 (2H, m), 3,50 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,25-3,45 (2H, m), 1,36-2,28 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-85

N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-85)



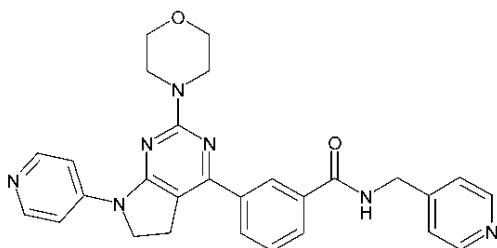
[000997] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e metil-(3-metil-butil)amina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,46 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,98 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,90 (1H, s), 7,83 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,57 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,47 (1H, brs), 4,10 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,74 (8H, dd, $J = 14,0, 4,7\text{Hz}$), 3,44-3,55 (1H, m), 3,36-3,42 (1H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 2,94 (3H, d, $J = 27,5\text{Hz}$), 1,25-1,72 (3H, m), 0,95 (3H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 0,68 (3H, d, $J = 6,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-86

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-86)



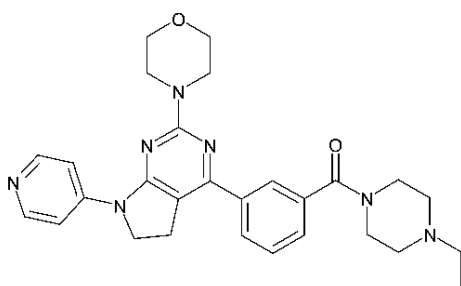
[000998] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e 4-aminometilpiridina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,26 (1H, t, J = 5,9Hz), 8,51 (2H, d, J = 6,0Hz), 8,46 (2H, d, J = 6,3Hz), 8,43 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,83 (2H, d, J = 6,4Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,33 (2H, d, J = 5,9Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,9Hz), 4,11 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,75 (8H, dd, J = 17,3, 4,8Hz), 3,35-3,41 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 494 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-87

(4-Etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-87)



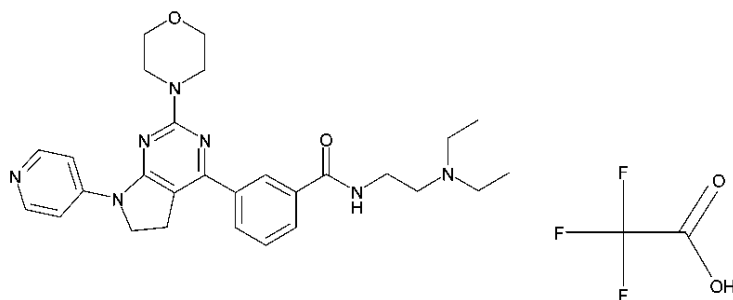
[000999] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e N-etilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,46 (2H, d, J = 6,4Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,92 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 6,5Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,6Hz), 4,09 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,74 (8H, dd, J = 14,2, 4,7Hz), 3,64 (2H, brs), 3,35-3,43 (4H, m), 2,43 (4H, brs), 2,36 (2H, q, J = 7,1Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-88

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-88)



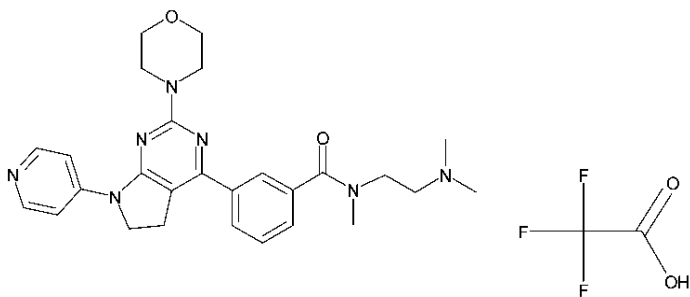
[0001000] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e N,N-dietil etilenodiamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,54 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 8,48 (1H, s), 8,39 (2H, brs), 8,16 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,98 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,64 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,48 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,43 (2H, t, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,32-3,39 (4H, m), 1,37 (6H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-89

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-89)



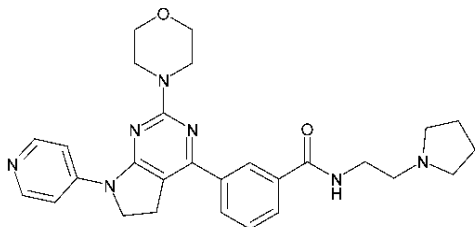
[0001001] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e N,N,N'-trimetil etilenodiamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,53 (2H, brs), 8,39 (2H, brs), 8,09 (2H, brs), 7,56-7,70 (2H, m), 4,27 (2H, brs), 3,97 (2H, brs), 3,84 (8H, d, $J = 26,3\text{Hz}$), 3,40-3,59 (4H, m), 3,11 (3H, s), 3,05 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-90

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-90)



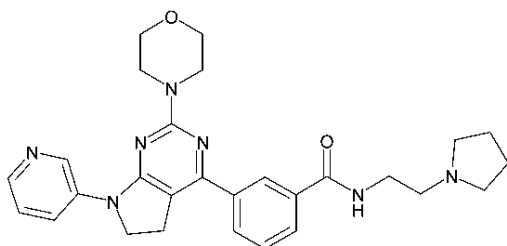
[0001002] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e 2-pirrolidin-1-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,56 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 8,46 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 8,36 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,59 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,75 (8H, dd, $J = 16,1, 4,8\text{Hz}$), 3,36-3,48 (8H, m), 2,60 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,62-1,75 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-91

3-(2-Morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-91)



[0001003] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 2-pirrolidin-1-il-etilamina, o composto desejado foi obtido.

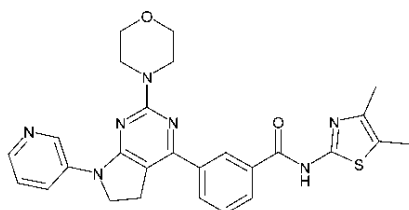
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,09 (1H, d, $J = 2,6\text{Hz}$), 8,60 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 8,36 (1H, s), 8,20-8,29 (2H, m), 8,08 (1H, d, $J =$

8,1Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,37-7,47 (1H, m), 4,14 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,73 (8H, dd, J = 13,5, 4,6Hz), 3,40-3,48 (2H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 2,55-2,77 (6H, m), 1,72 (4H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 500 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-92

N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-92)



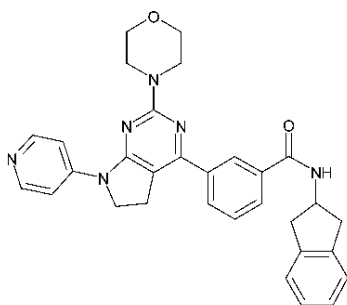
[0001004] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-03 preparado no Exemplo 1-G-03 e 2-amino-4,5-dimetiltiazol, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,45 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,55 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,19 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,6, 5,3Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8Hz), 4,21 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,77 (8H, dd, J = 21,0, 5,0Hz), 3,42-3,48 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,21 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 514 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-G-93

N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-93)



[0001005] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04

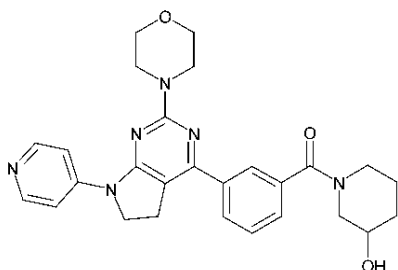
preparado no Exemplo 1-G-04 e indan-2-ilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,43-8,52 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 10,6\text{Hz}$), 7,92-7,99 (1H, m), 7,84 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,24 (3H, d, 4,8Hz), 7,16 (3H, d, $J = 3,5\text{Hz}$), 4,06-4,16 (2H, m), 3,69-3,82 (8H, m), 3,23-3,30 (4H, m), 3,16 (1H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 2,91-3,04 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 519 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-G-94

(3-Hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-94)



[0001006] Da mesma maneira do Exemplo 1-G-05, do composto G-04 preparado no Exemplo 1-G-04 e 3-hidróxi-piperidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,45 (2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 7,99 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,90 (1H, $J = \text{brs}$), 7,82 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,57 (1H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,49 (1H, brs), 4,85-5,06 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,67-3,80 (8H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,20-3,29 (2H, m), 2,91-3,11 (2H, m), 1,35-1,93 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

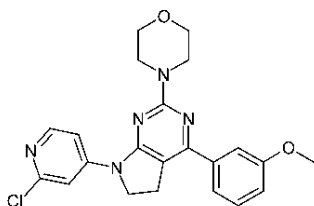
Exemplo 1-H

[0001007] Bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina a ser utilizado na Etapa A no seguinte Exemplo 1-H-31 foi preparado de acordo com Exemplo 1-J-02 descrito abaixo. Além disso, nos seguintes O Exemplos 1-H-02,

1-H-08 a 10, 1-H-13 a 20 e 1-H-24 a 30, um produto de reação bruto resultante foi submetido à purificação por HPLC utilizando um solvente de desenvolvimento contendo ácido trifluoroacético, para obter o composto desejado como um sal de ácido trifluoroacético.

Exemplo 1-H-01

Sal de ácido trifluoroacético de 7-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (H-01)

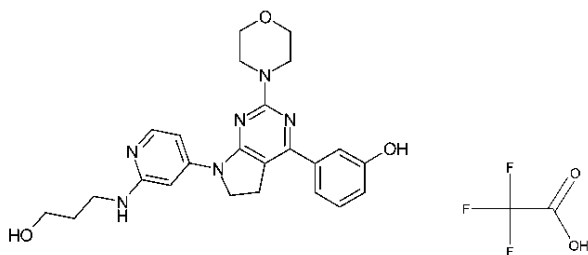


[0001008] Hidreto de sódio (844 mg, 60% de dispersão em óleo mine-
ral, 21,1 mmols) foi colocado em um frasco seco sob uma atmosfera
de nitrogênio, seguido por adição sequencial de tetraidrofurano anidro-
so (75 ml) e 4-amino-2-cloropiridina (648 mg, 5,06 mmols) com uma
seringa. Esta mistura foi aquecida até o refluxo durante 1,5 horas, e
subsequentemente 4-[4-cloro-5-(2-cloroetil)-6-(3-metoxifenil)-pirimidin-
2-il]morfolina (1,55 g, 4,22 mmols) obtido na Etapa C no Exemplo 1-A-
01 foi adicionado. Após aquecimento até o refluxo por mais 1,5 horas,
a mistura reacional foi resfriada, que foi adicionada gota a gota lenta-
mente em água gelada. Filtração do precipitado depositado forneceu o
composto desejado como um sólido marrom pálido (808 mg, 49% de
produção). O filtrado foi extraído três vezes com acetato de etila (30
ml), e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, seguido
por destilação sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi recris-
talizado (acetato de etila), desse modo o composto desejado foi obtido
como um sólido marrom pálido (250 mg, 15% de produção, total 64%).
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,27 (1H, d, J = 6,40Hz), 7,85-
7,96 (2H, m), 7,36-7,56 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,38Hz), 4,10 (2H, t, J
= 8,14Hz), 3,82 (3H, s), 3,68-3,78 (8H, m), 3,27-3,34 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 424 [M+H].

Exemplo 1-H-02

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-Hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-02)



[0001009] Composto H-01 (70 mg, 0,165 mmol) obtido no Exemplo 1-H-01 foi dissolvido em 1,3-propanolamina (2 ml), seguido por aquecimento em um tubo selado a 180°C durante 16 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e subsequentemente foi adicionado solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada (4 ml) foi adicionada, seguida por extração três vezes com acetato de etila (5 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e destilada sob pressão reduzida, desse modo um óleo amarelo foi obtido (80 mg). Uma solução deste produto bruto (80 mg) em dimetilformamida (1 ml) foi aquecida para 150°C, e etanotiolato de sódio (275 mg, 3,3 mmols) foi adicionado a cada 15 minutos em 3 porções. Após o aquecimento a 150°C durante mais 15 minutos seguido por resfriamento, foi adicionada água (1 ml). Após extração com acetato de etila (2 ml), a camada orgânica foi separada, seguida por concentração sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado com HPLC preparativa, para obter um sal de ácido trifluoroacético do composto desejado como um sólido amarelo pálido (9 mg, 10% de produção).

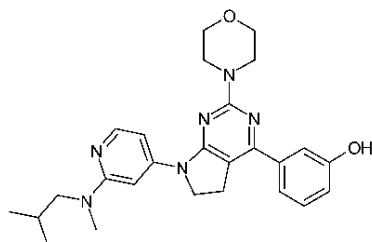
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,54 (1H, br.s.), 9,64 (1H, s), 8,11 (1H, br.s.), 7,88 (1H, d, J = 7,32Hz), 7,6 (1H, br.s.), 7,22-7,44 (3H, m), 7,06 (1H, br.s.), 6,85-6,92 (1H, m), 6,55 (1H, br.s.), 4,69 (1H, br.s.), 4,12 (2H, t, J = 7,87Hz), 3,68-3,83 (8H, m), 3,52 (2H, t, J = 5,95Hz),

3,29-3,33 (4H, m), 1,70-1,82 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 449 [M+H].

Exemplo 1-H-03

3-{7-[2-(Isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-03)



[0001010] Composto H-01 (70 mg, 0,165 mmol) obtido no Exemplo 1-H-01, n-butanol (1,5 ml), N-metilisobutilamina (0,2 ml) e trifluorometanossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio (1 gota) foram misturados em um tubo de micro-ondas, seguidos por irradiação de micro-ondas (300 W, 210°C, 19,68 kg/cm²) durante 3 horas. Após a mistura ser resfriada para temperatura ambiente, acetato de etila (3 ml) foi adicionado, e a camada orgânica foi lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada (3 ml). A camada orgânica foi destilada sob pressão reduzida, para obter um óleo marrom (45 mg, 57% de rendimento). Uma solução deste produto bruto (45 mg) em dimetilformamida (1 ml) foi aquecida para 150°C, e etanotiolato de sódio (275 mg, 3,3 mmols) foi adicionado a cada 15 minutos em 3 porções. Após aquecimento a 150°C durante mais 15 minutos seguido por resfriamento, foi adicionada água (1 ml). O precipitado depositado foi filtrado, seguido por lavagem com éter dietílico resfriado, desse modo o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo pálido (25 mg, 33% de rendimento).

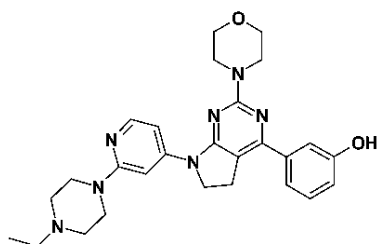
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,96 (1H, d, J = 5,85Hz), 7,37 (1H, s), 7,23-7,33 (2H, m), 7,13 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 5,85Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,68Hz), 4,06 (2H, t, J = 8,32Hz), 3,72 (8H, dd, J = 19,49,

5,03Hz), 3,37 (2H, d, J = 7,50Hz), 3,25 (2H, t, J = 8,23Hz), 3,00 (3H, s), 1,97-2,11 (1H, m), 0,85 (6H, d, J = 6,77Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 [M+H].

Exemplo 1-H-04

3-{7-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-04)



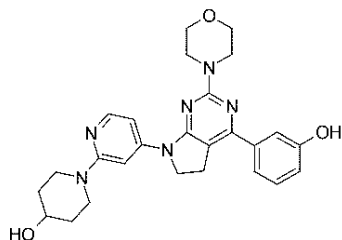
[0001011] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando N-etilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,59 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 5,8Hz), 7,22-7,48 (4H, m), 7,09 (1H, dd, J = 5,4, 1,1Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,6Hz) 4,07 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,73 (8H, d, J = 4,3Hz), 3,47 (4H, t, J = 4,8Hz), 3,21-3,31 (2H, m), 2,42-2,48 (4H, m), 2,36 (2H, q, J = 7,1Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 488 [M+H].

Exemplo 1-H-05

4'-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (H-05)



[0001012] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 4-hidroxipiperidina, o composto desejado foi obtido.

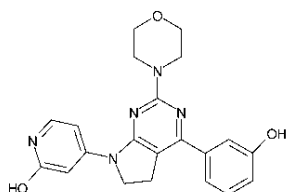
¹H-RMN (360 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,95 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,79-

6,93 (2H, m), 3,90-4,06 (4H, m), 3,81-3,87 (1H, m), 3,77 (8H, d, J = 5,2Hz), 3,20 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,03-3,14 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 1,46-1,62 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 [M+H].

Exemplo 1-H-06

4-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (H-06)



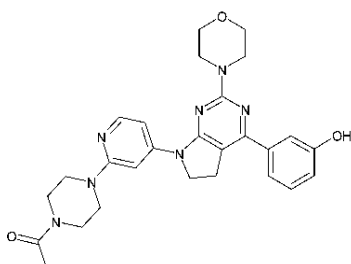
[0001013] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 1M de solução de hidróxido de sódio aquosa, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,38 (1H, s), 7,24-7,34 (4H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,20 (1H, s), 3,99 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,67-3,74 (8H, m), 3,24 (2H, t, J = 8,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 392 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-07

1-(4-{4-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (H-07)



[0001014] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando N-acetilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

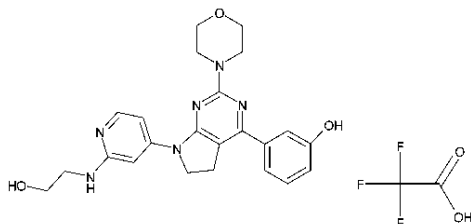
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,04 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,24-7,42 (4H, m), 7,17 (1H, dd, J = 5,9, 1,7Hz), 6,85 (1H, dd, J = 7,8, 1,3Hz), 4,08 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,68-3,80 (8H, m), 3,55 (4H, s), 3,45-

3,50 (2H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 2,05 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 502 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-08

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-Hidróxi-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-08)



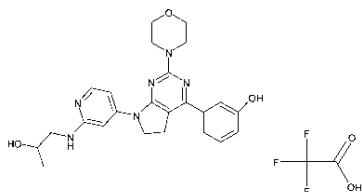
[0001015] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 2-hidroxietilamina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,65 (1H, brs), 8,20 (1H, brs), 7,88 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,69 (1H, brs), 7,26-7,42 (3H, m), 7,11 (1H, brs), 6,89 (1H, d, J = 7,9Hz), 4,12 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,74 (8H, dd, J = 12,3, 3,7Hz), 3,62 (2H, t, J = 5,4Hz), 3,27-3,42 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 435 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-09

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-Hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-09)



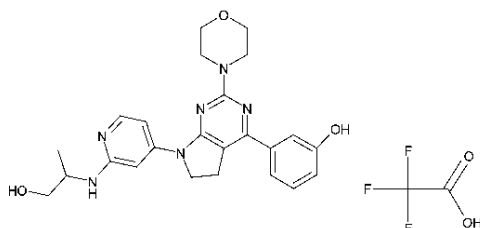
[0001016] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 1-amino-propan-2-ol, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,53 (1H, brs), 9,66 (1H, brs), 8,13 (1H, brs), 7,90 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,72 (1H, brs), 7,25-7,46 (3H, m), 7,10 (1H, brs), 6,89 (1H, d, J = 7,9Hz), 4,12 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,83-3,92 (1H, m), 3,69-3,81 (8H, m), 3,27-3,36 (3H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,2Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 449 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-10

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-Hidróxi-1-metil-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-10)



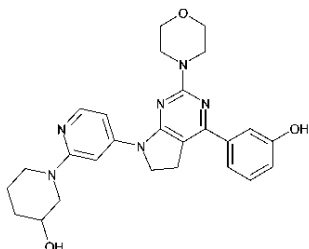
[0001017] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 2-amino-propan-1-ol, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,44 (1H, brs), 9,66 (1H, s), 7,98 (1H, brs), 7,88 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,74 (1H, brs), 7,27-7,43 (3H, m), 7,03 (1H, brs), 6,89 (1H, d, J = 10,4Hz), 6,57 (1H, brs), 4,11 (2H, t, J = 8,1Hz), 3,66-3,87 (9H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 1,18 (3H, d, J = 6,4Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 449 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-11

4'-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ol (H-11)



[0001018] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 3-hidroxipiperidina, o composto desejado foi obtido.

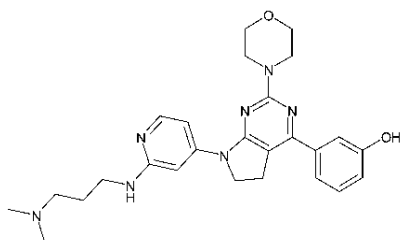
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,68 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,23-7,41 (3H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 4,84 (1H, brs), 4,16 (1H, dd, J = 12,2, 3,8Hz), 3,99-4,10 (3H, m), 3,72

(8H, dd, $J = 15,6, 4,9\text{Hz}$), 3,47 (1H, brs), 3,26 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,78-2,88 (1H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 12,3, 9,3\text{Hz}$), 1,87-1,95 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,28-1,48 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-H-12

3-{7-[2-(3-Dimetilamino-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-12)



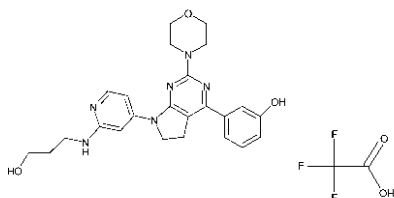
[0001019] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando N,N-dimetil-propan-1,3-diamina, o composto desejado foi obtido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,59 (1H, brs), 7,87 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,21-7,41 (3H, m), 7,04 (1H, dd, $J = 6,0, 1,7\text{Hz}$), 6,80-6,89 (2H, m), 6,34 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,01 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,65-3,79 (8H, m), 3,16-3,29 (4H, m), 2,26 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,12 (6H, s), 1,60-1,70 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 476 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-H-13

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-Hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-13)



[0001020] Utilizando 3-hidroxipropilamina ao invés de N-metilisobutilamina no Exemplo 1-H-03, o composto desejado foi obtido.

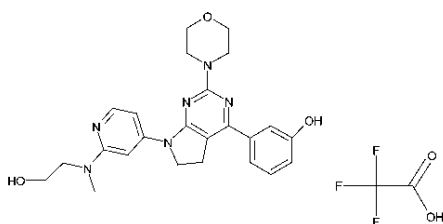
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,54 (1H, brs), 9,64 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,88 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,69 (1H, brs), 7,22-7,44 (3H,

m), 7,06 (1H, brs), 6,85-6,92 (1H, m), 6,55 (1H, brs), 4,69 (1H, brs), 4,12 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 3,68-3,83 (8H, m), 3,52 (2H, t, $J = 6,0\text{Hz}$), 3,29-3,33 (4H, m), 1,70-1,82 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 449 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-H-14

sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-Hidróxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-14)



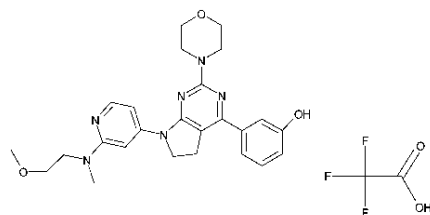
[0001021] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando (2-hidroxietil)metilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,67 (1H, brs), 7,92 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,62 (1H, brs), 7,24-7,43 (4H, m), 6,86-6,93 (1H, m), 4,19 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,75 (8H, dd, $J = 17,4, 5,0\text{Hz}$), 3,67 (4H, s), 3,34 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,19 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 449 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-H-15

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-Metóxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-15)



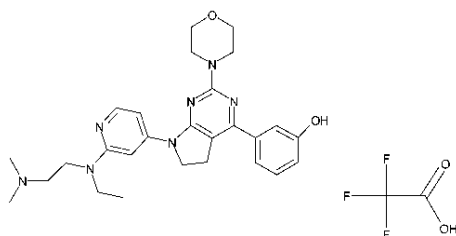
[0001022] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando (2-metoxietil)metilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,52 (1H, brs), 9,65 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,61 (1H, brs), 7,25-7,44 (3H, m), 7,24 (1H, brs), 6,86-6,92 (1H, m), 4,18 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,68-3,82 (10H, m), 3,57 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 3,33 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,27 (3H, s), 3,17 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 463 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-16

Sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-etil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-16)



[0001023] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando N,N-dimetil-N'-etil-etilenodiamina, o composto desejado foi obtido.

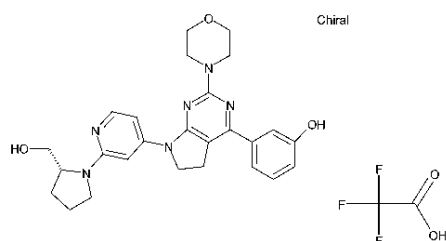
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,66 (1H, brs), 8,03 (1H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,23-7,50 (3H, m), 7,07 (1H, brs), 6,84-6,92 (1H, m), 4,16 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,89 (2H, t, $J = 6,7\text{Hz}$), 3,74 (8H, dd, $J = 14,9, 4,8\text{Hz}$), 3,52-3,61 (2H, m), 3,28-3,39 (4H, m), 2,88 (6H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 490 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-17

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-17)

Quiral



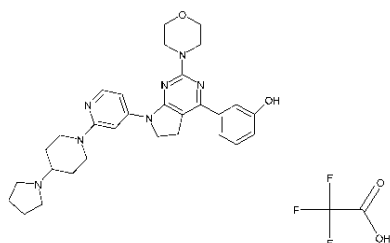
[0001024] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando (R)-pirrolidin-2-il-metanol, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,92 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,65 (1H, brs), 7,27-7,43 (3H, m), 7,21 (1H, brs), 6,89 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,13-4,23 (3H, m), 3,75 (8H, dd, $J = 15,7, 4,8\text{Hz}$), 3,37-3,65 (4H, m), 3,33 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 1,94-2,16 (4H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 1-H-18

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[2-Morfolin-4-il-7-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-18)



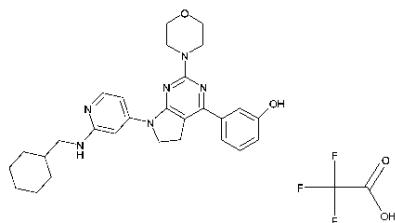
[0001025] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 4-pirrolidin-1-il-piperidina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,13 (1H, brs), 8,05 (1H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 7,74 (1H, brs), 7,28-7,44 (4H, m), 6,89 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 4,13-4,30 (4H, m), 3,75 (8H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,53-3,63 (2H, m), 3,39-3,49 (1H, m), 3,34 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,06-3,22 (4H, m), 2,21 (2H, d, $J = 10,6\text{Hz}$), 1,97-2,08 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,60-1,76 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 528 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-19

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(Cicloexilmetil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-19)



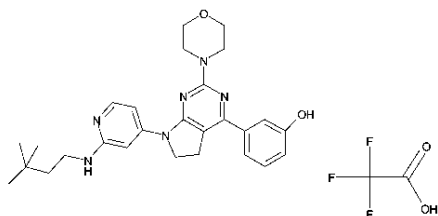
[0001026] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando C-cicloexilmetilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,40 (1H, brs), 9,64 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,24-7,45 (3H, m), 6,84-6,99 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,66-3,82 (8H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 3,13 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 1,52-1,84 (6H, m), 1,10-1,33 (3H, m), 0,92-1,04 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-20

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-20)



[0001027] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 3,3-dimetilbutilamina, o composto desejado foi obtido.

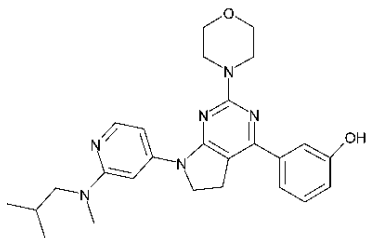
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,51 (1H, brs), 9,64 (1H, brs), 8,09 (1H, brs), 7,89 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,75-7,86 (1H, m), 7,25-7,48 (3H, m), 6,89 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,12 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,64-3,86 (8H, m), 3,22-3,32 (4H, m), 1,47-1,63 (2H, m), 0,96 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-21

3-{7-[2-(Isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-21)



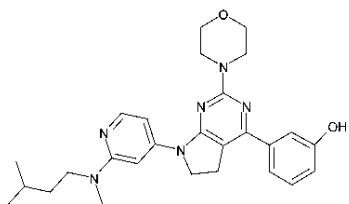
[0001028] Utilizando isobutilmetilamina ao invés de N-metilisobutilamina no Exemplo 1-H-03, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,96 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,37 (1H, s), 7,23-7,33 (2H, m), 7,13 (1H, s), 6,93 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 6,83 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,06 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,72 (8H, dd, $J = 19,5, 5,0\text{Hz}$), 3,37 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,25 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,00 (3H, s), 1,97-2,11 (1H, m), 0,85 (6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-22

3-(7-{2-[Metil-(3-metil-butil)-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-22)



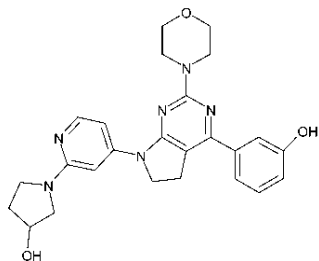
[0001029] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando metil-(3-metil-butil)-amina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,97 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,38 (1H, s), 7,23-7,34 (2H, m), 7,10 (1H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 5,7, 1,8\text{Hz}$), 6,80-6,86 (1H, m), 4,05 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 3,72 (8H, dd, $J = 18,1, 4,9\text{Hz}$), 3,51-3,59 (2H, m), 3,25 (2H, t, $J = 8,2\text{Hz}$), 2,96 (3H, s), 1,48-1,60 (1H, m), 1,36-1,45 (2H, m), 0,91 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-23

1-{4-[4-(3-Hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol (H-23)



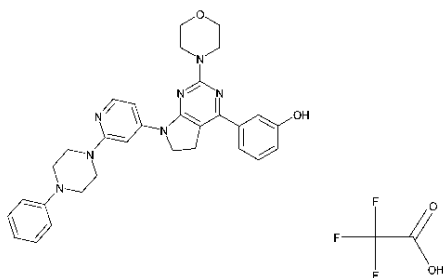
[0001030] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 3-hidroxi-pirrolidina, o composto desejado foi obtido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,96 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,39 (1H, s), 7,23-7,36 (2H, m), 7,11 (1H, s), 6,82-6,93 (2H, m), 4,98 (1H, brs), 4,39 (1H, brs), 4,06 (2H, t, $J = 8,1\text{Hz}$), 3,66-3,81 (8H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,21-3,31 (4H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 1,85-1,94 (1H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-24

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-Morfolin-4-il-7-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-24)



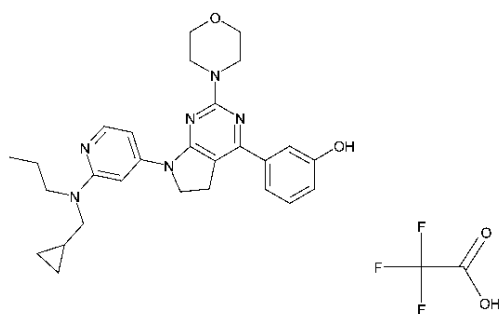
[0001031] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando N-fenilpiperazina, o composto desejado foi obtido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,03 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,80 (1H, brs), 7,21-7,44 (6H, m), 7,02 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 6,84 (1H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 4,15-4,24 (2H, m), 3,71-3,82 (12H, m), 3,30-3,40 (6H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 536 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-25

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(Ciclopropilmetil-propil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-25)



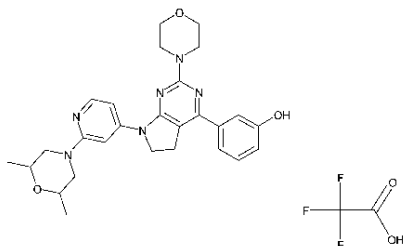
[0001032] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando ciclopropilmetilpropilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,66 (1H, brs), 7,92 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,26-7,43 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,0Hz), 4,20 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,68-3,84 (8H, m), 3,55 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,46 (2H, d, J = 6,6Hz), 3,28-3,33 (2H, m), 1,55-1,68 (2H, m), 1,07-1,17 (1H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,3Hz), 0,51-0,58 (2H, m), 0,39 (2H, q, J = 4,8Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 487 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-H-26

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-26)



[0001033] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 2,6-dimetilmorfolina, o composto desejado foi obtido.

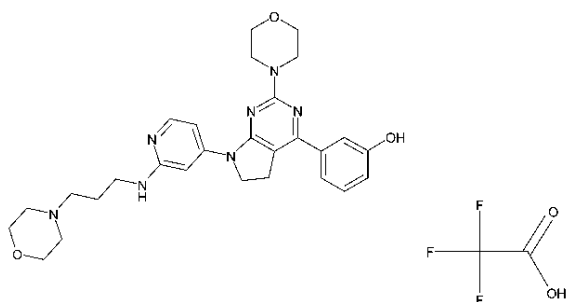
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,67 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J = 7,1Hz), 7,77 (1H, brs), 7,25-7,46 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 7,9Hz), 4,19 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,98 (2H, d, J = 11,9Hz), 3,68-3,82 (10H, m), 3,27-

3,40 (2H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 1,18 (6H, d, $J = 6,2\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 489 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-H-27

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-Morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-27)



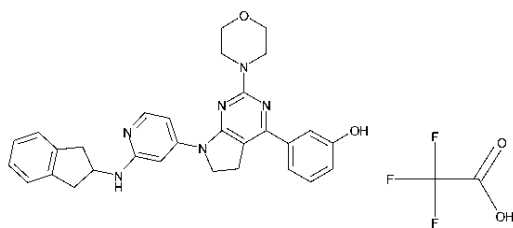
[0001034] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 3-morfolin-4-il-propilamina, o composto desejado foi obtido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,42 (1H, brs), 7,95 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,77 (1H, brs), 7,26-7,47 (3H, m), 6,84-7,09 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,99 (1H, brs), 3,70-3,82 (8H, m), 3,46-3,58 (8H, m), 3,29-3,44 (4H, m), 3,10-3,24 (2H, m), 1,92-2,06 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 518 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1-H-28

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(Indan-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-28)



[0001035] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando indan-2-ilamina, o composto desejado foi obtido.

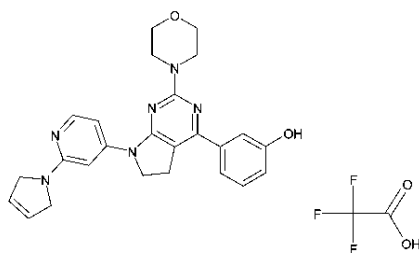
^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12,55 (1H, brs), 9,65 (1H, s), 8,49 (1H, brs), 7,90-8,00 (1H, m), 7,15-7,44 (7H, m), 6,89 (1H, d, $J =$

7,9Hz), 4,42-4,59 (1H, m), 4,01-4,18 (2H, m), 3,55-3,80 (8H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 2,92 (2H, dd, J = 15,9, 5,3Hz).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 507 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-29

Sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,5-Diidro-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-29)



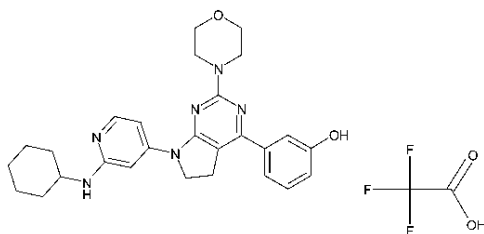
[0001036] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando 2,5-diidro-1H-pirrol, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,65 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,59-7,68 (1H, m), 7,26-7,44 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,11 (2H, s), 4,33 (4H, s), 4,20 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,76 (8H, dd, J = 16,7, 4,9Hz), 3,27-3,32 (2H, m).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 443 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-30

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-Cicloexilamino-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-30)



[0001037] Da mesma maneira do Exemplo 1-H-03, utilizando cicloexilamina, o composto desejado foi obtido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,66 (1H, s), 8,16 (1H, brs), 7,78-7,92 (2H, m), 7,23-7,44 (3H, m), 6,76-6,92 (2H, m), 4,09 (2H, t, J

= 8,1Hz), 3,74 (8H, d, J = 6,8Hz), 3,56 (1H, brs), 3,25-3,33 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,09-1,43 (6H, m).

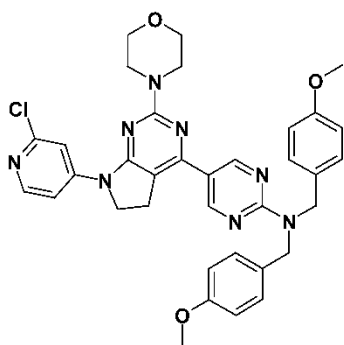
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 473 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-31

5-[2-Morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-31)

Etapas A

{5-[7-(2-Cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina



[0001038] Bis-(4-metoxibenzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (1,65 g) foi suspenso em dimetilformamida (20 ml), seguido por adição de 2-cloro-4-iodopiridina (805 mg), acetato de paládio (35 mg), trifenilfosfina (81 mg) e fosfato de potássio (1,95 g), e gás de argônio foi soprado durante 10 minutos ao mesmo tempo que irradiando onda ultrassônica. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 1 hora, e resfriada para temperatura ambiente, seguida por adição de água (50 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (100 ml) e diclorometano (100 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seguidas por secagem sobre sulfato de sódio. Após filtração do agente de secagem, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), seguido por suspensão do resíduo em acetato de etila/hexano (10ml/50 ml). O precipitado foi filtrado, e lavado

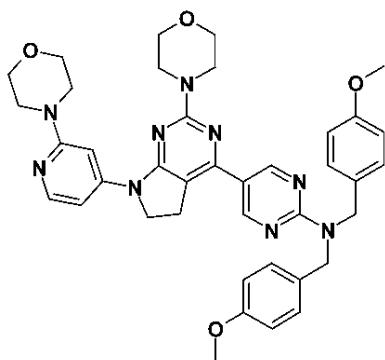
com hexano, seguido por secagem sob pressão reduzida, para obter um pó amarelo (1,75g, 88%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,27 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 7,71 (1H, dd, $J = 5,7, 1,9\text{ Hz}$), 7,20 (4H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,86 (4H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,84 (4H, s), 4,08 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,81-3,89 (8H, m), 3,80 (6H, s), 3,36 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 651 $[(M+H)^+]$.

Etapas B

Bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina



[0001039] A uma solução de {5-[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (50 mg) obtida na Etapa A, t-butóxido de sódio (50 mg) e complexo de dibenzilidenoacetona de paládio (6 mg) suspenso em tolueno (1,5 ml), gás de argônio foi soprado durante 5 minutos. Morfolina (10 μl) e 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfa-biciclo[3,3,3]undecano (6,9 mg) foram adicionados, seguidos por agitação a 110°C durante 6 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, e água (5 ml) foi adicionada, seguida por extração com diclorometano (10 ml $\times$ 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, e secadas sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=50/1), para obter um amorfo amarelo (46 mg,

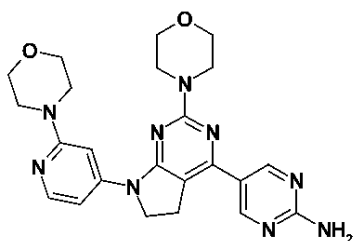
85%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,14 (1H, d, $J = 6,2\text{Hz}$), 7,40-7,46 (1H, m), 7,20 (4H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,02-7,10 (1H, m), 6,86 (4H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 4,84 (4H, s), 4,11 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,76-3,89 (18H, m), 3,55-3,62 (4H, m), 3,34 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 702 $[(M+H)^+]$.

Etapa C

5-[2-Morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina



[0001040] Bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina (48 mg) obtido na Etapa B foi agitado em TFA (0,5 ml) a 80°C durante 2,5 horas. Após a mistura reacional ser resfriada para temperatura ambiente, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. A mistura reacional foi basificada com água de bicarbonato de sódio (pH 8 a 9), seguida por extração com diclorometano/metanol (10/1, 20 mlx3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, e secadas sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=20/1), para obter um sólido amarelo (16 mg, 51%).

^1H -RMN (300 MHz, TFA- d) δ (ppm): 9,24 (2H, s), 8,04-8,10 (2H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 4,53-4,58 (2H, m), 4,10-4,26 (12H, m), 3,84-3,95 (4H, m), 3,45-3,51 (2H, m).

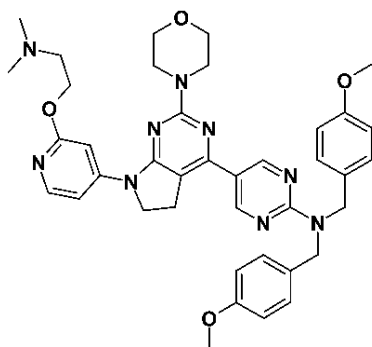
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 462 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-H-32

5-[7-(2-Dimetilaminoetóxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-32)

Etapas A

(5-{7-[2-(2-Dimetilaminoetóxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-il)-bis-(4-metóxi-benzil)-amina



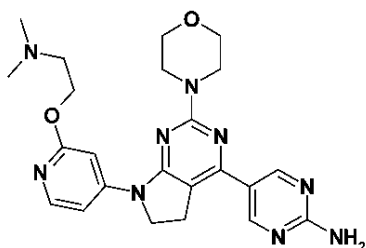
[0001041] Hidreto de sódio (15 mg, 60% de dispersão em óleo mineral, 5 equivalentes) e N,N-dimetilaminoetanol (39 µl, 5 equivalentes) foram adicionados a tolueno (1,3 ml). Após refluxo durante 5 minutos, uma agitação foi realizada a 50°C durante 15 minutos. {5-[7-(2-Cloropiridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina (50 mg) obtido na Etapa A do Exemplo 1-H-31 foi adicionado, seguido por refluxo durante a noite, e a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=30/1 a 10/1), para obter um sólido incolor (54 mg, 100%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (2H, s), 8,05 (1H, d, J = 6,1Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,1, 1,9Hz), 7,17-7,21 (4H, m), 6,84-6,90 (5H, m), 4,84 (4H, s), 4,56 (2H, bs), 4,03-4,08 (2H, m), 3,80-3,85 (14H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 2,96 (2H, brs), 2,52 (6H, brs).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 705 [(M+H)⁺].

Etapas B

5-[7-(2-Dimetilaminoetóxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina



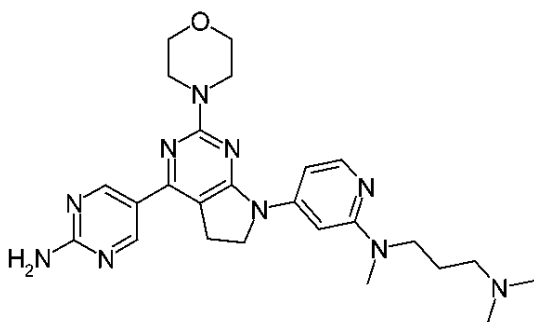
[0001042] A mesma operação da Etapa C no Exemplo 1-H-31 foi realizada, seguida por purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano/metanol=100/1), para obter um sólido incolor (12 mg, 36%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,88 (2H, s), 8,06 (1H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,76 (1H, dd, $J = 6,1, 1,9\text{Hz}$), 6,84-6,87 (1H, m), 5,31 (2H, s), 4,43-4,46 (2H, m), 4,01-4,07 (2H, m), 3,84 (8H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 2,75-2,79 (2H, m), 2,38 (6H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 464 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-H-33

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (H-33)



[0001043] Na Etapa B do Exemplo 1-H-31, utilizando N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina ao invés de morfolina, a mesma operação foi realizada, e subsequentemente a mesma operação da Etapa C no Exemplo 1-H-31 foi realizada, para obter o composto desejado.

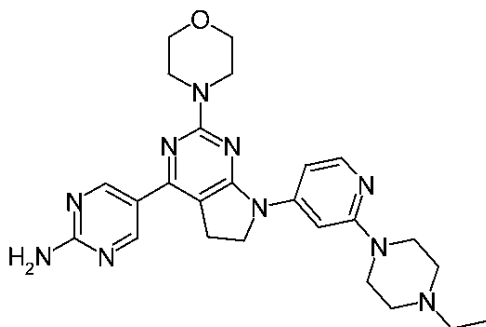
^1H -NMRR(CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,08 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,11 (1H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 5,7\text{Hz}, 1,9\text{Hz}$), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,61 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,31 (2H, m),

2,22 (6H, s), 1,78 (2H, m).

LCMS (ESI+) m/z 491 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-34

5-{7-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-34)



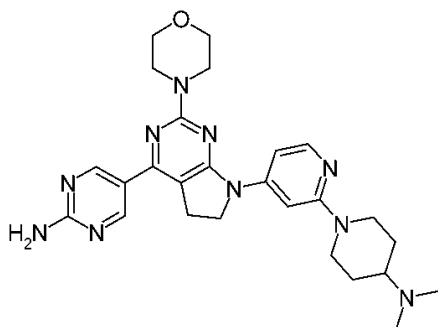
[0001044] Na Etapa B do Exemplo 1-H-31, utilizando 4-etil-piperazina ao invés de morfolina, a mesma operação foi realizada, e subsequentemente a mesma operação da Etapa C do Exemplo 1-H-31 foi realizada, para obter o composto desejado.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,13 (1H, d, J = 5,7Hz), 7,43 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 5,3Hz), 5,26 (2H, s), 4,09 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,63 (4H, m), 3,29 (2H, m), 2,65 (4H, m), 2,64 (2H, m), 1,17 (3H, m).

LCMS (ESI+) m/z 489 ([M+H]⁺).

Exemplo 1-H-35

{4'-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (H-35)



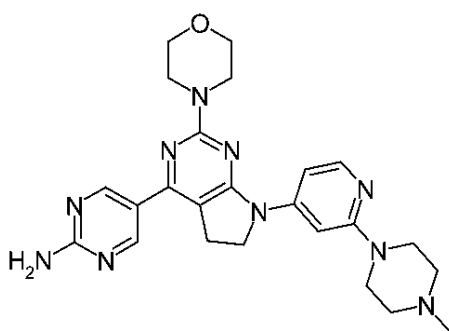
[0001045] Na Etapa B do Exemplo 1-H-31, utilizando 4-dimetilamino-piperidina ao invés de morfolina, a mesma operação foi realizada, e subsequentemente a mesma operação da Etapa C do Exemplo 1-H-31 foi realizada, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,11 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 7,49 (1H, s), 6,83 (1H, d, $J = 5,3\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 4,35 (2H, m), 4,09 (2H, m), 3,83 (8H, m), 3,29 (2H, m), 2,86 (2H, m), 2,31 (6H, s), 1,91 (2H, m), 1,53 (2H, m).

LCMS (ESI+) m/z 503 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 1-H-36

5-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-36)



[0001046] Na Etapa B do Exemplo 1-H-31, utilizando 1-metil-piperazina ao invés de morfolina, a mesma operação foi realizada, e subsequentemente a mesma operação da Etapa C do Exemplo 1-H-31 foi realizada, para obter o composto desejado.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (2H, s), 8,13 (1H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,42 (1H, s), 6,93 (1H, m), 5,24 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,83 (8H, m), 3,67 (4H, m), 3,29 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,65 (4H, m), 2,43 (3H, s).

LCMS (ESI+) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

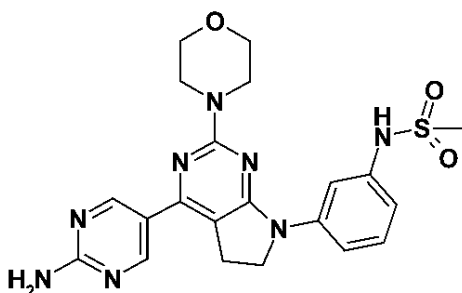
Exemplo 1-I

[0001047] Bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina a ser usado no seguinte Exemplo 1-I-01 foi preparado de acordo com Exemplo 1-J-02 descrito

posteriormente.

Exemplo 1-I-01

N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (I-01)



[0001048] Bis-(4-metoxibenzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (162 mg), acetato de paládio (1,0 mg, 0,015 equivalentes), S-Phos (3,7 mg, 0,03 equivalentes), 3-iodo-nitrobenzeno (82 mg, 1,1 equivalentes) e fosfato de potássio (128 mg, 2 equivalentes) foram agitados em dimetilformamida (3 ml) a 100°C durante 1 hora sob uma corrente de ar de argônio. Após a mistura reacional ser resfriada para temperatura ambiente, água (20 ml) foi adicionada, e o precipitado resultante foi filtrado, seguido por lavagem com éter, para obter bis-(4-metóxi-benzil)-{5-[2-morfolin-4-il-7-(3-nitro-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-amina como um pó amarelo (138 mg, 70%). O pó amarelo acima foi suspenso em etanol/água (5 ml/5 ml), e hidrossulfito de sódio (110 mg, 3 equivalentes) foi adicionado, seguido por refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com 20 ml de água, e subsequentemente o precipitado resultante foi filtrado e secado, para obter {5-[7-(3-amino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-il}-bis-(4-metóxi-benzil)-amina como um pó amarelo (122 mg, 93%). O pó amarelo acima (50 mg) foi dissolvido em piridina (1 ml), e cloreto de mesila (13 µl, 2 equivalentes) foi adicionado, seguido por agitação durante 5 horas. Solução de clore-

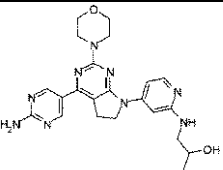
to de amônio aquosa saturada (10 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila (10 ml×2), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e subsequentemente o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano), para obter N-[3-(4-{2-[bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenil]-metanossulfonamida como um sólido amarelo pálido (38 mg, 68%). O sólido acima (38 mg) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (2 ml), seguido por refluxo durante 5 horas na presença de N-acetilcisteína (20 mg, 2,2 equivalentes). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi diluído com metanol (500 µl) e água (3 ml), desse modo o precipitado resultante foi filtrado e lavado com éter, para obter o composto título como um pó branco acinzentado (24 mg, 96%).

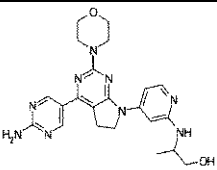
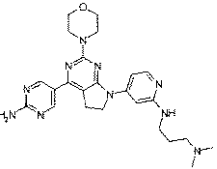
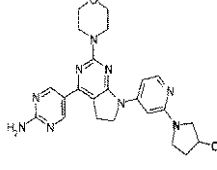
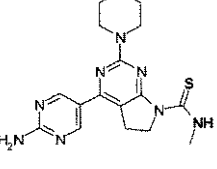
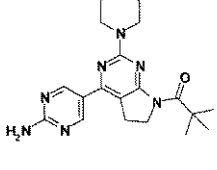
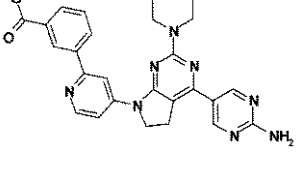
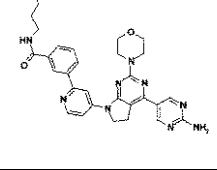
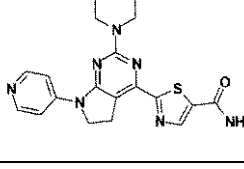
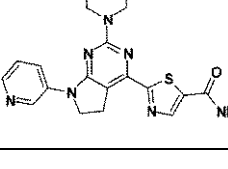
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,81 (2H, s), 7,81 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,1Hz), 7,09 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,7Hz), 4,05 (2H, t, J = 8,6Hz), 3,75-3,65 (8H, m), 3,28 (2H, t, J = 8,6Hz), 2,92 (3H, s).

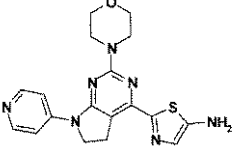
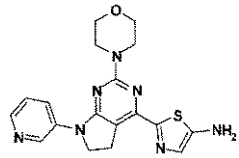
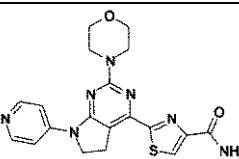
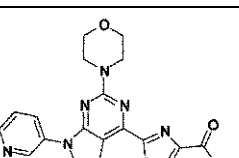
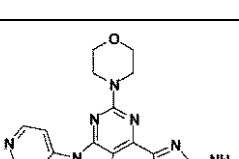
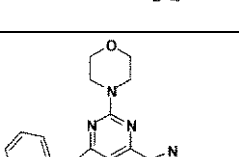
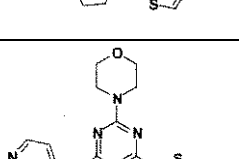
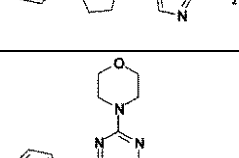
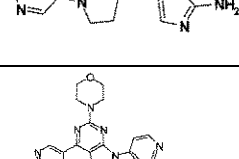
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 469 [(M+H)⁺].

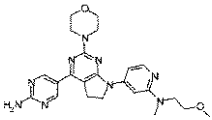
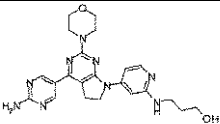
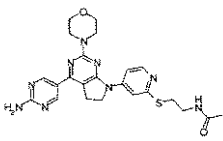
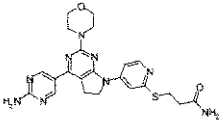
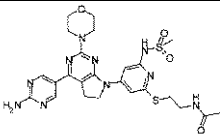
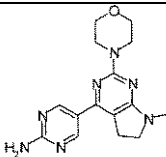
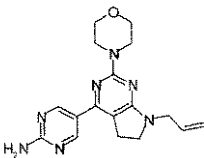
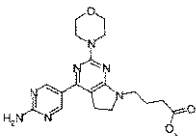
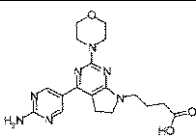
[Exemplo 2]

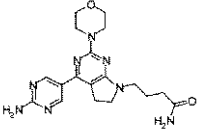
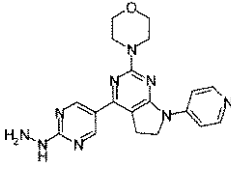
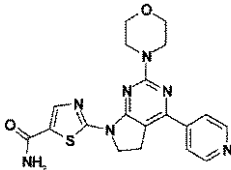
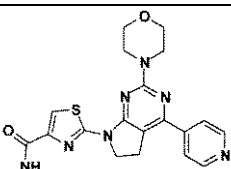
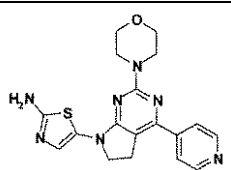
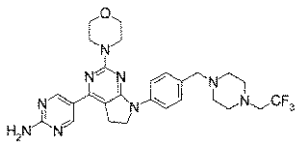
[0001049] Os seguintes compostos podem ser sintetizados da mesma maneira como cada Exemplo acima.

Fórmula estrutural	Composto nome
	1-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-propan-2-ol

	2-{4-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-2-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-pyridin-2-ylamino}-propan-1-ol
	N-{4-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-2-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-pyridin-2-yl}-N',N'-dimethyl-propan-1,3-diamine
	1-{4-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-2-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-ol
	Metilamida de ácido 4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-2-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-carboxílico
	1-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-2-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2,2-dimethyl-propan-1-ona
	Éster metílico de ácido 3-{4-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-2-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-pyridin-2-yl}-benzóico
	3-{4-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-2-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-pyridin-2-yl}-N-(3-carbamoyl-propyl)-benzamida
	Amida de ácido 2-(2-morpholin-4-yl-7-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-tiazol-5-carboxílico
	Amida de ácido 2-(2-morpholin-4-yl-7-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-tiazol-5-carboxílico

	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-5-ilamina
	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-5-ilamina
	Amida de ácido 2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	Amida de ácido 2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-ilamina
	2-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-ilamina
	5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-ilamina
	5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-tiazol-4-ilamina
	2-({4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-metil-amino)-etanol

	5-(7-{2-[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina
	3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}propan-1-ol
	N-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilsulfanil}-etil)-acetamida
	3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilsulfanil}-propionamida
	N-(2-{4[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-6-metanossufonilamino-piridin-2-ilsufanil}-etil)-acetamida
	5-(7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina
	5-(7-alil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina
	Éster metílico de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-butírico
	Ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-butírico

	4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-butiramida
	[5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrol[2,3-d]-pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-hidrazina
	Amida de ácido 2-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]-pirimidin-7-il)-tiazol-5-carboxílico
	Amida de ácido 2-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]-pirimidin-7-il)-tiazol-4-carboxílico
	5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrol[2,3-d]-pirimidin-7-il)-tiazol-2-ilamina
	5-(2-morfolin-4-il-7-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-fenil}-6,7-diidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina

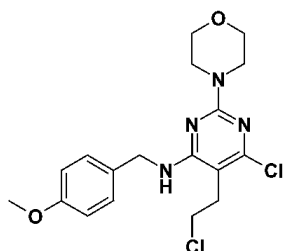
[0001050] A seguir, é descrito um processo para a preparação de um composto intermediário a ser utilizado para a preparação de um composto da fórmula (I) da presente invenção.

Exemplo 1-J-01

4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (J-01)

Etapa A1

{[6-Cloro-5-(2-cloroetil)-2-morfolin-4-il]-pirimidin-4-il}-(4-metoxibenzil)-amina (J-01-A1)



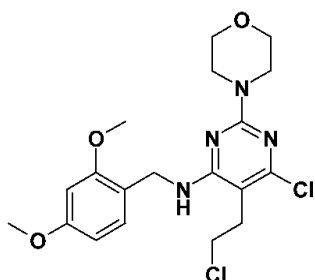
[0001051] 4-[4,6-Dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina (2,9 g) obtido na Etapa B do Exemplo 1-B-01, 4-metoxibenzilamina (1,91 ml) e diisopropiletilamina (3,40 ml) foram dissolvidos em acetonitrila (40 ml), seguidos por refluxo durante 10 horas. Além disso, 4-metoxibenzilamina (0,64 ml) e diisopropiletilamina (0,85 ml) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 1 hora. Após o solvente ser concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (150 ml), que foi lavado com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (200 ml) e salmoura (200 ml), seguido por secagem sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi filtrado, seguido por concentração, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol=100/0 a 100/1), para obter o composto desejado como um sólido amarelo (2,13g, 55%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,23 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,87 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,16 (1H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,55 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,68-3,78 (8H, m), 3,62 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,91 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 361 $[(M+H)^+]$.

Etapa A2

{[6-Cloro-5-(2-cloroetil)-2-morfolin-4-il]}-pirimidin-4-il}-(2,4-dimetoxibenzil)-amina (J-01-A2)



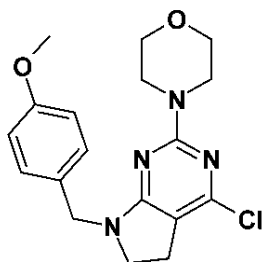
[0001052] Da mesma maneira como na Etapa A1, de 4-[4,6-dicloro-5-(2-cloroetil)-pirimidin-2-il]-morfolina e 2,4-dimetoxibenzilamina, o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,16 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 6,48 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 6,42 (1H, dd, $J = 8,2, 2,3\text{Hz}$), 5,43 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,52 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 3,86 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,70-3,77 (8H, m), 3,55 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,89 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 427 $[(M+H)^+]$.

Etapa B1

4-Cloro-7-(4-metoxibenzil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (J-01-B1)



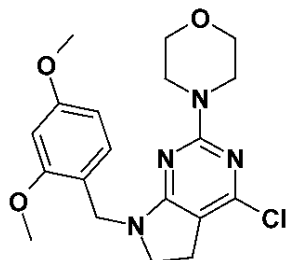
[0001053] Composto J-01-A1 (2,30 g) preparado como acima, foi dissolvido em acetonitrila (290 ml), carbonato de cério (5,65 g) e iodeto de sódio (1,83 g) foram adicionados, seguidos por refluxo durante 10 horas. A mistura reacional foi diluída com água (200 ml), seguida por extração com acetato de etila (200 ml $\times$ 2). Após a camada orgânica ser lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio, o agente de secagem foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter um pó amarelo pálido (2,10g). O produto bruto foi utilizado para a próxima reação sem purificação.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,19 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 6,86 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 4,48 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,70-3,80 (8H, m), 3,43 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,87 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 361 $[(M+H)^+]$.

Etapa B2

4-Cloro-7-(2,4-dimetoxibenzil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (J-01-B2)



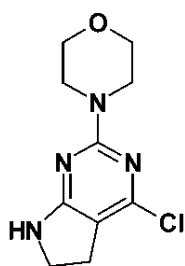
[0001054] Da mesma maneira como na Etapa B1, do composto J-01-A2 preparado como acima, o composto desejado foi obtido como um pó amarelo pálido. O produto bruto foi utilizado para a próxima reação sem purificação.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,14 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 6,46 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 6,42 (1H, dd, $J = 7,9,2,2\text{Hz}$), 4,49 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,61-3,81 (8H, m), 3,50 (2H, t, $J = 8,7\text{Hz}$), 2,86 (2H, t, $J = 8,7\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 391 $[(M+H)^+]$.

Etapa C

4-Cloro-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (J-01-C)



[Metódo C-1]

[0001055] Composto J-01-B1 (1,87 g) preparado como no acima foi dissolvido em ácido trifluoroacético (5,2 ml), e ácido sulfúrico concentrado (290 μl , 1,05 equivalentes) foi adicionado, seguido por refluxo durante 3 horas. Quantidade em excesso de solvente foi removida sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi vertido em água gelada (aproximadamente 25 ml), seguido por neutralização com 5M de hi-

dróxido de sódio com resfriamento por gelo. A mistura reacional foi extraída duas vezes com acetato de etila/tetraidrofurano (4/1, 150 ml), e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seguida por secagem sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para obter um pó marrom pálido (1,78 g). O produto bruto foi utilizado para a próxima reação sem purificação.

[Metódo C-2]

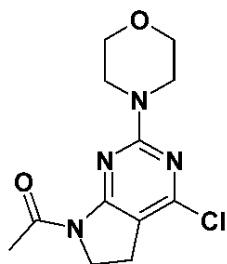
[0001056] Composto J-01-B2 (2,6 g) preparado como acima foi dissolvido em ácido trifluoroacético (6,7 ml), seguido por refluxo durante 1 hora. Quantidade em excesso de solvente foi removida sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi vertido em água gelada (aproximadamente 70 ml), seguido por neutralização com água de bicarbonato de sódio saturado com resfriamento por gelo. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água, e subsequentemente azeotropado com tolueno, seguido por secagem sob pressão reduzida, para obter um pó violeta (2,94 g). O produto bruto foi utilizado para a próxima reação sem purificação.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,91 (1H, brs), 3,70 (8H, s), 3,64 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,99 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 241 $[(M+H)^+]$.

Etapas D

1-(4-Cloro-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona (J-01-D)



[0001057] Composto J-01-C (2,94 g) preparado como acima, dimeti-

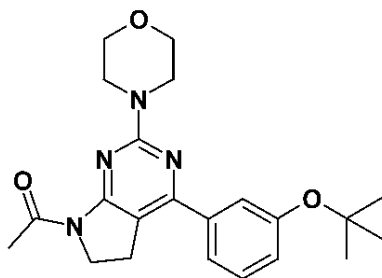
laminopiridina (28 mg) e piridina (2,48 ml) foram adicionados ao acetonitrila (50 ml), e cloreto de acetila (1,67 ml) foi adicionado gota a gota lentamente com resfriamento por gelo. A mistura reacional foi elevada para temperatura ambiente, seguida por agitação durante 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com água (200 ml) acetato de etila (200 ml), insolúveis foram filtrados através de almofada de Celite, e a almofada de celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica do filtrado foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (200 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, e lavadas com salmoura, seguidas por secagem sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano=3/0 a 2/1), para obter o composto desejado (1,67g) como um pó amarelo pálido.

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,04 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,66-3,78 (8H, brs), 2,92 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 2,62 (3H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 283 $[(M+H)^+]$.

Etapas E

1-[4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (J-01-E)



[0001058] Composto J-01-D (2,94 g) preparado como no acima, acetato de paládio (23 mg), S-Phos (87 mg), fosfato de potássio (6,61 g) e éster de pinacol de ácido 3-t-butoxifenilborônico (3,15 g) foram dissolvidos em dimetilformamida (20 ml). Em seguida, substituição de argônio foi realizada três vezes sob irradiação ultrassônica sob pressão

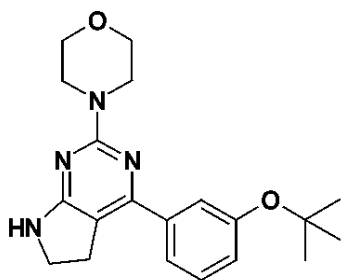
reduzida. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 1 hora, e em seguida deixando resfriar, a mistura foi diluída com acetato de etila/água (100 ml/150 ml), e em seguida a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (150 ml×2), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seguidas por secagem sobre sulfato de sódio. Após o agente de secagem ser filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano=3/0 a 2/1), para obter um sólido incolor (3,5 g, 85%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,59 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,49 (1H, t, $J = 1,9\text{Hz}$), 7,34 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,06 (1H, dd, $J = 7,9, 1,9\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,73-3,86 (8H, m), 3,16 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 2,69 (3H, s), 1,37 (9H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 397 $[(M+H)^+]$.

Etapa E

4-(3-t-Butoxifenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (J-01)



[0001059] Composto preparado como no acima (J-01-E) (3,5 g) foi dissolvido em metanol (45 ml), e 5M de solução de hidróxido de sódio aquosa (3,8 ml, 2 equivalentes) foi adicionada, seguida por refluxo durante 1 hora. Após a mistura reacional ser deixada resfriar, metanol (50 ml) foi adicionado à suspensão, para dissolver os insolúveis, seguido por neutralização com 5M de ácido clorídrico (aproximadamente 4 ml) com resfriamento por gelo. O precipitado foi filtrado, seguido por lava-

gem com água, e o pó resultante foi secado sob pressão reduzida, para obter um pó incolor (2,87 g, 92%).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,65 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,34 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,03 (1H, ddd, $J = 7,9, 2,5, 1,0\text{Hz}$), 4,69 (1H, brs), 3,74-3,82 (8H, m), 3,65 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 1,38 (9H, s).

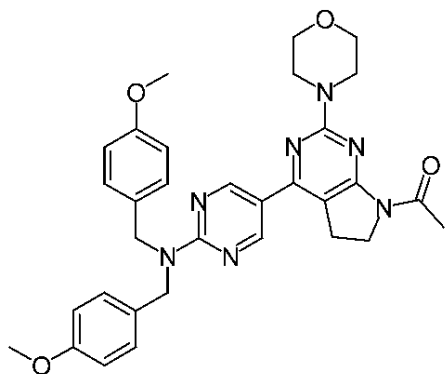
ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 355 $[(M+H)^+]$.

Exemplo 1-J-02

Bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (J-02)

Etapas A

1-(4-{2-[Bis-(4-metóxi-benzil)-amino]-pirimidin-5-il}-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)-etanona (J-02-A)



[0001060] Ao Composto J-01-D (300 mg, 1,06 mmol, 1,0 equivalente) preparado como no acima, bis-(4-metoxibenzil)-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amina (538 mg, 1,17 mmol, 1,1 equivalentes), acetato de paládio (2,4 mg, 0,0106 mmol, 1 mol%), S-Phos (8,7 mg, 0,0212 mmol, 2 % em mol) e fosfato de potássio (450 mg, 2,12 mmols, 2,0 equivalentes), dimetilformamida (5 ml) foi adicionado. A mistura foi desgaseificada sob irradiação ultrassônica. Esta foi agitada a 100°C durante 1,5 horas, seguida por adição de água, para filtrar o sólido, que foi dissolvido em diclorometano, e secado sobre sulfato de sódio anidro. Concentração foi realizada sob pressão re-

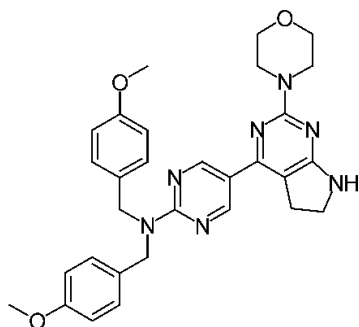
duzida, seguida por purificação por cromatografia de coluna (dicloro-metano/metanol=50/1), para obter o composto desejado como um sólido incolor (560 mg, produção de 91%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,98 (2H, s), 7,19 (4H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,85 (4H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,84 (4H, s), 4,10 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 3,84-3,76 (8,0H, m), 3,80 (6H, s), 3,18 (2H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 2,69 (3,0H, s).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 582 $[(M+H)^+]$.

Etapas B

Bis-(4-metóxi-benzil)-[5-(2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (J-02)



[0001061] A uma solução do composto J-02-A (335 mg, 0,576 mmol) preparado como acima em tetraidrofurano (12 ml), 5M de solução de hidróxido de sódio aquosa (6 ml) foram adicionados, seguidos por refluxo durante a noite. A estes, 1M de ácido clorídrico foi adicionado para neutralização, e o sólido resultante foi filtrado, que foi lavado com acetonitrila, para obter o composto desejado como um sólido incolor (290 mg, produção de 93%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,97 (2H, s), 7,18 (4H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,85 (4H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,83 (4H, s), 3,79 (6H, s), 3,79-3,73 (8H, m), 3,68 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,24 (2H, t, $J = 8,3\text{Hz}$).

ESI (Modo positivo de LC-MS) m/z 540 $[(M+H)^+]$.

[Exemplo de Teste 1]

[Medição de Atividade inibidora de PI3K]

[0001062] A atividade inibidora de compostos da presente invenção

representados pela fórmula (I) foi medida com PI3K(p110 α /p85 α) humano preparado em um sistemas de expressão de baculovírus utilizando o Kit de Detecção AlphaScreen GST (Perkin Elmer, Inc.). Uma concentração predeterminada do composto dissolvido em dimetilsulfóxido(DMSO) e PI3K foi misturada em uma placa de ensaio de 384 cavidades e após deixada descansar durante 20 minutos em temperatura ambiente, 4 μ M de PI(4,5)P2 (Echelon Corporation) e 10 μ M de ATP (5 mM de Hepes, pH 7,5, 2,5 mM de MgCl₂) foram adicionados para em iniciar a reação. Após reagir durante 15 minutos a 37°C, GST-GRP1 expresso e purificado de *Escherichia coli*, Contas Aceptoras Anti-GST (Perkin Elmer, Inc.), Contas Doadoras de Estreptavidina (Perkin Elmer, Inc.) e biotin-PI(3,4,5) P3 (Echelon Corporation) (10 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 7,5 mM de EDTA, 1 mM de DTT, 0,1% de Tween 20) foram adicionados, e após deixar descansar durante 1 hora em temperatura ambiente, luz a 520 a 620 nm emitida como um resultado de excitação com luz a 680 nm foi medida com o instrumento de medição Envision (Perkin Elmer, Inc.).

[0001063] A atividade inibidora dos compostos foi calculada por designação de um valor de 0% de atividade inibidora para o valor medido seguindo a adição de DMSO somente, designando um valor de 100% de atividade inibidora para o valor medido na ausência de ATP, e definindo a concentração que resultou em 50% de atividade inibidora como o valor de IC₅₀ (μ M).

[0001064] O Exemplo de Teste 1 descrito acima pode ser realizado de acordo com "Analytical Biochemistry, 2003, 313, 234-245; Alexander Gray e outros".

[Exemplo de Teste 2]

[Medição de Atividade inibidora de Proliferação Celular]

[0001065] A atividade inibidora de proliferação celular foi medida para os compostos da presente invenção representados pela fórmula (I). A

atividade inibidora de proliferação de célula de câncer foi medida utilizando o Cell Counting Kit-8 (Dojindo). 2000 células cada das cepas de célula de câncer de cólon humano HCT116 adquirida da American Type Culture Collection (Virginia, USA) foram semeadas em cada cavidade de uma placa de cultura de 96 cavidades seguido pela adição de uma concentração predeterminada dos compostos e cultivando em um ambiente de CO₂ durante 4 dias a 37°C. No quarto dia de cultivo, a solução do Cell Counting Kit-8 foi adicionada e a absorvência (comprimento de onda da medição: 450 nm, comprimento de onda de referência: 615 nm) foi medida de acordo com o protocolo fornecido com o *kit*. A percentagem de inibição de proliferação celular a 2,5 µM foi calculada designando um valor de 0% de inibição ao valor medido no caso de não conter um composto teste, e designando um valor de 100% de inibição para o valor medido no caso de não conter um composto teste e células.

[0001066] A atividade inibidora de proliferação de célula de câncer foi também medida para a cepa de célula de câncer de pulmão humano NCI-H460 e cepa de célula de câncer de próstata humana PC3 adquirida da American Type Culture Collection. 1000 e 3000 células de NCI-H460 e PC3, respectivamente, foram semeadas em cada cavidade de uma placa de cultura de 96 cavidades seguido por teste da mesma maneira da cepa de célula de câncer de cólon humano e calculando a percentagem de inibição de proliferação celular a 2,5 µM.

[0001067] As atividades inibidoras de enzima e atividades inibidoras de proliferação celular são mostradas nas seguintes tabelas. Como mostrado nas Tabelas 11-1, 11-2, 11-3 e 11-4 os compostos da presente invenção demonstraram atividade inibidora de enzima satisfatória e atividade inibidora de proliferação celular.

Composto do Número	Atividade inibidora de Enzima	Atividade inibidora de Proliferação Celular (Percentual de inibição a 2,5 µM)		
	PI3K α	Câncer de cólon (HCT116)	Câncer de prostate (PC3)	Câncer de pulmão de célula não pequena (NCI-H460)
(A-09)	0,009	83	96	84
(A-14)	0,08	76	98	95
(A-32)	0,24	81	81	79
(A-44)	0,05	69	79	82
(A-48)	0,02	55	62	67
(B-02)	0,03	87	96	95
(B-03)	0,24	100	95	97
(B-09)	0,26	45	56	67
(B-22)	0,30	71	22	72
(B-32)	0,47	78	29	67
(B-35)	0,87	78	61	71
(B-55)	0,34	79	47	58
(C-55)	0,05	72	87	89
(D-01)	0,04	83	89	92
(D-02)	0,02	81	87	83
(D-03)	0,02	92	88	92
(D-42)	0,014	91	88	94
(D-95)	0,007	93	91	83
(D-101)	0,009	92	89	67
(D-102)	0,007	72	70	94
(D-103)	0,006	74	80	92
(D-104)	0,006	37	34	67
(D-108)	0,007	92	90	95
(D-128)	0,008	81	60	95
(D-137)	0,092	60	71	52
(D-138)	0,11	82	85	86
(D-139)	0,009	90	89	72

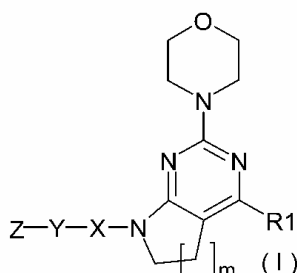
Composto do Número	Atividade inibidora de Enzima	Atividade inibidora de Proliferação Celular (Percentual de inibição a 2,5 µM)		
	PI3K α	Câncer de cólon (HCT116)	Câncer de prostate (PC3)	Câncer de pulmão de célula não pequena (NCI-H460)
(D-172)	0,008	86	86	79
(D-223)	0,007	95	95	92
(D-231)	0,011	33	37	71
(D-237)	0,005	95	97	84
(D-242)	0,010	99	100	55
(D-264)	0,007	63	72	82
(D-265)	0,006	98	96	71
(D-273)	0,010	83	79	67
(D-286)	0,008	94	89	97
(D-290)	0,009	99	99	18
(D-307)	0,009	87	89	58
(D-308)	0,007	96	94	89

(D-325)	0,11	78	73	81
(D-326)	0,24	72	81	83
(D-327)	0,07	78	79	85
(D-328)	0,06	84	84	91
(D-329)	0,26	73	65	81
(D-330)	0,02	25	0	-13
(D-332)	0,21	60	43	54
(D-333)	0,16	99	43	102
(D-334)	0,20	93	90	94

(G-27)	0,33	44	48	18
(G-05)	0,36	38	49	55
(H-12)	0,02	82	76	71
(H-32)	0,018	82	89	86
(H-34)	0,011	81	91	89

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula (I):



em que,

X representa uma ligação simples ou um grupo de ligação selecionado de -CO-, -SO₂-, -CS- ou -CH₂-;

Y representa uma ligação simples ou um grupo de ligação divalente derivado de um anel selecionado de benzeno, piridina, pirimidina, pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, furano, tiofeno, quinolina, benzoimidazol, benzotiazol, benzopirazol, naftaleno e benzotiofeno (o referido grupo de ligação pode ser não-substituído ou substituído em 1 a 6 localizações por um átomo de halogênio, -C₁₋₆ alquila ou -OC₁₋₆ alquila);

X e Y não são simultaneamente ligações simples;

Z representa um átomo de hidrogênio ou um substituinte selecionado do seguinte grupo A:

Grupo A:

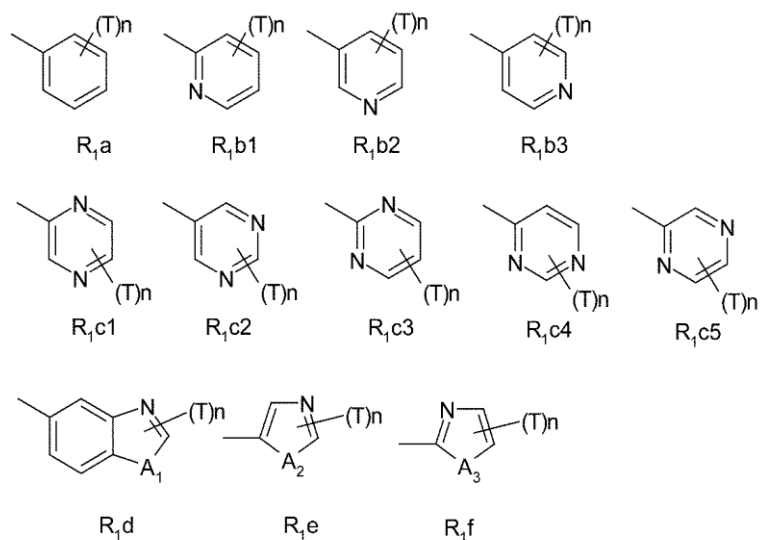
- C₁₋₆alquila,
- etinila,
- halogenoC₁₋₆alquila,
- Cyc,
- C₁₋₆alquilenos-OR,
- C₁₋₆alquilenos-COR,
- C₁₋₆alquilenos-COOR,
- C₁₋₆alquilenos-CONRR',

- C₁₋₆alquilenos-NRR',
- C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- C₁₋₆alquilenos-CO-Cyc,
- C₁₋₆alquilenos-O-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- C₁₋₆alquilenos-SO₂R,
- C₁₋₆alquilenos-SO₂-Cyc,
- halogênio,
- CN,
- SO₂R,
- SO₂-NRR',
- SO₂-NR-Cyc,
- SO₂-NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- SO₂-Cyc,
- COR,
- CO-Cyc,
- CO-Cyc-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- CO-Cyc-Cyc,
- COOR,
- CONRR',
- CONR-C₁₋₆alquilenos-OR',
- CONR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R",
- CONR-Cyc,
- CONR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- OR,
- O-alila,
- O-halogenoC₁₋₆alquila,
- O-C₁₋₆alquilenos-NRR',
- O-C₁₋₆alquilenos-CONRR',
- O-C₁₋₆alquilenos-NRCOR',

-NRR',
 -NH-NH₂,
 -NRCOR',
 -NRCO-Cyc,
 -NRCO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NRCO-C₁₋₆alquilenos-OR',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-COOR',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R'',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-NR'R'',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-NR'COR'',
 -NR-C₁₋₆alquilenos-OR',
 -NR-Cyc,
 -NR-Cyc-Cyc,
 -NR-Cyc-CO-Cyc,
 -NR-Cyc-CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NR-Cyc-NR'-Cyc,
 -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc-CO-Cyc,
 -NR-C₁₋₆alquilenos-Cyc-NR'-Cyc,
 -NRSO₂R',
 -S-C₁₋₆alquilenos-CO-Cyc,
 -S-C₁₋₆alquilenos-COOR',
 -S-C₁₋₆alquilenos-NRCOR', e
 -S-C₁₋₆alquilenos-CONRR';

m representa um número inteiro de 1 ou 2;

R¹ representa um substituinte cíclico selecionado do seguinte grupo tendo n substituintes T;



A_1 , A_2 e A_3 são respectivamente e independentemente selecionados de NH, S ou O;

T representa um substituinte selecionado do seguinte grupo

B:

Grupo B:

- Cyc,
- C₁₋₆alquila,
- C₁₋₆alquilenos-OR,
- C₁₋₆alquilenos-NRR',
- C₁₋₆alquilenos-CONRR',
- C₁₋₆alquilenos-NRCOR',
- C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- OR,
- O-halogenoC₁₋₆alquila,
- O-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
- O-COOR,
- O-COR,
- O-CONRR',
- NRR',
- NR-C₁₋₆alquilenos-NR'R'',
- NR-C₁₋₆alquilenos-OR',

-halogênio,
 -CO-Cyc,
 -CO-Cyc-Cyc,
 -CO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -COOR,
 -COO-C₁₋₆alquilenos-OR,
 -COO-C₁₋₆alquilenos-NRR',
 -COO-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -CONRR',
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-OR',
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-NR'R",
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-CONR'R",
 -CONR-Cyc,
 -CONR-C₁₋₆alquilenos-Cyc,
 -SO₂NRR',
 -NRSO₂R',
 -CN, e
 -NH-NH₂;

n representa um número inteiro de 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 (T pode ser igual ou diferente quando n é 2 a 5);

no anteriormente mencionado grupo A e grupo B,

R, R' e R" podem ser respectivamente e independentemente iguais ou diferentes e representam um átomo de hidrogênio ou uma -C₁₋₆ alquila (a referida -C₁₋₆ alquila pode ser substituída por um grupo selecionado de -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -COOH, -COO(C₁₋₆ alquila), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -NHCO(C₁₋₆ alquila), -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila) e -N(C₁₋₆ alquila)₂);

Cyc representa um anel de hidrocarboneto ou anel heterocíclico contendo nitrogênio (o referido anel de hidrocarboneto e anel heterocíclico contendo nitrogênio pode ser substituído em 1 a 3 locali-

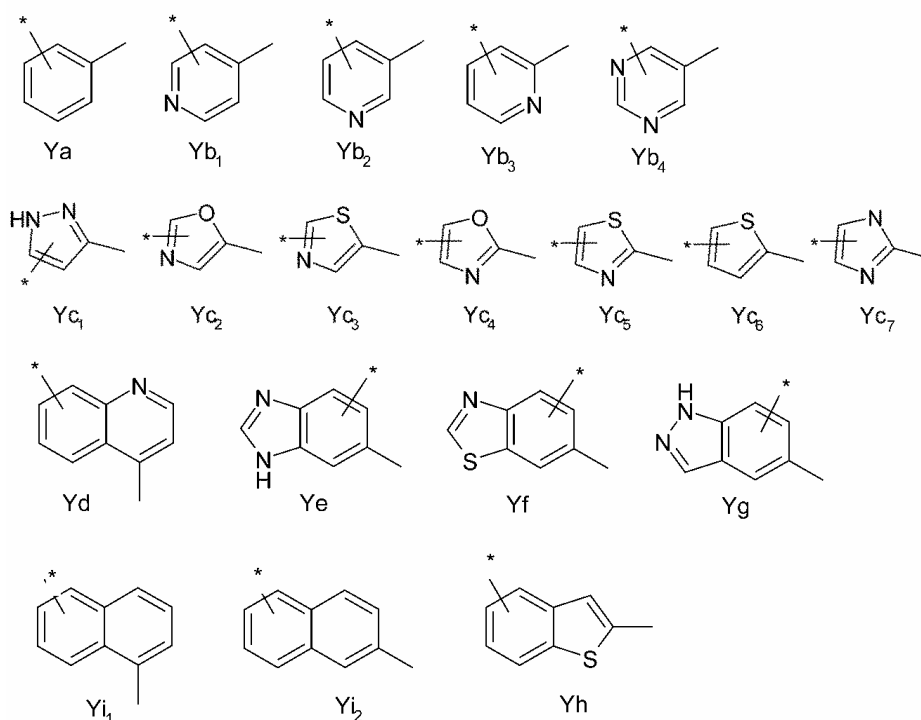
zações por um grupo selecionado de -R (R não é um átomo de hidrogênio neste momento), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -halogeno C₁₋₆ alquila, átomo de halogênio, -OR, -O-halogeno C₁₋₆ alquila, -NRR' e -SO₂R);

o referido C₁₋₆ alquilenos nos grupos A e B podem ser substituídos em 1 a 3 localizações por um grupo selecionado de -C₁₋₆ alquila, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila) e -N(C₁₋₆ alquila)₂; e R, R' e R'' em um referido -NRR', -NR'R'' ou -CONRR' no grupo A, grupo B e Cyc podem formar um anel de hidrocarboneto saturado contendo nitrogênio de 3 a 7 membros juntamente com um N adjacente]

ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é ou uma ligação simples ou um grupo de ligação divalente selecionado dos seguintes (o referido grupo de ligação pode ser não-substituído ou substituído em 1 a 6 localizações por um átomo de halogênio, -C₁₋₆ alquila ou -OC₁₋₆ alquila, e um asterisco (*) no seguinte grupo de grupos de ligação representa uma ligação com Z),

ou um sal farmacologicamente aceitável destes



3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é uma ligação simples, -CO- ou -CS-, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo de ligação em Y é um grupo de ligação não-substituído ou um grupo de ligação substituído em 1 ou 2 localizações por -flúor, -metila ou -metóxi, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Y é uma ligação simples ou um grupo de ligação como definido na reivindicação 2 selecionado de Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ ou Yb₄, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 0, 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Cyc no grupo A é um grupo monovalente ou divalente derivado de um anel de hidrocarboneto ou anel heterocíclico contendo nitrogênio selecionado de benzeno, naftaleno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, espiro[2,3]hexano, espiro[3,3]heptano, indano, tetraidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, cicloexeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina, pteridina, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidi-

na, oxazolidina, tiazina, piperidina, piperazina, morfolina ou azepano (o referido Cyc pode ser respectivamente substituído em 1 a 3 localizações por -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -O-C₁₋₆ alquilen-OH, -C₁₋₆ alquila, -C₁₋₆ alquilen-OH, fluoreto de -C₁₋₆ alquila, -COO(C₁₋₆ alquila), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alquila), -CON(C₁₋₆ alquila)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquila)₂, -SO₂(C₁₋₆ alquila) ou -CO(C₁₋₆ alquila)),

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}, R_{1d}, R_{1e} ou R_{1f}, e A é S ou O,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R, R' e R" no grupo B de T, que são iguais ou diferentes, são um átomo de hidrogênio ou C₁₋₆ alquila,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Cyc no grupo B é um grupo monovalente ou divalente derivado de um anel de hidrocarboneto ou anel heterocíclico contendo nitrogênio selecionado de benzeno, naftaleno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, espiro[2.3]hexano, espiro[3.3]heptano, indano, tetraidronaftaleno, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, cicloexeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, isoxazol, indazol, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, triazina, indol, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzopirazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, purina, pteridina, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolina, oxazolina, imidazolidina, oxazolidina, tiazina, 2,5-diidropirrol, piperidina, piperazina, morfolina ou azepano (o referido Cyc pode ser não-substituído ou respectivamente substituído em 1 a 3 localizações por -OH, -O(C₁₋₆ alquila), -C₁₋₆ alquila, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquila), -N(C₁₋₆ alquila)₂ ou -CO(C₁₋₆ alqui-

la)),

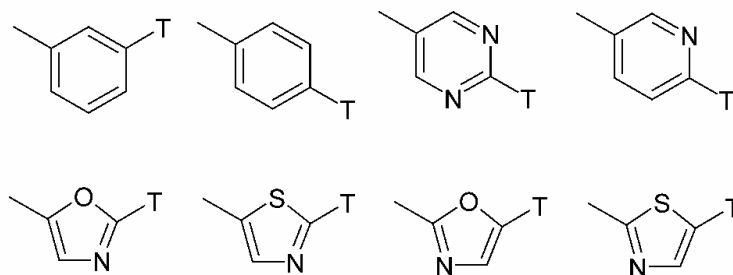
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é um grupo de ligação selecionado de -CO- ou -CS-, e Z é um grupo selecionado dos seguintes grupos quando Y é uma ligação simples:

- Cyc,
- C₁₋₆ alquilenos-Cyc,
- C₁₋₆ alquilenos-CO-Cyc,
- C₁₋₆ alquilenos-O-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,
- C₁₋₆ alquilenos-SO₂-Cyc,
- NRCO-Cyc,
- NRCO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,
- NR-Cyc,
- NR-Cyc-Cyc,
- NR-Cyc-CO-Cyc,
- NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc-CO-Cyc,
- NR-Cyc-CO-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-C₁₋₆ alquilenos-Cyc, e
- NR-C₁₋₆ alquilenos-Cyc,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é um substituinte selecionado do seguinte grupo de substituintes,



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é -3-hidroxifenila ou -2-amino-pirimidin-5-ila, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

15. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado dos seguintes compostos:

4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-01);

4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-02);

5-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-03);

4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-04);

7-(1H-indazol-5-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-05);

7-(1H-benzimidazol-5-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-06);

4-(3-metóxi-fenil)-7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-07);

4-(3-metóxi-fenil)-7-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-08);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-09);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

fenol (A-10);

5-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (A-11);

sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-ilmetil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-12);

3-[7-(1H-indazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-13);

3-[7-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-14);

3-(7-metil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-15);

3-[7-(2-metil-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-16);

3-[7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-17);

3-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzonitrila (A-18);

3-[7-(2-metil-quinolin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-19);

3-[7-(3-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-20);

3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-21);

3-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-22);

3-[7-(2,4-dimetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-23);

3-[7-(3-dimetilamino-propil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-24);

3-[7-(4-isopropil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il]-fenol (A-25);

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(3-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-26);

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-27);

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-28);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-2-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-29);

3-[7-(5-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-30);

Sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(4-cloro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-31);

Sal de ácido trifluoroacético de 2-flúor-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-32);

Sal de ácido trifluoroacético de 2-flúor-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-33);

2-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-34);

2-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-35);

3-[4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ol (A-36);

2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-37);

2-morfolin-4-il-4-piridin-3-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (A-38);

N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (A-39);

N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (A-40);

3-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-41);

3-{7-[2-(2-dimetilamino-etóxi)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (A-42);

3-[7-(4-dimetilamino-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-43);

3-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-44);

3-(7-{2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-45);

3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-46);

3-[7-(4-dimetilamino-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-47);

Sal de ácido trifluoroacético de N-{3-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (A-48);

3-(2-morfolin-4-il-7-tiazol-2-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-49);

3-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (A-50);

4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonamida (A-51);

sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-benzotiazol-6-il-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-52);

3-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonamida (A-53);

3-(2-morfolin-4-il-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (A-54);

5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

pirimidin-2-ilamina (B-01);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
pirimidin-2-ilamina (B-02);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
piridin-2-ilamina (B-03);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
piridin-2-ilamina (B-04);
4-metóxi-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (B-05);
2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-06);
2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-07);
4-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-08);
4-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-09);
4-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-10);
4-(6-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-11);
éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (B-12);
cloridrato de éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-
diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (B-13);
4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-
benzonitrila (B-14);
cloridrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-benzonitrila (B-15);
4-(3-flúor-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidina (B-16);
4-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-17);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-pirimidin-5-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-18);
N-[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanossulfonamida (B-19);
[2,6-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-20);
4-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-21);
4-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-22);
[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-23);
4-(2-metóxi-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-24);
4-(3-benzilóxi-2,6-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-25);
2,4-difluoro-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-26);
4-(2-metóxi-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-27);
2-morfolin-4-il-4,7-di-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-28);
2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-29);
[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-30);
[4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

fenil]-metanol (B-31);
cloridrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzilamina (B-32);
cloridrato de 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzilamina (B-33);
2-flúor-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzonitrila (B-34);
[2-flúor-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-35);
[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (B-36);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-37);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(4-trifluorometóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-38);
4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (B-39);
2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-40);
2-morfolin-4-il-4-fenil-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-41);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-42);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-43);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-2-ol (B-44);
5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ol (B-45);
3-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol

(B-46);

3-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (B-47);

4-(3-metóxi-fenil)-7-(4-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-48);

7-(4-metóxi-benzil)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (B-49);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (B-50);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzenossulfonamida (B-51);

2-flúor-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-52);

2,6-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-53);

4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (B-54);

6-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-ilamina (B-55);

4-(3-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(etilaminocarbonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-01);

1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-02);

[4-(3-t-butoxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-03);

[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilmetanona (C-04);

1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]propan-1-ona (C-05);

1-[4-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-

2,2-dimetil-propan-1-ona (C-06);
4-(3-t-butóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-07);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-4-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-08);
4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carbaldeído (C-09);
3-(7-metanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-10);
3-(7-etanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-11);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-2-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-12);
éster etílico de ácido [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-acético (C-13);
3-(7-benzenossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (C-14);
3-[2-morfolin-4-il-7-(tiofeno-2-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-15);
3-[7-(3-metóxi-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-16);
fenil amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-17);
(2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-18);
p-tolil amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-19);
(4-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-20);
3-[7-(4-flúor-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il]-fenol (C-21);

3-[7-(2,4-difluoro-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-22);

4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-sulfonil]-benzonitrila (C-23);

3-[2-morfolin-4-il-7-(tolueno-3-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-24);

3-[7-(4-terc-butil-benzenossulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-25);

3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometil-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-26);

3-[2-morfolin-4-il-7-(3-trifluorometil-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-27);

3-[2-morfolin-4-il-7-(4-trifluorometóxi-benzenossulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-28);

[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-p-tolil-metanona (C-29);

[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-m-tolil-metanona (C-30);

[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (C-31);

2-(4-flúor-fenil)-1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (C-32);

1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenil-propan-1-ona (C-33);

[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(3-trifluorometil-fenil)-metanona (C-34);

1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-fenil-etanona (C-35);

N-{4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-

7-carbonil]-fenil}-acetamida (C-36);
[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
piridin-2-il-metanona (C-37);
(2,4-difluoro-fenil)-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-38);
[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
piridin-4-il-metanona (C-39);
[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-o-
tolil-metanona (C-40);
(4-terc-butil-fenil)-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-41);
sal de ácido trifluoroacético de 4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-
diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-benzonitrila (C-42);
sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-
diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il-metanona (C-43);
sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-
diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-naftalen-1-il-metanona (C-44);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
3,3-dimetil-butan-1-ona (C-45);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
pentan-1-ona (C-46);
éster metílico de ácido 4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (C-47);
éster metílico de ácido 5-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-5-oxo-pentanóico (C-48);
1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-
heptan-1-ona (C-49);
sal de ácido trifluoroacético de isopropilamida de ácido 4-(3-hidróxi-
fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-
50);

sal de ácido trifluoroacético de fenetil-amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (C-51);

1-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-naftalen-1-il-etanona (C-52);

sal de ácido trifluoroacético de [4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiofen-2-il-metanona (C-53);

sal de ácido trifluoroacético de benzo[b]tiofen-2-il-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-metanona (C-54);

sal de ácido trifluoroacético de metil amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (C-55);

sal de ácido trifluoroacético de butil amida de ácido 4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (C-56);

3-[7-(butano-1-sulfonil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (C-57);

1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-etanona (D-01);

5-(7-metanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-02);

etil amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-03);

5-(7-etil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-04);

5-(7-benzil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-05);

1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-propan-1-ona (D-06);

terc-butil amida de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridina-2-carboxílico (D-07);

éster metílico de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-

diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-08);
 sal de sódio de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-09);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzamida (D-10);
 1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-fenilpropan-1-ona (D-11);
 éster metílico de ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-12);
 isopropilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-13);
 etil amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-tiocarboxílico (D-14);
 éster etílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-15);
 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-16);
 [5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-17);
 [4-(4-etil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-18);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-19);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-20);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-21);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-22);

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-23);

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2,6-difluoro-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-24);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-25);

5-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-26);

[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil-metanona (D-27);

fenilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-28);

éster etílico de ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-acético (D-29);

éster etílico de ácido 3-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-propiónico (D-30);

carbamoilmetil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-31);

(2-carbamoil-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-32);

ácido {[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-acético (D-33);

ácido 3-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-propiónico (D-34);

ácido 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butírico (D-35);

5-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-36);

5-[7-(6-flúor-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-37);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butiramida (D-38);

éster de 2-metóxi-etila de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-39);

éster alílico de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-40);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (D-41);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-42);

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-43);

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (D-44);

N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-acetamida (D-45);

(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-46);

(3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-47);

N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-48);

5-[7-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-49);

5-(7-etanossulfonil-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-50);

5-[2-morfolin-4-il-7-(propano-1-sulfonil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-51);

éster metílico de ácido 3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzóico (D-52);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-53);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-54);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida (D-55);

éster etílico de ácido 4-{[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbonil]-amino}-benzóico (D-56);

5-(2-morfolin-4-il-7-fenil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-57);

5-[7-(2,4-difluoro-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-58);

(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-59);

[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-60);

(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-61);

5-{7-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-62);

5-{7-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-63);

[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piperidin-4-il-metanona (D-64);

(4-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-65);

(4-piridin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-66);

piperidin-4-ilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-67);

(2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-68);

5-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-69);

1-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-70);

5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-71);

5-{7-[6-(2-dimetilamino-etóxi)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-72);

{5'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (D-73);

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (D-74);

4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (D-75);

[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-76);

(3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-77);

(piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-78);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-79);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (D-80);

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-81);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-82);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-83);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida (D-84);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-morfolin-4-il-metanona (D-85);

5-{7-[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-86);

5-{7-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-87);

(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-88);

1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-butano-1,4-diona (D-89);

1-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-morfolin-4-il-butano-1,4-diona (D-90);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida (D-91);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida (D-92);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propila)-benzamida (D-93);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-94);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-95);

5-{7-[3-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-96);

5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-97);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonamida (D-98);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (D-99);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-hidróxi-etil)-benzenossulfonamida (D-100);

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-101);

[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-102);

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-103);

[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-104);

(3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-105);

[3-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-106);

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-107);

[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-108);

1-(4-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (D-109);

5-[2-morfolin-4-il-7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-110);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-111);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-112);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (D-113);

5-[7-(1-benziloximetil-1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-114);

5-[7-(1H-benzimidazol-5-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-115);

N-{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (D-116);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-117);

2-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-118);

2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-119);

{2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-120);

{2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-tiazol-4-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-

121);

{4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-122);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-123);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida (D-124);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-125);

5-[2-morfolin-4-il-7-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-126);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenilsulfanil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-127);

{5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-128);

5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-129);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-130);

5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(2-piperazin-1-il-etil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-131);

5-{2-morfolin-4-il-7-[3-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-132);

5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-133);

1-[4-(2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-134);

[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-

5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-135);

5-(7-{3-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-136);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-137);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-138);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-139);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-140);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-piperazin-1-il-metanona (D-141);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-142);

1-[4-(2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-143);

5-(7-{4-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-144);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-145);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-146);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-147);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-148);

5-{7-[2-flúor-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-149);

5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-150);

5-{7-[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-flúor-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-151);

2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-152);

{3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-153);

metil-(3-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-154);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-155);

1-(4-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-benzil}-piperazin-1-il)-etanona (D-156);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-157);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-158);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona (D-159);

metil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-160);

metil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-161);

{4-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-162);

metil-fenil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-163);

5-{7-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-164);

5-{7-[4-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-165);

2-(4-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzenossulfonil}-piperazin-1-il)-etanol (D-166);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ilamino}-etanol (D-167);

3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-168);

3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-169);

3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-170);

2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-171);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-etanona (D-172);

5-[7-(2-flúor-5-morfolin-4-il-metil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-173);

5-(2-morfolin-4-il-7-o-tolil-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-174);

5-{7-[2-flúor-4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-175);

5-[7-[2-metil-4-(piperazina-1-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-176);

metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-177);

5-[7-(3-metil-piridin-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-178);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etil]-benzamida (D-179);

o-tolilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-180);

(2-isopropil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-181);

2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-182);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona (D-183);

2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-184);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-etanona (D-185);

2-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-186);

2-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etanona (D-187);

3-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-188);

3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (D-189);

3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-190);

3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-(4-etil-piperazin-1-il)-propan-1-ona (D-191);

3-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-1-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (D-192);

5-[7-(4-metil-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-193);

(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amino}-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-194);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-flúor-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-195);

5-{7-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-196);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-197);

5-{7-[2-flúor-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-198);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il-metanona (D-199);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-200);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-201);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona

(D-202);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-flúor-fenil}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-203);

5-[7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-204);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida (D-205);

{4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-206);

{4-[metil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-207);

[4-(3-morfolin-4-il-propilamino)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-208);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-209);

o-tolilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-210);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-211);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,N-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzenossulfonamida (D-212);

(2-etil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-213);

(2-propil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-

5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-214);
(2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-215);
fenilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-216);
(2-cloro-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-217);
[2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-218);
[2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-219);
[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-220);
[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-221);
(2-flúor-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-222);
[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-223);
[5-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-224);
(2,6-difluoro-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-225);
metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-226);
 metil-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-fenil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-227);
 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona (D-228);
 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-229);
 {5-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-3-il}-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (D-230);
 [4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-231);
 [4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-232);
 [3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-233);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-benzonitrila (D-234);
 [3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-235);
 [2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-236);
 (2-metil-5-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-237);
 [2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-

pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-238);

[5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-239);

(2-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-240);

[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-241);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-242);

[2-metil-3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-243);

[2-metil-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-244);

[3-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-245);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (D-246);

[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-247);

5-{7-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-248);

5-{7-[5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-249);

5-{7-[5-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-250);

[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-251);

[2-metil-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-252);

[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-253);

[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-254);

[2-metil-5-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-255);

[2,6-difluoro-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-256);

[2,6-difluoro-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-257);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-benzamida (D-258);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-4-il-metil-benzamida (D-259);

4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-260);
 4-metil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-261);
 benzil-metil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-262);
 metil-fenetil-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-263);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-264);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-265);
 5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-266);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-pirrolidin-1-il-metanona (D-267);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-piperidin-1-il-metanona (D-268);
 {3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico (D-269);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-tiazol-2-il-benzamida (D-270);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (D-271);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-azepan-1-il-metanona (D-272);
 (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-273);
 (2-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-

morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-274);
 (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-275);
 (4-metil-piridin-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-276);
 N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-isonicotinamida (D-277);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-278);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-279);
 (2-metil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-280);
 (5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-281);
 4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (D-282);
 (2,6-dimetil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-283);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-284);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-metanona (D-285);
 {4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-286);
 3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-

carboxílico (D-287);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona (D-288);

[2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-289);

[5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-290);

[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-291);

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metil-fenil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carbotióico (D-292);

4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzilamida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-293);

{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-294);

metil-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etil}-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-295);

5-(7-{4-[2-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-etil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-296);

metil-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-297);

metil-[3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzil]-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-298);

(4-dietilamino-2-metil-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-299);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metóxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-300);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-301);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-302);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-303);

3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-304);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-305);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-306);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-307);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona (D-308);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-309);

{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-4-cloro-fenil}-morfolin-4-il-metanona (D-310);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-metil-fenil}-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-metanona (D-

311);

(4-metil-bifenil-3-il)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-312);

(2-metil-5-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico (D-313);

5-[2-morfolin-4-il-7-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-314);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-315);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-316);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-317);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (D-318);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-319);

4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-flúor-N-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (D-320);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-321);

{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-metanona (D-322);

5-(2-morfolin-4-il-4-piridin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-pirimidin-2-ilamina (D-323);

{6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-naftalen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (D-324);

5-{7-[3-flúor-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-325);

5-{7-[2-flúor-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-326);

5-{2-morfolin-4-il-7-[4-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-327);

5-{7-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-328);

5-(7-{4-[4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-329);

5-(7-{4-[4-(4-fluorobutil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-330);

5-(2-morfolin-4-il-7-{4-[4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-ilmetil]-fenil}-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirimidin-2-ilamina (D-332);

5-{7-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)naftalen-2-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-333);

5-{7-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (D-334);

5-[7-(2-flúor-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (D-335)

4-(3-etilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-01);

4-(3-metilaminocarboniloxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-02);

4-(3-acetoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-7-(piridin-4-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-03);

2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(2-piridin-2-iletóxi)fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-04);

2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(3-piridin-3-il-propóxi)-fenil]-6,7-diidro-

5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-05);
 2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-4-[3-(piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (E-06);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrila (E-07);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilamina (E-08);
 N-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzil]acetamida (E-9);
 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-pirrolidin-1-ilmetilfenol (E-10);
 2-dietilaminometil-5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenol (E-11);
 5-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-piperidin-1-ilmetil-fenol (E-12);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenilamina (F-01);
 éster metílico de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-01);
 éster metílico de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-02);
 ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-03);
 ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-04);
 N-(2-dimetilaminoetil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-05);
 N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-06);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-07);
N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-08);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-09);
N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-10);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-11);
N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-12);
N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-13);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida (G-14);
N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-15);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-3-ilmetil-benzamida (G-16);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-17);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-18);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida (G-19);
N-benzil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-20);
N-(2-metóxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-21);
N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-22);
N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-23);
N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-24);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenetil-benzamida (G-25);
N-isobutil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-26);
éster de 2-dimetilamino-etila de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-27);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-28);
cloridrato de éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-29);
N-(2-dimetilamino-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-30);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-31);
éster metílico de ácido 4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-32);
4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-33);
N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-34);
N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-35);
4-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-36);
éster de 2-dimetilamino-etila de ácido 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-

6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzóico (G-37);
Sal de ácido trifluoroacético de N,N-dimetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-38);
Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-39);
Sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-40);
Sal de ácido trifluoroacético de N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-41);
Sal de ácido trifluoroacético de N-carbamoilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-42);
sal de ácido trifluoroacético de 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenil-benzamida (G-43);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-fenetil-benzamida (G-44);
N-(2-metóxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-45);
3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (G-46);
N-(3-hidróxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-47);
N-(1-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-48);
N-(2-metóxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-49);
(4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-50);
(4-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-51);

N-(3,3-dimetil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-52);
 N-ciclopropilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-propil-benzamida (G-53);
 N-((S)-2-hidróxi-1-fenil-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-54);
 N-(3-morfolin-4-il-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-55);
 N-(3-dimetilamino-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-56);
 3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-57);
 N-cicloexilmetil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-58);
 N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-59);
 Sal de ácido trifluoroacético de N-isopropil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-60);
 Sal de ácido trifluoroacético de N-isobutil-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-61);
 N-etil-N-(2-hidróxi-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-62);
 sal de ácido trifluoroacético de (3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-63);
 N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-64);
 azetidín-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-65);
 sal de ácido trifluoroacético de (4-etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-

7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-66);

N,N-dietil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-67);

sal de ácido trifluoroacético de ((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-68);

[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona (G-69);

sal de ácido trifluoroacético de (3-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-70);

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-71);

(2,5-diidro-pirrol-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-72);

[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona (G-73);

N-cicloexil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-74);

(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-75);

Sal de ácido trifluoroacético de N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-76);

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-77);

azetidin-1-il-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-78);

N-(3-hidróxi-propil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-79);

N-ciclopentil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-80);

sal de ácido trifluoroacético de (3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-81);

N-(2-metóxi-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-82);

(4-metil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-83);

sal de ácido trifluoroacético de (4-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-84);

N-metil-N-(3-metil-butil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-85);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida (G-86);

(4-etil-piperazin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-87);

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dietilamino-etil)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-88);

Sal de ácido trifluoroacético de N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-89);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-90);

3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida (G-91);

N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-92);
 N-indan-2-il-3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-benzamida (G-93);
 (3-hidróxi-piperidin-1-il)-[3-(2-morfolin-4-il-7-piridin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenil]-metanona (G-94);
 sal de ácido trifluoroacético de 7-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(3-metóxi-fenil)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (H-01);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-02);
 3-{7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-03);
 3-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-04);
 4'-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol (H-05);
 4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-ol (H-06);
 1-(4-{4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-etanona (H-07);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidróxi-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-08);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-09);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2-hidróxi-1-metil-etilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-10);
 4'-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-3-ol (H-11);
 3-{7-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-

diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-12);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3-hidróxi-propilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-13);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-14);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-15);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-(7-{2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-16);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-17);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-[2-morfolin-4-il-7-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-18);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(cicloexilmetil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-19);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-20);
 3-{7-[2-(isobutil-metil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-21);
 3-(7-{2-[metil-(3-metil-butil)-amino]-piridin-4-il}-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-fenol (H-22);
 1-{4-[4-(3-hidróxi-fenil)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol (H-23);
 sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-24);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-25);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-26);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{2-morfolin-4-il-7-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-piridin-4-il]-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-27);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(indan-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-28);

sal de ácido trifluoroacético de 3-{7-[2-(2,5-diidro-pirrol-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-fenol (H-29);

sal de ácido trifluoroacético de 3-[7-(2-cicloexilamino-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-fenol (H-30);

5-[2-morfolin-4-il-7-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-6,7-diidro-5-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-31);

5-[7-(2-dimetilaminoetóxi-piridin-4-il)-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-pirimidin-2-ilamina (H-32)

N-{4-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-piridin-2-il}-N,N',N'-trimetil-propan-1,3-diamina (H-33);

5-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-34);

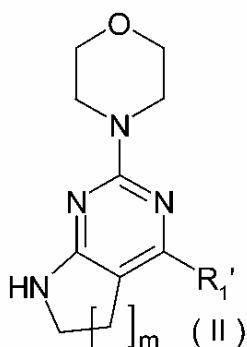
{4'-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il}-dimetil-amina (H-35);

5-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-morfolin-4-il-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-pirimidin-2-ilamina (H-36);

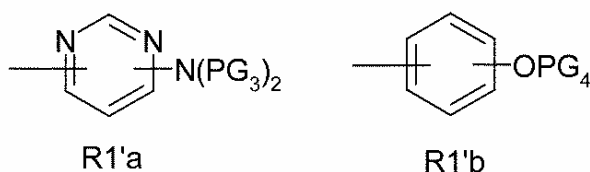
N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-2-morfolin-4-il-5,6-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-fenil}-metanossulfonamida (I-01);

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

16. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela seguinte fórmula geral (II):



em que, m é igual ao definido na fórmula (I) da reivindicação 1, R^{1'} representa um grupo tendo o mesmo significado de R¹ da fórmula (I) da reivindicação 1, ou R^{1'} é o seguinte grupo:



[em que, PG₃ representa um grupo de proteção de amina selecionado de metoxycarbonila, etoxycarbonila, t-butoxycarbonila, benziloxycarbonila, 9-fluororenilmetoxycarbonila (Fmoc), formila, acetila, cloroacetila, tricloroacetila, trifluoroacetila, benzoíla, metila, alila, benzi-la, 2-metoxibenzila, 4-metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila; e

PG₄ representa um grupo de proteção de grupo hidroxila selecionado de metila, t-butila, metoximetila, metiltiometila, 2-metoxietoximetila, benziloximetila, tetraidropiranila (THP), tetraidrofuranila, trimetilsilila, trietilsilila, t-butildimetilsilila, formila, acetila, pivaloí-la, benzoíla, metoxycarbonila, etoxycarbonila ou viniloxycarbonila].

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo desta o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de ser para uso como um Inibidor de PI3K.

19. Agente preventivo ou agente terapêutico de uma doença proliferativa, caracterizado pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo desta, o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

20. Agente preventivo ou agente terapêutico de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a doença proliferativa é câncer.

21. Agente preventivo ou agente terapêutico de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de cólon, câncer de próstata ou câncer de pulmão de célula não pequena.